

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 200,00 mg  
Pour un comprimé pelliculé.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.  
Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :

- maux de tête,
- états grippaux,
- douleurs dentaires,
- courbature,
- règles douloureuses.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

Population <sup>1</sup>	Dose <b>par prise</b>	Intervalle <b>minimum</b> entre deux prises <sup>2</sup>	Dose <b>journalière maximale</b>
Enfants de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans)	200 mg (1 comprimé)	6 heures	600 mg/jour (3 comprimés)
Enfants ≥ 30 kg (à partir de 11 à 12 ans)	200 à 400 mg (1 à 2 comprimés)	6 heures	1200 mg/jour (6 comprimés)
Adultes <sup>3</sup>	200 à 400 mg (1 à 2 comprimés)	6 heures	1200 mg/jour (6 comprimés)

<sup>1</sup> L'âge approximatif indiqué par rapport au poids n'est donné qu'à titre indicatif. Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).

<sup>2</sup> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

<sup>3</sup> Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie (voir également rubrique 4.4).

## **Durée de traitement**

Enfants : Si ce médicament est utilisé pendant plus de trois jours ou que les symptômes persistent, un médecin doit être consulté.

Adultes : Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, un médecin doit être consulté.

## **Mode d'administration**

Voie orale.

Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV),
- lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

L'utilisation concomitante d'IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

#### **Population pédiatrique**

Il existe un risque d'insuffisance rénale chez les enfants et adolescents en état de déshydratation.

#### **Sujets âgés**

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

### Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ≤ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen attentif et les doses élevées (2400 mg par jour) doivent être évitées.

Un examen attentif doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg par jour) sont nécessaires.

La tension artérielle doit être étroitement surveillée au début et tout au long du traitement.

Les patients doivent être informés des signes d'effets indésirables cardiovasculaires graves (par exemple, des douleurs thoraciques, essoufflement, faiblesse, troubles de l'élocution) et les mesures à prendre s'ils se produisent.

Il faut être prudent avec l'utilisation d'IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé, chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC), ou immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque, en tenant compte notamment des médicaments concomitants.

### Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. IBUPRANE

200 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

#### Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

#### Effets hépatiques :

Les patients prenant IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé, doivent être surveillés pour des signes ou symptômes de réactions hépatiques cliniquement significatifs. Si de tels signes ou symptômes se développent, le traitement par IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé, doit être interrompu.

#### Rétention hydro-sodée :

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

#### Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

#### **Précautions d'emploi**

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Risque lié à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

### Associations déconseillées

#### + **Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### + **Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$ g par prise et/ou $\geq 3$ g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$ mg par prise et/ou $< 3$ g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### + **Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

#### + **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

#### + **Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

#### + **Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

#### + **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

#### + **Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

#### + **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

#### + **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ **Tenofovir disoproxil**

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

### **Associations à prendre en compte**

+ **Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison d'une possible augmentation des effets indésirables.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

+ **Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ **Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ **Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

+ **Pentoxifylline**

Augmentation du risque hémorragique.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

##### Aspect malformatif : 1<sup>er</sup> trimestre

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

##### Aspect fœtotoxique et néonatal : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestres expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :

- *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
- à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire

Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'IBUPRANE 200 mg, comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

### **Allaitement**

Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

### **Fertilité**

Sans objet.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

#### **4.8. Effets indésirables**

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

### **Effets gastro-intestinaux**

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

### **Réactions d'hypersensibilité**

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).
- Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

### **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité). Fréquence : "non connue".

Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

### **Effets sur le système nerveux central**

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

### **Autres**

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale, acidose métabolique et néphrite tubulo-interstitielle.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

### **Quelques modifications biologiques ont pu être observées**

- Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique et thrombocytopenie.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté aux autorités nationales compétentes.

## **4.9. Surdosage**

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique, code ATC : N02B.**

## **Mécanisme d'action**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène à 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire est rapportée. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

### **Absorption**

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose. L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

### **Distribution**

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la  $C_{max}$  synoviale étant environ égale au tiers de la  $C_{max}$  plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

### **Biotransformation**

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

### **Élimination**

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugés.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Amidon de maïs, amidon de maïs prégelatinisé, carboxymethyl-amidon sodique, acide stéarique, talc, silice colloïdale anhydre, hypromellose, macrogol, Talc, dioxyde de titane, erythrosine, siméticone émulsion ( diméthyl siloxanes et silicones, méthylcellulose, gel de silice précipité, dimethylcyclosiloxane, silice amorphe, acide sorbique, peroxyde d'hydrogène.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

24 mois.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à température inférieure à 25°C, dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Pvc transparent/ Aluminium)

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Winthrop Pharma Tunisie**

34, Avenue de Paris 2033 Megrine Tunisie.

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

N° AMM : 9103851

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

09/10/2013

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Février 2019 (Référence Upfen : ANSM 13/03/2018)

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

### **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non tableau