

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibuprofen AB 600 mg comprimés pelliculés

Ibuprofen AB 800 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofen AB 600 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'ibuprofène.

Ibuprofen AB 800 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg d'ibuprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ibuprofen AB 600 mg comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés ovales, blancs à blanc cassé, avec une ligne de cassure sur une face et à plat sur l'autre face. La taille est de 18,3 x 9,2 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Ibuprofen AB 800 mg comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés oblongs, blancs à blanc cassé, avec une ligne de cassure sur une face et à plat sur l'autre face. La taille est de 20,3 x 10,2 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans les maladies arthritiques (par exemple, la polyarthrite rhumatoïde), les affections arthritiques dégénératives (par exemple l'arthrose) et l'enflure et l'inflammation douloureuses suite à des lésions des tissus mous.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il est possible de réduire les effets indésirables au minimum en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

Le médecin traitant décide de la durée d'utilisation.

Dans les maladies rhumatismales, l'utilisation de l'ibuprofène AB pendant une période plus longue peut être nécessaire.

L'ibuprofène AB 600 mg/800 mg est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

La dose d'ibuprofène dépend de l'âge et du poids corporel du patient. La dose quotidienne unique maximale pour les adultes ne doit pas dépasser 800 mg d'ibuprofène.

Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau de préférence après le repas. Il est conseillé aux patients sensibles de l'estomac de prendre l'ibuprofène au cours d'un repas.

Conditions rhumatismales

Adultes

La dose recommandée est de 1 200 mg à 1 800 mg par jour tout au long de la journée. Une dose d'entretien de 600 mg à 1 200 mg par jour peut être efficace chez certains patients. Dans les conditions aiguës et graves, la dose peut être (temporairement) augmentée jusqu'à un maximum de 2400 mg en 3 ou 4 prises réparties au cours de la journée.

Adolescents de entre 15 et 17 ans

La dose recommandée doit être ajustée en fonction du poids corporel: 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 40 mg/kg de poids corporel par jour (max.2 400 mg par jour) en 3 à 4 prises réparties au cours de la journée.

Sujets Agés

Les AINS doivent être utilisés avec une prudence particulière chez les patients âgés, car ils sont plus susceptibles de développer des effets indésirables et ils présentent un risque accru d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale potentiellement mortelle (voir rubrique 4.4). Si le traitement est considéré comme nécessaire, il convient d'utiliser la dose la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes. Le traitement doit être régulièrement réévalué et interrompu si l'on n'observe aucun bénéfice ou si une intolérance apparaît.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction rénale, on conservera la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes et on surveillera la fonction rénale (pour les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une altération légère ou modérée de la fonction hépatique, on conservera la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes et on surveillera la fonction hépatique (pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

L'Ibuprofen AB est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- antécédents de réactions d'hypersensibilité (ex : asthme, rhinite, urticaire ou angio-œdème) en réponse à l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS
- antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation gastro-intestinale en association avec un traitement antérieur par AINS
- épisode actif ou antécédents d'ulcère/hémorragie gastroduodénal(e) récidivant(e) (deux ou plusieurs épisodes distincts d'ulcère ou d'hémorragie confirmé(e)) ;
- insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir rubrique 4.4)
- insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV)
- pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)
- déshydratation importante (causée par des vomissements, une diarrhée ou une prise insuffisante de liquides)
- hémorragie vasculaire cérébrale ou autre hémorragie active
- troubles hématopoïétiques d'origine inconnue

L'Ibuprofen AB 600 mg/800 mg est contre-indiqué pour les enfants âgés de moins de 15 ans (voir

rubrique 4.2).

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, doit être évitée en raison du risque accru d'ulcération ou d'hémorragie (voir rubrique 4.5). Il est possible de réduire les effets indésirables au minimum en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 et Risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous). Les patients traités au long terme par des AINS doivent être régulièrement examinés par un médecin afin de détecter tout effet indésirable.

L'ibuprofène ne doit être administré qu'après une évaluation très soignée du rapport bénéfices/risques

- Lupus érythémateux disséminé (LED) ou autres maladies auto-immunes.
- Trouble congénital du métabolisme des porphyrines (p. ex. porphyrie aiguë intermittente)
- Premier et second trimestres de la grossesse
- Allaitement

Les situations suivantes nécessitent une attention particulière :

- Maladies gastro-intestinales y compris les maladies inflammatoires intestinales chroniques (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn)
- Insuffisance cardiaque et hypertension
- Fonction rénale réduite
- Dysfonction hépatique
- Troubles de l'hématopoïèse
- Troubles de la coagulation
- Allergies, rhume des foins, gonflement chronique de la muqueuse nasale, végétations adénoïdes, bronchopneumopathie chronique obstructive ou asthme bronchique
- Immédiatement après une intervention chirurgicale majeure

Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinale

Des cas d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment au cours du traitement. Ces événements indésirables peuvent avoir une issue fatale et peuvent s'accompagner ou non de signes précurseurs ou d'antécédents d'événements gastro-intestinaux sévères.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI est plus élevé lorsqu'on augmente les doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, particulièrement en cas de complication par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3) et chez les patients âgés. Chez ces patients, il faut instaurer le traitement au moyen de la dose la plus faible disponible.

Un traitement combiné par des agents protecteurs (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à proton) doit être envisagé chez ces patients, mais également chez les patients nécessitant la prise concomitante d'une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité GI, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier une hémorragie GI), surtout au début du traitement.

Il est conseillé d'être prudent chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme un traitement oral par corticostéroïdes, des anticoagulants tels que la warfarine ou l'héparine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou des agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'une hémorragie ou une ulcération GI se produit chez des patients sous l'ibuprofène, le traitement doit être interrompu.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie

gastro-intestinale (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn), car leur affection peut s'aggraver (voir rubrique 4.8).

Patients âgés

Les personnes âgées présentent une fréquence plus élevée d'effets indésirables aux AINS, notamment une hémorragie et une perforation gastro-intestinale pouvant entraîner la mort (voir rubrique 4.2).

Effets cardiovasculaires et effets vasculaires cérébraux

Les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée nécessitent une surveillance et des conseils adéquats, car une rétention hydrique, une hypertension et un œdème ont été signalés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2 400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., $\leq 1\ 200$ mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale ne doivent être traités par ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2 400 mg/jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par Ibuprofen AB. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4.8). La plupart de ces sont survenues au cours du premier mois de traitement. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Exceptionnellement, une varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères au niveau de la peau et des tissus mous. A ce jour, il est impossible d'exclure que les AINS ne contribuent pas à l'aggravation de ces infections. Il est dès lors conseillé d'éviter d'utiliser l'ibuprofène en cas de varicelle.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

L'Ibuprofen AB peut masquer les symptômes de l'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 l'Ibuprofen AB 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.

Effets rénaux

L'ibuprofène peut entraîner une rétention de sodium, de potassium et de liquide chez les patients n'ayant présenté aucun trouble préalable de la fonction rénale, en raison de son effet sur la perfusion rénale. Ceci peut provoquer un œdème ou même une insuffisance cardiaque ou une hypertension chez les patients prédisposés.

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, l'administration prolongée d'ibuprofène à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres anomalies rénales. Chez l'être humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë s'accompagnant d'une hématurie, d'une protéinurie et occasionnellement d'un syndrome néphrotique. Des cas de toxicité rénale ont également été observés chez des patients lorsque les prostaglandines jouent un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut provoquer une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et, par conséquent, du débit sanguin rénal, ce qui peut précipiter la survenue d'une décompensation rénale manifeste. Les patients présentant le risque le plus élevé de souffrir de cette réaction sont ceux qui ont une dysfonction rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, ceux traités par diurétiques et IECA ainsi que les personnes âgées. L'arrêt du traitement par AINS est généralement suivi d'un retour à l'état antérieur au traitement.

Effet hépatique:

Anomalies fonctionnelles hépatiques (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Lupus érythémateux disséminé et maladie du tissu conjonctif mixte

Les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et de connectivite mixte peuvent présenter un risque accru de méningite aseptique.

Méningite aseptique

Des symptômes de méningite aseptique, tels qu'une raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation, ont été observés.

De rares cas de méningite aseptique ont été observés chez des patients suivant un traitement par l'ibuprofène. Dans de rares cas, une méningite aseptique a été observée chez des patients sous ibuprofène. Même si sa survenue est plus probable chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé et de connectivite, cette affection a été rapportée chez des patients n'ayant aucune maladie chronique sous-jacente.

Autres précautions

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité sévère et aigüe (par exemple, choc anaphylactique) ont été observés. Interrompre le traitement dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité survenant suite à la prise/l'administration d'Ibuprofen AB. En fonction des symptômes, toute mesure clinique requise doit être instaurée par un personnel spécialisé.

Le traitement par ibuprofène peut précipiter la survenue d'un bronchospasme, d'une urticaire ou d'un angio-œdème chez les patients souffrant ou ayant souffert d'asthme bronchique, de rhinite chronique, de sinusite, de polypes nasaux, de végétations adénoïdes ou de maladies allergiques.

L'ibuprofène peut masquer les signes ou les symptômes d'une infection (fièvre, douleur et œdème).

Après l'utilisation à long terme d'une dose élevée d'analgésiques pour soulager des maux de tête, des céphalées peuvent s'aggraver.

En général, la prise routinière d'analgésiques, en particulier l'utilisation combinée de différentes substances analgésiques, peut provoquer une atteinte rénale permanente et un risque d'insuffisance rénale (néphropathie due aux analgésiques).

L'ibuprofène peut inhiber temporairement l'agrégation plaquettaire et prolonger le temps de saignement. Dès lors, les patients ayant des troubles de la coagulation ou qui sont sous traitement par anticoagulants

doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

En cas de traitement à long terme par ibuprofène, il est nécessaire de contrôler périodiquement les fonctions hépatique et rénale ainsi que la formule sanguine, en particulier chez les patients à haut risque.

La consommation d'alcool doit être évitée car elle peut intensifier les effets indésirables des AINS, notamment ceux qui touchent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central.

Les patients traités par ibuprofène doivent signaler à leur médecin les signes ou les symptômes d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale, toute vision floue ou d'autres symptômes oculaires, toute éruption cutanée, toute prise de poids ou tout œdème.

Population pédiatrique

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

Excipient

Ibuprofène AB contient du sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 600 mg/800 mg de comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et des substances suivantes est à éviter :

Acide acétylsalicylique :

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'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 d'une faible dose d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces deux substances sont utilisées simultanément. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données à la situation clinique, 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. On estime qu'un effet cliniquement significatif est improbable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Autres AINS, notamment des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 :

En raison de leurs effets synergiques, l'utilisation simultanée de plusieurs AINS peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales. L'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

Anti-coagulants :

Les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine ou l'héparine (voir rubrique 4.4). En cas de traitement simultané, la surveillance de l'état de coagulation est recommandée.

Méthotrexate :

Les AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate et certaines interactions métaboliques peuvent survenir pouvant entraîner une diminution de la clairance du méthotrexate. L'administration d'ibuprofène dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de méthotrexate peut entraîner une élévation des concentrations de méthotrexate et une augmentation de ses effets toxiques. L'utilisation concomitante d'AINS et de doses élevées de méthotrexate doit donc être évitée. Il convient également de prendre en considération le risque potentiel d'interactions en cas de traitement par des doses faibles de méthotrexate, en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. En cas de traitement combiné, la fonction rénale doit être surveillée.

L'ibuprofène (comme tout autre AINS) ne doit être pris qu'avec prudence en association avec les substances suivantes :

Digoxine, phénytoïne, lithium :

L'administration concomitante d'ibuprofène et de préparations à base de phénytoïne, de digoxine ou de lithium peut augmenter le niveau sérique de ces médicaments. Il est pas nécessaire de contrôler les taux sériques de lithium, il est recommandé de contrôler les taux sériques de phénytoïne et de digoxine.

Diurétiques et antihypertenseurs :

Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter la néphrotoxicité des AINS. Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants et des antagonistes de l'angiotensine II. Chez les patients présentant une insuffisance rénale (par exemple patients déshydratés ou patients âgés présentant une insuffisance rénale), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste de l'angiotensine II avec un médicament inhibiteur de la cyclooxygénase peut induire une altération plus marquée de la fonction rénale et mener à l'insuffisance rénale aiguë. Cette affection est généralement réversible. Une telle association doit donc s'utiliser avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être informés qu'ils doivent boire suffisamment de liquide et qu'une surveillance régulière des valeurs rénales doit être envisagée pendant la période qui suit immédiatement l'instauration de la thérapie combinée.

L'administration concomitante d'ibuprofène et de diurétiques épargneurs de potassium ou d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une hyperkaliémie. Une surveillance attentive des taux de potassium est nécessaire.

Captopril :

Des études expérimentales indiquent que l'ibuprofène contrecarre l'effet du captopril, qui augmente l'excrétion sodique.

Aminoglycosides :

Les AINS peuvent ralentir l'élimination des aminoglycosides et augmenter leur toxicité.

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

Risque accru de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine :

Le risque de lésions rénales induite par la ciclosporine est augmenté en cas d'administration concomitante de certains AINS. Cet effet ne peut également pas être exclu pour l'association ciclosporine-ibuprofène.

Cholestyramine :

Le traitement concomitant par colestyramine et ibuprofène entraîne une absorption prolongée et réduite (25%) d'ibuprofène. Les médicaments doivent être administrés à au moins une heure d'intervalle.

Tacrolimus :

Risque élevé de néphrotoxicité.

Zidovudine :

Des signes indiquent un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les patients hémophiles séropositifs recevant un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène. Il pourrait y avoir un risque accru d'hématotoxicité pendant l'utilisation concomitante de zidovudine et d'AINS. Il est recommandé de contrôler les numérations sanguines 1 à 2 semaines après le début du traitement combiné.

Ritonavir :

Peut accroître les concentrations plasmatiques des AINS.

Mifépristone :

Si les AINS sont utilisés dans les 8 à 12 jours suivant l'administration de mifépristone, ils peuvent réduire l'effet de la mifépristone.

Probénécide ou sulfinpyrazone :

Peut provoquer un retard dans l'élimination de l'ibuprofène. L'action uricosurique de ces substances est réduite.

Extraits de plantes :

Le ginkgo biloba peut augmenter le risqué de saignement avec les AINS.

Les inhibiteurs du CYP2C9 :

L'administration concomitante de l'ibuprofène avec les inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Dans une étude portant sur le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), on a constaté une augmentation de l'exposition au S (+)-ibuprofène d'environ 80 à 100 %. La réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée lorsque des inhibiteurs puissants du CYP2C9 sont administrés simultanément, en particulier lorsque l'ibuprofène est administré à dose élevée avec du voriconazole ou du fluconazole.

Antibiotiques de type quinolone :

Les patients traités par AINS et quinolones peuvent présenter un risque accru de développer des convulsions.

Sulfamides hypoglycémiantes :

Les AINS peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiantes. En cas de traitement simultané, il est recommandé de surveiller la glycémie.

Corticostéroïdes :

Risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Agents antiagrégants plaquettaires (p. ex. clopidogrel et ticlopidine) :

Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Alcool, bisphosphonates et oxpentifylline (pentoxifylline) :

Peuvent potentialiser les effets indésirables GI ainsi que le risque d'hémorragie et d'ulcération.

Baclofène :

Augmentation de la toxicité du baclofène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet négatif sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues des études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% à environ 1,5%. On estime que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantation ainsi qu'une létalité embryon-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations ont été rapportées, y compris des malformations cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période organogénétique. À partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation de l'ibuprofène peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de constriction du canal artériel après le traitement ont été rapportés au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Donc, ne pas administrer l'ibuprofène pendant le premier et second trimestre de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. En cas d'utilisation d'ibuprofène chez une femme essayant de tomber enceinte ou pendant le premier ou le second trimestre de la grossesse,

maintenir la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la semaine de gestation 20. L'ibuprofène doit être arrêté si un oligohydramnios ou une constriction du canal artériel est détectée.

Pendant le dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus)

A la fin du dernier trimestre de la grossesse, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le nouveau-né aux effets suivants :

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet anti-agrégant pouvant survenir même aux doses très faibles.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Allaitement

L'ibuprofène est excrété dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique d'ibuprofène pendant un traitement à court terme, aucun effet chez les nourrissons allaités n'est attendu. Si, toutefois, un traitement à plus long terme est prescrit, il conviendra d'envisager un sevrage précoce.

Fertilité

L'utilisation de l'ibuprofène peut altérer la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir. L'arrêt de l'ibuprofène doit être envisagé chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'une enquête sur les causes de l'infertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

L'ibuprofène n'a généralement aucun effet indésirable sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Toutefois, étant donné qu'aux doses élevées, des effets indésirables tels qu'une fatigue, une somnolence, des vertiges (signalés comme étant fréquents) et des troubles de la vue (signalés comme étant peu fréquents) peuvent survenir, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée chez certaines personnes. Cet effet est renforcé par la consommation simultanée d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Concernant les effets indésirables suivants, tenir compte du fait qu'ils dépendent principalement de la dose et qu'ils varient d'un individu à l'autre.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastriques, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale, parfois fatale, en particulier chez les personnes âgées, peuvent se produire (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, une diarrhée, une flatulence, une constipation, une dyspepsie, des douleurs abdominales, un méléna, une hématomérose, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation d'une colite et d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été signalés après l'administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée.

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

Un œdème, une hypertension et une insuffisance cardiaque ont été signalés en association avec un traitement par AINS.

L'évaluation des effets indésirables se base généralement sur les fréquences de survenue suivantes :

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopenie, agranulocytose, neutropénie). Les premiers symptômes ou signes peuvent inclure : fièvre, mal de gorge, aphtes de surface, symptômes pseudo-grippaux, fatigue importante, saignement nasal et cutané

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité telles que l'urticaire, le prurit, le purpura et l'exanthème, ainsi que des crises d'asthme (parfois accompagnées d'hypotension)

Rare : Syndrome de lupus érythémateux

Très rares : Réactions d'hypersensibilité sévères. Les symptômes peuvent inclure : œdème facial, gonflement de la langue, gonflement laryngé interne avec constriction des voies respiratoires, dyspnée, tachycardie, chute de la tension artérielle au point de provoquer un choc mettant la vie en danger

Affections psychiatriques

Rares : Dépression, confusion, hallucinations

Indéterminée : Anxiété

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Céphalées, somnolence, vertige, fatigue, agitation, étourdissements, insomnie, irritabilité

Très rares : Méningite aseptique

Indéterminée : Névrite optique, paresthésie

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles visuels

Rare : Amblyopie toxique

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare : Acouphène

Indéterminée : Troubles de l'audition (Malentendant)

Affections cardiaques

Très rare : Palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire aigu, œdème

Fréquence indéterminée : Syndrome de Kounis

Affections vasculaires

Très rare : Hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Rhinite, bronchospasme

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Troubles gastro-intestinaux tels que brûlures d'estomac, dyspepsie, douleurs

- Fréquent* : abdominales et nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation
Ulcères gastro-intestinaux, parfois avec saignement et perforation (voir rubrique 4.4), perte de sang occulte pouvant entraîner une anémie, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, colite, exacerbation de la maladie inflammatoire de l'intestin, complications des diverticules coliques (perforation, fistule)
- Peu fréquent* : Gastrite
- Très rare* : Oesophagite, pancréatite, sténose intestinale

Affections hépatobiliaires

- Très rare* : Dysfonctionnement hépatique, atteinte hépatique, notamment au long cours, insuffisance hépatique, hépatite aiguë, ictère

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Peu fréquent* ; Photosensibilité
- Très rares* : Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, réactions bulleuses, notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, alopecie, fasciite nécrosante)
- Indéterminée* : Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Affections du rein et des voies urinaires

- Peu fréquent* : Développement d'un œdème, en particulier chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique, une néphrite interstitielle pouvant être associée à une insuffisance rénale
- Rare* : Après usage prolongée : nécrose papillaire rénale (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Indéterminée* : Malaise

Investigations

- Rare* : Augmentation de l'azote uréique sanguine, transaminases sériques et phosphatase alcaline, diminution des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, inhibition des plaquettes agrégation, temps de saignement prolongé, diminution du calcium sérique, augmentation des taux sériques d'acide urique

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

La plupart des patients qui ont ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS ne présentent que des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques et des diarrhées. Un nystagmus, des acouphènes, des céphalées, une confusion et une hémorragie gastro-intestinale peuvent également survenir. Dans les cas d'intoxication plus graves, la toxicité est observée au niveau du système nerveux central et se manifeste par une agitation, des vertiges, une somnolence, parfois une désorientation, une perte de conscience ou un coma. Il arrive parfois que les patients présentent des convulsions. Les enfants

peuvent également présenter des crampes myocloniques. Dans les cas graves d'intoxication, des douleurs thoraciques, des palpitations, des convulsions (principalement chez les enfants), une faiblesse et des vertiges, la présence de sang dans les urines, une acidose métabolique, une hypothermie, des problèmes respiratoires peuvent également survenir et le temps de prothrombine/INR peut augmenter, probablement en raison des effets des facteurs de coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë, des lésions hépatiques, une hypotension et une dépression respiratoire peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les personnes asthmatiques. En cas d'utilisation prolongée à des doses supérieures à celles recommandées ou de surdosage, une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie peuvent survenir.

Traitement

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. Il visera à maintenir la perméabilité des voies aériennes et à surveiller la fonction cardiaque ainsi que les signes vitaux jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé. Une vidange gastrique ou l'administration orale de charbon activé sont indiquées si le patient se présente dans l'heure qui suit l'ingestion de plus de 400 mg par kg de poids corporel. Si l'ibuprofène a déjà été absorbé, des substances alcalines doivent être administrées pour favoriser l'excrétion de l'acide ibuprofénique dans les urines. Si elles sont fréquentes ou prolongées, les convulsions doivent être traitées par l'administration intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. On administrera des bronchodilatateurs pour l'asthme. Aucun antidote spécifique n'est disponible.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens ; dérivés de l'acide propionique. Code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un AINS qui possède une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Les modèles animaux pour la douleur et l'inflammation indiquent que l'ibuprofène inhibe de manière efficace la synthèse des prostaglandines. Chez l'être humain, l'ibuprofène réduit la douleur éventuellement causée par ou liée à l'inflammation, le gonflement et la fièvre. L'ibuprofène exerce un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase. En outre, l'ibuprofène a un effet inhibiteur sur l'ADP (adénosine diphosphate) ou sur l'agrégation plaquettaire stimulée par le collagène.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de façon compétitive l'effet d'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces deux substances sont utilisées simultanément. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques de 400 mg d'ibuprofène ont été prises dans les 8 h précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes concernant l'extrapolation de ces données à la situation clinique, 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. On estime qu'un effet cliniquement significatif est improbable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

L'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines dans l'utérus, réduisant ainsi la pression de repos et la pression active dans l'utérus, les contractions utérines régulières et la quantité de prostaglandines libérées dans la circulation. On pense que ces modifications expliquent le soulagement des douleurs menstruelles. L'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale, une rétention hydrique et une insuffisance cardiaque chez les patients à risque (voir rubrique 4.3).

Les prostaglandines sont liées à l'ovulation et l'utilisation de médicaments qui inhibent la synthèse des

prostaglandines peut donc altérer la fertilité des femmes (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.3).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ibuprofène est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, les concentrations sériques maximales étant atteintes 1 à 2 heures après l'administration.

Distribution

L'ibuprofène est rapidement distribué dans tout le corps. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99%.

Biotransformation

Ibuprofène est métabolisé au niveau du foie (hydroxylation, carboxylation).

Élimination

Chez les sujets sains, la demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 heures. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont principalement excrétés (90%) par voie rénale, mais également par voie biliaire.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Étant donné que l'ibuprofène est un produit bien connu et largement utilisé, sa sécurité pré-clinique est bien documentée. La toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène a été principalement démontrée par des tests réalisés sur des animaux, qui ont mis en évidence des lésions et des ulcères du tractus gastrique.

Les tests *in vitro* et *in vivo* n'ont mis en évidence aucun signe cliniquement significatif concernant la mutagenicité de l'ibuprofène. En outre, aucun effet carcinogène n'a été observé chez les souris et les rats.

L'ibuprofène inhibe l'ovulation chez les lapins et altère l'implantation chez plusieurs espèces animales (lapin, rat et souris). Au cours de tests de reproduction réalisés chez des rats et des lapins, l'ibuprofène traversait le placenta. Lorsque des doses toxiques sont administrées à la mère, les malformations se produisent plus fréquemment (c.-à-d. anomalies du septum ventriculaire).

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon de maïs
Amidon, pré-gélatinisé (amidon de maïs)
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Talc
Acide stéarique

Pelliculage

Talc (E553b)
Alcool polyvinylique
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Les comprimés pelliculés d'Ibuprofen AB 600 mg/800 mg sont emballés dans des plaquettes en PVC clair-aluminium.

Présentations :

Plaquettes de 10, 20, 24, 30, 40, 50, 56, 60, 84 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8 NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ibuprofen AB 600 mg: BE584551

Ibuprofen AB 800 mg: BE584560

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/08/2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 01/08/2023

10 DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 02/2025.

Date d'approbation : 04/2025.