1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimé pelliculé blanc à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : 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 ;
- courbatures ;
- règles douloureuses

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d?administration

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

Posologie

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

ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 20 KG (environ 6 ans).

Affections douloureuses et/ou fébriles

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).

Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) : 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg).

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) : 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg).

Sujets âgés: l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4).

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Durée de traitement

Chez l?enfant et l?adolescent, si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours, ou si les symptômes s?aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Chez l?adulte, 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, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- 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 ;

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d?aménorrhée) (voir rubrique 4.6),

- 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, hémorragie digestive ou antécédents d'hémorragie digestive récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou

d'ulcération objectivés) ;

- insuffisance hépatique sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA) ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- Mifamurtide : Aux doses élevées d?AINS, risque de moindre efficacité du mifamurtide (voir rubrique 4.5).

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?IBUPRADOLL 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 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).

Les enfants et adolescents déshydratés ont un risque d?insuffisance rénale.

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 IBUPRADOLL 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'oedème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (? 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (classes II-III NYHA), une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif et l?utilisation de doses élevées (2400 mg par jour) doit être évitée.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, certaines mortelles, y compris la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rarement rapportées en association avec l?utilisation d?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 dans le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l?ibuprofène. L?ibuprofène devrait être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses, d'un rash cutané, de cloques, de rougeur de la peau ou de tout autre signe d?hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

Dissimulation des symptômes d?une infection sous-jacente

IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé peut masquer les symptômes d?une infection, ce qui peut retarder la mise en place d?un traitement adéquat et ainsi aggraver l?évolution de l?infection. C?est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d?origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle.

Lorsque IBUPRADOLL 200 mg, comprimé pelliculé est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l?infection, il est conseillé de surveiller l?infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s?ils s?aggravent.

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.

Rétention hydro-sodée:

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'oedèmes, 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 hyperkaliémiants (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 pémétrexed, 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 hyperkaliémiants, 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 ?uvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, 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.

Association contre indiquée

+ Mifamurtide

Aux doses élevées d?AINS, risque de moindre efficacité du mifamurtide.

Associations déconseillées

(Voir rubrique 4.4)

+ Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien que ces données présentent des incertitudes quant à l?extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l?utilisation à long terme d?ibuprofène réduise l?effet cardioprotecteur de faibles doses d?acide acétylsalicylique ne peut être exclue. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 5.1).

+ 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).

+ Pémétrexed (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 pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

+ Nicorandil

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

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

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Ces effets sont généralement réversibles

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l?association.

+ Antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles.

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l?association.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles.

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l?association.

+ 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.

+ Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

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

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Ténofovir 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.

+ Cobimetinib

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

+ Antiagrégants plaquettaires

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

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Majoration du risque d'hémorragie

+ 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 :

Majoration du risque hémorragique.

+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques :

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L?inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l?embryon ou du f?tus.

Risques associés à l?utilisation au cours du 1er trimestre

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l?animal, il a été montré que l?administration d?un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d?organogénèse de la gestation.

Risques associés à l?utilisation à partir de la 12ème semaine d?aménorrhée et jusqu?à la naissance :

- A partir de la 12ème semaine d?aménorrhée et jusqu?à la naissance, tous les AINS, par l?inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le f?tus à une atteinte fonctionnelle rénale :
  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse f?tale) : 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).

Risques associés à l?utilisation au-delà de la 24ème semaine d?aménorrhée et jusqu?à la naissance:

Au-delà de la 24ème semaine d?aménorrhée, les AINS peuvent exposer le f?tus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à partir du début du 6ème mois (au-delà de la 24ème semaine d?aménorrhée) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite f?tale ou néonatale voire à une mort f?tale 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.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d?une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d?aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

A partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée): toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, f?tale 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 A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l?ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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 et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (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 ulcérative, douleur abdominale haute, distension abdominale, melæna, hématémèse, colite, 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.

?dème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine 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, oedème, aggravation d'urticaire chronique, réaction d?hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d?hypersensibilité) ;

- 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: oedème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique et autres réactions d?hypersensibilité.

Effets cutanés

Rash maculo-papulaire, érythème polymorphe, purpura, ?dème de la face.

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

Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

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

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées (fréquence indéterminée).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Effets sur le système nerveux central

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

Autres

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés ;

- Oligurie, insuffisance rénale ;

- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite,

- troubles de l?oreille interne: acouphène,

- troubles généraux: ?dème périphérique, gonflement,

- troubles hépatobiliaires: troubles hépatiques, ictère, exceptionnels cas d'hépatite,

- troubles psychiatriques: nervosité,

- troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

- Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, autres anomalies du bilan hépatique exceptionnels cas d'hépatite ;

- Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, leucopénie, thrombocytopénie, diminution de l?hématocrite et du taux d?hémoglobine.

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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Signes

- vertiges,

- douleur abdominale, nausées, vomissements,

- anomalies du bilan hépatique,

- hyperkaliémie, acidose métabolique,

- sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, perte de conscience, convulsions,

- insuffisance rénale,

- dyspnée, dépression respiratoire,

- hypotension.

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

Conduite à tenir

- 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 ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE, 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.

Effets pharmacodynamiques

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques ont montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne peuvent pas exclure que l?usage régulier, à long terme de l?ibuprofène puisse réduire l?effet cardioprotecteur de faibles doses d?acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 4.5)

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 (Cmax 17 ± 3,5 ?g/ml pour un comprimé de 200 mg et 30,3 ± 4,7 ?g/ml pour un comprimé de 400 mg).

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 Cmax 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 heure

Biotransformation

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

Elimination

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 glucoroconjugués.

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

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type C), acide stéarique, talc, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), siméticone émulsion SE 4.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12, 20, 24 ou 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Pas d?exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L?AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D?AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 653 1 0 : 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 653 2 7 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 653 3 4 : 24 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 653 4 1 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L?AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.