1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NUROFENFLASH 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 400,00 mg
Sous forme de lysinate d'ibuprofène..... 684,00 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 30 kg (soit environ 11-12 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.

Il est indiqué chez l?adulte dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura après au moins un avis médical.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie:

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 30 KG (ENVIRON 11-12 ANS).

Affections douloureuses et/ou fébriles

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (1200 mg par jour).

Le comprimé dosé à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intenses ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg d'ibuprofène.

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 et moment d'administration

Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Migraine

1 comprimé à 400 mg le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.

Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.

Durée du traitement

Affections douloureuses et/ou fébriles

Chez l?enfant et l?adolescent, si le traitement doit être suivi pendant plus de 3 jours, ou si les symptômes s?aggravent, il est conseillé au patient de consulter un médecin.

Chez l?adulte, si la douleur persiste plus de 5 jours ou si la fièvre ou la migraine persistent plus de trois jours ou si elles s?aggravent ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

Migraine

La durée de traitement ne devra pas dépasser 3 jours.

Mode d'administration:

Voie orale. Utilisation à court terme seulement.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau.

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.

- Patients ayant déjà manifesté des réactions d?hypersensibilité (par exemple antécédents d?asthme, de rhinite, d??dème de Quincke ou d?urticaire), déclenchées 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 ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),

- insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4),

- insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4),

- insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) (voir rubrique 4.4),

- lupus érythémateux disséminé (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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) (voir rubrique 4.8).

Association à d?autres AINS: L'utilisation concomitante de NUROFENFLASH 400 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

Effets respiratoires : Les patients présentant, ou ayant des antécédents, d?asthme bronchique, rhinite chronique, sinusite chronique, polypose nasale et/ou de maladie allergique 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 entrainer une crise d?asthme notamment chez certains sujets allergiques à l?acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

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).

Lupus érythémateux disséminé et maladie mixte du tissu conjonctif : lupus érythémateux disséminé et maladie mixte du tissu conjonctif : en raison du risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

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 NUROFENFLASH 400 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, d?hypertension et d'?dème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour), est susceptible d?être associée à un risque légèrement accru d'évènements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Dans l?ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d?ibuprofène (?1 200 mg/jour) soit associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

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

Un examen approfondi doit également être mis en ?uvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par l?ibuprofène. Le syndrome de Kounis se caractérise par des symptômes cardiovasculaires secondaires à une

réaction allergique ou d?hypersensibilité, associés à la constriction des artères coronaires, susceptibles de provoquer un infarctus du myocarde.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent engager le pronostic vital et être d?évolution fatale ont été rapportées en association avec l?utilisation d?ibuprofène (voir rubrique 4.8). La majorité de ces réactions se sont produites au cours du premier mois.

Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'ibuprofène doit être immédiatement retiré et un autre traitement doit être envisagé (selon les besoins).

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 de NUROFENFLASH 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

Dissimulation des symptômes d?une infection sous-jacente

NUROFENFLASH 400 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 NUROFENFLASH 400 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'?dèmes, 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 pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique :

Il y existe un risque d?insuffisance rénale chez les enfants et les adolescents déshydratés.

Précautions d'emploi

Altération de la fertilité féminine: L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Cet effet est réversible à l?arrêt du traitement. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

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

Au niveau rénal et hépatique: Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales qui peuvent se détériorer (voir rubrique 4.3 et 4.8).

NUROFENFLASH 400 mg, comprimé pelliculé contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c?est-à-dire qu?il est essentiellement « sans sodium ».

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:

Associations contre-indiquées

- Association au mifamurtide,

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

Associations déconseillées

- Autres AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 :

Eviter l?utilisation concomitante de deux ou plusieurs AINS car cela peut augmenter le risque d?effets indésirables (voir rubrique 4.4).

- Acide acétylsalicylique (aspirine) :

A des doses anti-inflammatoires d?aspirine (? 1 g par dose et/ou ? 3 g par jour) ou des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par dose et/ou<3 g par jour).

L?administration concomitante d?ibuprofène avec l?acide acétylsalicylique n?est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d?effets indésirables.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d?acide acétylsalicylique sur l?agrégation plaquettaire en cas d?administration 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 pas être exclue.

Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (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).

- 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)

- 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.

Antihypertenseur : inhibiteurs de l?enzyme de conversion (IEC) et antagonistes de l?angiotensine II (ARA II) Risque d?insuffisance rénale aigüe 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 et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l?association.

- Diurétiques

Risque d?insuffisance rénale aigüe chez le patient à risque (sujet âgé et/ou déshydraté), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l?effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade et 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.

- Glycosides cardiotoniques :

Les AINS peuvent aggraver l?insuffisance cardiaque, réduire le taux de filtration glomérulaire et augmenter le niveau des glycosides plasmatiques.

- Corticoïdes :

Augmentation du risque d?ulcération gastro-intestinale ou de saignement (voir rubrique 4.4).

- Mifépristone :

Les AINS ne doivent pas être utilisés durant 8 à 12 jours suivant l?administration du mifépristone, car les AINS peuvent réduire l?effet de la mifépristone.

- Zidovudine :

Augmentation du risque de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec la zidovudine. Il existe des preuves d?un risque accru d?hémarthroses et des hématomes chez les hémophiles VIH (positif) recevant un traitement concomitant par la zidovudine et l?ibuprofène.

- Antibiotiques de la famille des quinolones :

Les données chez l?animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions lorsqu?ils sont associés aux antibiotiques de la famille des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent avoir un risque accru de développer des convulsions.

- Cobimétinib

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

- 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.

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.

De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l?ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.

- 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 d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

Augmentation du risque d?ulcération et d?hémorragie gastro-intestinale.

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

Augmentation du risque hémorragique

- Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques

Augmentation du risque hémorragique.

- Pentoxifylline

Majoration 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 (peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement 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).

La constriction du canal artériel peut survenir au cours du deuxième trimestre (le plus souvent réversible à l?arrêt du traitement).

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) et 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.

Une prise à partir de la 20ème semaine d?aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale. En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par NUROFENFLASH 400 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

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

La liste des effets indésirables suivants se rapporte à ceux provoqués par l?ibuprofène à des doses OTC (1200 mg maximum par jour), pour une utilisation de courte durée.

Bien que le NUROFENFLASH 400 mg ne soit pas indiqué en traitement de longue durée, il est rappelé que l?ibuprofène peut entraîner la survenue d?effets indésirables supplémentaires lors d?une utilisation prolongée.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (supérieure ou égale à 2400 mg par jour) est susceptible d?être associée à un risque légèrement accru d'évènements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables qui ont été associés à l?ibuprofène sont donnés ci-dessous, répertoriés par classe de système organique et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et ? 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 et ? 1/100), rare (? 1/10 000 et ? 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base de données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les évènements indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Les événements indésirables sont le plus souvent dose-dépendants, en particulier le risque de survenue d?hémorragie gastro-intestinale, qui dépend de la posologie et de la durée du traitement.

Les effets indésirables sont moins fréquents lorsque la dose maximale quotidienne est de 1200 mg.

Tableau des effets indésirables

Classe système organique	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections du système sanguin et lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques[2]
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Des réactions d?hypersensibilité comprenant : urticaire et prurit[3]
	Très rare	Réactions d?hypersensibilité sévères, incluant gonflement du visage, de la langue et du larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, ?dème de Quincke ou choc sévère)[3]
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées

Très rare	Méningite aseptique[4]	
Inconnu	Vertiges	
Affections oculaires	Inconnu	Troubles visuels
Affections cardiaques	Inconnu	Insuffisance cardiaque et ?dème[5], Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Inconnu	Hypertension[5]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inconnu	Réactivité du tractus respiratoire comprenant asthme, bronchospasme ou dyspnée[3]
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Douleurs abdominales, des nausées et dyspepsie[6]
	Rare	Diarrhée, flatulence, constipation et vomissements
	Très rare	Ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, méléna, hématémèse[7]. Stomatite ulcérative, gastrite.
	Inconnu	Exacerbation de la maladie de Crohn et colite[8]
Affections hépatobiliaires	Très rare	Dysfonctionnement hépatique
	Inconnu	Hépatite, élévation des transaminases
Affections de la peau et du tissu cutané	Peu fréquent	Eruptions cutanées[3]
	Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (dont érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), infection cutanée[1].
	Inconnu	Réaction d?hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d?hypersensibilité) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réactions de photosensibilité
Troubles rénaux et urinaires	Très rare	Insuffisance rénale aiguë[9]
	Inconnu	Insuffisance rénale, oligurie
Investigations	Très rare	Diminution du taux d?hémoglobine

Description des effets indésirables spécifiques :

[1] Graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle et du zona (voir rubrique 4.4).

[2] Des exemples comprennent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose et anémie hémolytique). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, aphtes superficiels, symptômes pseudo-grippaux, fatigue sévère, des saignements et des ecchymoses inexpliquées.

[3] Des réactions d?hypersensibilité ont été rapportées avec l?ibuprofène. Ceux-ci peuvent consister en : (a) réactions anaphylactiques et allergiques non spécifiques, (b) hyperréactivité bronchiques comprenant l?asthme, l?asthme aggravé, un bronchospasme ou une dyspnée ou (c) atteintes cutanées diverses incluant prurit, urticaire, purpura, ?dème de Quincke, des dermatoses exfoliatives et bulleuses incluant nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe.

[4] Le mécanisme pathogénique de la méningite aseptique induite par les médicaments n?est pas complètement élucidé. Les données disponibles suggèrent une réaction d?hypersensibilité (due au lien entre la prise de médicament, l?apparition d?une méningite aseptique et la disparition des symptômes à l?arrêt du traitement). A noter que des cas isolés de symptômes aseptiques (tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation) ont été observés pendant le traitement avec l?ibuprofène chez les patients présentant des troubles auto-immuns (telles que le lupus érythémateux disséminé, connectivite).

[5] Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par jour) est susceptible d?être associée à un risque légèrement accru d'évènements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

[6] Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale.

[7] Parfois mortelles.

8 Voir rubrique 4.4.

9 Surtout dans l?utilisation à long terme associée à une augmentation de l?urée sérique et de l??dème. Inclut également nécrose papillaire.

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Chez les enfants, l?ingestion de plus de 400 mg/kg peut provoquer des symptômes. Chez l?adulte, l?effet dose-réponse est moins tranché. La demi-vie, en cas de surdosage, est de 1,5-3 heures.

Symptômes : La plupart des patients, ayant ingéré des quantités cliniquement importantes d?AINS, ne développeront pas plus que des nausées, vomissements, douleurs épigastriques, ou plus rarement diarrhée. Acouphène, maux de tête et saignements gastro-intestinaux sont également possibles. En cas d?intoxication plus grave, la toxicité se manifeste au niveau du système nerveux central par des vertiges, de la somnolence, parfois de l?excitation et une désorientation ou encore un coma. Parfois les patients développent des convulsions. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir. Le temps de prothrombine/INR peut être prolongé, sans doute à cause d?interférences avec les actions en circulation de facteur de coagulation. Une insuffisance rénale, une atteinte hépatique, de l?hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent se produire. L?exacerbation de l?asthme est possible chez

les asthmatiques.

Prise en charge du surdosage : Transfert immédiat à l?hôpital. Il n?existe pas d?antidote. Le traitement doit être symptomatique et comprendre le dégagement des voies respiratoires et la surveillance des signes cardiaques et des signes vitaux jusqu?à leur stabilisation. Envisager l?administration orale de charbon actif ou la vidange gastrique si le patient présente une quantité potentiellement toxique dans l?heure suivant l?ingestion. Si les convulsions sont fréquentes ou prolongées, elles doivent être traitées par le diazépam ou le lorazépam par voie intraveineuse. Traiter l?asthme avec des bronchodilatateurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRE ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE, code ATC : M0AE01/N02B.

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.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 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 se produit. 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 pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration, le lysinate d'ibuprofène se scinde en ibuprofène et en lysine. Le sel de lysine de l'ibuprofène est plus soluble dans l'eau que l'ibuprofène acide, ce qui permet une absorption plus rapide.

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

Absorption

L?ibuprofène est rapidement absorbé après l?administration et est rapidement distribué dans tout le corps. L?excrétion est rapide et complète par les reins.

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%.

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.

Métabolisme

Suivant le métabolisme hépatique (hydroxylation, carboxylation, conjugaison), l'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites pharmacologiquement inactifs.

Excrétion

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 (allant de 1,8 à 3,5 heures).

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.

Propriétés pharmacocinétiques spécifiques au produit

Le temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique (T max) est grandement réduit pour le produit ibuprofène lysine comparé au produit ibuprofène acide équivalent.

La concentration sérique maximale est atteinte environ 35 minutes après administration orale.

Après une prise unique d?un comprimé de 200 mg, les concentrations sériques maximales chez l?adulte sont de 48,5 ± 3,4 ?g/mL pour l?ibuprofène lysine et le Tmax est de 0,58 h pour l?ibuprofène lysine comparé à 1,33 h pour l?ibuprofène acide.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose, talc, OPASPRAY blanc M-1-7111 B (hypromellose, dioxyde de titane (E171)).

Encre d?impression noire: gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 12, 15 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
10, 12, 15 comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium)
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

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE
38 RUE VICTOR BASCH
CS 11018
91305 MASSY CEDEX

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

- 34009 367 604-0: 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 367 605-7: 12 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 857-3 ou 34009 382 857 3 4: 15 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 367 610-0: 10 comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium).
- 34009 367 611-7: 12 comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium).
- 34009 382 859 6 3: 15 comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/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.