

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Algidrin 20 mg/ml suspension buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de suspension buvable contient:  
20 mg d'ibuprofène (fournis par 34,17 mg d'ibuprofène lysine).

Excipients à effet notoire: Sorbitol (E-420) 25 mg, maltitol (E-965) 100 mg, colorant Allura Red AC (E-129) 0,0786 mg, para-hydroxybenzoate de méthyle (E-218) 1,45 mg, para- hydroxybenzoate (E-214) 0,32 mg de para-hydroxybenzoate de propyle (E-216) 0,22 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension buvable.

Suspension buvable de couleur rouge avec arôme et saveur de baies sauvages.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ce médicament est indiqué chez les enfants âgés de plus de 3 mois et les adolescents pour le :

- Traitement symptomatique de la fièvre
- Traitement symptomatique de la douleur légère à modérée

### **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).

#### *Population pédiatrique*

La dose d'ibuprofène dépend de l'âge et du poids de l'enfant. Pour les enfants âgés de 3 mois à 12 ans, la dose quotidienne recommandée d'ibuprofène est de 20 à 30 mg / kg de poids corporel, divisée en trois ou quatre doses individuelles (voir tableau ci-dessous).

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou de moins de 5 kg de poids corporel.

L'intervalle entre les doses dépendra de l'évolution des symptômes, mais ne devrait jamais être inférieur à 4 heures.

À titre indicatif, suivez les doses recommandées dans le tableau ci-dessous. Les doses peuvent être répétées toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser les quantités quotidienne de la dernière colonne:

<b>POSOLOGIE POUR LES ENFANTS</b>			
<b>Age/poids</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Dose</b>	<b>Dose quotidienne maximale</b>
3 à 6 mois Approx. 5 à 7.6 kg	3 fois par jour	50 mg (2.5 ml)/dose	150 mg (7.5 ml)
6 à 12 mois Approx. 7.7 à 9 kg	3 à 4 fois par jour	50 mg (2.5 ml)/dose	150-200 mg (7.5-10 ml)
1 à 3 ans Approx. 10 à 15 kg	3 à 4 fois par jour	100 mg (5 ml)/dose	300-400 mg (15-20 ml)
4 à 6 ans Approx. 16 à 20 kg	3 à 4 fois par jour	150 mg (7.5 ml)/dose	450-600 mg (22.5-30 ml)
7 à 9 ans Approx. 21 à 29 kg	3 à 4 fois par jour	200 mg (10 ml)/dose	600-800 mg (30-40 ml)
10 à 12 ans Approx. 30 à 40 kg	3 à 4 fois par jour	300 mg (15 ml)/dose	900-1200 mg (45-60 ml)

#### **Adolescents (plus de 12 ans):**

La dose recommandée est de 10 à 20 ml (équivalant à 200 à 400 mg d'ibuprofène) toutes les 4 à 6 heures, si nécessaire, sans dépasser la dose de 1200 mg d'ibuprofène sur une période de 24 heures. En raison de la quantité d'ibuprofène contenue dans ce médicament, l'utilisation d'autres présentations avec des doses plus appropriées est recommandée pour le traitement des adultes et des adolescents de plus de 12 ans.

#### **Insuffisance rénale:**

Des précautions doivent être prises lorsque des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, car l'ibuprofène est généralement éliminé par voie rénale. Des doses plus faibles sont utilisées pour les patients présentant une dysfonction rénale légère à modérée.

L'ibuprofène ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

#### **Insuffisance hépatique:**

Bien qu'aucune différence dans le profil pharmacocinétique de l'ibuprofène n'ait été observée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, il est conseillé d'adopter des précautions lors de l'utilisation d'AINS chez ce type de patients. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée doivent commencer le traitement à des doses plus faibles et être étroitement surveillés.

L'ibuprofène ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### Mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale. Il peut être administré directement ou dilué avec de l'eau. Agitez le flacon avant utilisation.

Les emballages contiennent une seringue graduée de 5 ml à usage oral, pour un dosage précis.

La seringue doit être retirée du flacon, démontée, nettoyée et séchée après chaque utilisation.

Les patients souffrant de problèmes gastriques doivent prendre le médicament pendant les repas.

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

- Hypersensibilité à l'ibuprofène, à tout autre AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les patients qui ont développé des réactions allergiques, des crises d'asthme, une rhinite aiguë, de l'urticaire ou un œdème angioneurotique après avoir pris des substances ayant une action similaire (par exemple, l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS).

- Un antécédent d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation liée à des traitements antérieurs avec des AINS.
- Ulcère gastroduodéal, hémorragie gastro-intestinale active ou récurrente (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie vérifiés).
- Les patients atteints de maladies qui ont tendance à augmenter les saignements.
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA).
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml / min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Patients présentant une déshydratation sévère (causée par des vomissements, de la diarrhée ou un apport hydrique insuffisant).
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

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

##### Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente :

Algidrin 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 Algidrin 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.

Les effets indésirables provoqués conjointement par la substance active et la consommation d'alcool de concomitance, en particulier les réactions liées au tractus gastro-intestinal ou au système nerveux central, peuvent être augmentés par l'utilisation d'AINS.

##### Risques gastro-intestinaux:

Hémorragies, ulcères et perforations gastro-intestinales: pendant le traitement par les AINS, qui incluent l'ibuprofène, des cas d'hémorragies, d'ulcères et de perforations gastro-intestinales (qui peuvent être fatales) à tout moment, avec ou sans symptômes d'alerte et avec ou sans antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcère ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier si les ulcères étaient compliqués par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), et chez les patients âgés. Ces patients doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible possible. Ils doivent recevoir un traitement concomitant avec des agents protecteurs (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons); un traitement combiné doit également être envisagé chez les patients nécessitant de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les facteurs de risque gastro-intestinaux (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, et en particulier les patients âgés, doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes abdominaux peu fréquents (en particulier d'hémorragies gastro-intestinales) pendant le traitement et en particulier pendant les phases initiales.

Des précautions particulières sont recommandées pour les patients qui reçoivent des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcère gastro-intestinal ou d'hémorragie tels que les anticoagulants oraux à base de dicoumarine ou les antiagrégants plaquettaire tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5). De plus, certaines précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de corticostéroïdes oraux et d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas d'hémorragie ou d'ulcère gastro-intestinale chez les patients sous traitement par ce médicament (voir rubrique 4.3).

Les AINS doivent être administrés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn, car ils pourraient aggraver ces conditions (voir rubrique 4.8).

#### Risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires:

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle et / ou d'insuffisance cardiaque, car la rétention d'eau et l'œdème ont été associés aux traitements par AINS.

Les essais cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à des doses élevées (2400 mg / jour), pourrait être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). En général, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faibles doses (par exemple  $\leq 1200$  mg / jour) soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), de cardiopathie ischémique établie, de maladie artérielle périphérique et / ou de maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après une évaluation minutieuse et en évitant les doses élevées (2400 mg / jour).

Une évaluation minutieuse doit également être effectuée avant de commencer le traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, fumeurs), en particulier s'ils nécessitent des doses élevées d'ibuprofène (2400 mg / jour).

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par Algidrin. 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 réactions 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).

Dans des occasions exceptionnelles, la varicelle peut entraîner des complications infectieuses de la peau et des tissus mous. À ce jour, le rôle des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Par conséquent, l'ibuprofène doit être évité en cas de varicelle.

#### Réactions allergiques:

Des réactions d'hypersensibilité aiguës sévères (par exemple un choc anaphylactique) ont été observées à de très rares occasions. Le traitement doit être arrêté lorsque les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent après la prise / l'administration d'ibuprofène.

Les mesures médicales nécessaires, en fonction des symptômes, doivent être prises par un personnel spécialisé.

Des précautions sont nécessaires chez les patients qui ont souffert d'hypersensibilité ou de réactions allergiques à d'autres substances, car cela peut augmenter le risque de réactions d'hypersensibilité à l'ibuprofène.

Des précautions sont nécessaires chez les patients souffrant d'allergies saisonnières, de polypes nasaux ou de troubles respiratoires obstructifs chroniques, car le risque de survenue de réactions allergiques est élevé. Ces réactions peuvent se présenter sous forme de crises d'asthme, d'œdème de Quincke ou d'urticaire.

#### Insuffisance rénale et / ou hépatique:

L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale, en particulier lors d'un traitement simultané avec des diurétiques, car l'inhibition des prostaglandines qui en résulte peut entraîner une rétention hydrique et altérer la fonction rénale. S'il est administré à ces patients, la dose d'ibuprofène doit être aussi faible que possible et la fonction rénale doit être régulièrement surveillée.

Il existe un risque d'insuffisance rénale chez les enfants, les adolescents et les patients âgés déshydratés. En cas de déshydratation, assurez un apport liquide suffisant. Des précautions particulières doivent être prises chez les enfants souffrant de déshydratation sévère, par exemple due à la diarrhée, car la déshydratation peut agir comme un facteur déclencheur du développement d'une insuffisance rénale.

En général, l'utilisation habituelle d'analgésiques, en particulier l'association de différentes substances analgésiques, peut entraîner des lésions rénales durables, avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Comme les autres AINS, les traitements à long terme par l'ibuprofène peuvent provoquer une nécrose papillaire rénale et d'autres maladies rénales. Une toxicité rénale a également été observée chez des patients dont les prostaglandines rénales jouent un rôle compensateur dans la perfusion rénale. Les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement hépatique et ceux traités par des diurétiques ou des antihypertenseurs (IEC) ont un risque élevé de souffrir de cette réaction. L'arrêt du traitement par les AINS rétablit normalement l'état d'avant le traitement.

Comme avec les autres AINS, l'ibuprofène peut produire de légères augmentations transitoires de certains paramètres hépatiques et des augmentations significatives des taux de SGOT et de SGPT. Le traitement doit être suspendu en cas d'augmentation significative de ces paramètres (voir rubriques 4.2 et 4.3).

#### Utilisation dans la population âgée:

Les patients âgés présentent une fréquence plus élevée d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, pouvant s'avérer fatales (voir rubrique 4.2).

#### Autres:

Comme avec les autres AINS, des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes peuvent survenir sans exposition préalable au médicament. Il doit également être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme bronchique, de rhinite chronique ou de maladies allergiques, car des cas de bronchospasme, d'urticaire et d'œdème de Quincke ont été rapportés chez ce type de patients (voir rubrique 4.3).

En de rares occasions, des cas de méningite aseptique ont été rapportés avec l'utilisation d'ibuprofène. Dans la plupart des cas, les patients souffraient d'une forme de maladie auto-immune (telle que le lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du tissu conjonctif), qui représentait un facteur de risque, bien que des cas chez des patients sans maladie chronique aient également été rapportés (voir rubrique 4.8). Les symptômes observés de la méningite aseptique étaient une raideur de la nuque, des maux de tête, des nausées, des vomissements, de la fièvre et une désorientation.

Un contrôle médical spécial est nécessaire lors de l'administration chez les patients immédiatement après une intervention chirurgicale majeure.

Comme les autres AINS, il ne doit être utilisé qu'après une évaluation stricte du risque / bénéfice chez les patients atteints de porphyrie aiguë intermittente.

La fonction rénale, la fonction hépatique, la fonction hématologique et la numération globulaire doivent être contrôlées par mesure de précaution chez les patients sous traitement à long terme, car l'ibuprofène, comme les autres AINS, peut inhiber l'agrégation plaquettaire et prolonger le temps de saignement.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace minimale pendant une durée aussi courte que possible.

Avertissement sur les excipients:

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques car il contient du colorant Allura Red AC (E-129). Il peut provoquer de l'asthme, en particulier chez les patients allergiques à l'acide acétylsalicylique.

Ce médicament contient du maltitol (E-965) et chaque ml de suspension contient 25 mg de sorbitol (E-420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du para-hydroxybenzoate de méthyle (E-218), du para-hydroxybenzoate d'éthyle (E-214) et du para-hydroxybenzoate de propyle (E-216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

*Interférence avec les tests analytiques:*

Temps de saignement (peut être prolongé d'un jour après la suspension du traitement).

Taux de sucre dans le sang (peut être réduit).

Clairance de la créatinine (peut être réduite).

Taux d'hématocrite ou d'hémoglobine (peut être réduit).

Concentrations d'azote uréique sanguin et concentrations sériques de créatinine et de potassium (peuvent être augmentées).

Tests de la fonction hépatique: augmentation des valeurs des transaminases.

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

En général, les AINS doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération gastro-intestinale, d'hémorragie gastro-intestinale et de dysfonctionnement rénal.

Des interactions ont été rapportées avec les médicaments suivants:

- Diurétiques: peuvent augmenter la néphrotoxicité des AINS, en conséquence de la réduction du flux sanguin rénal. Comme avec les autres AINS, un traitement concomitant par des diurétiques épargneurs de potassium peut être associé à une augmentation des taux de potassium, ce qui rend nécessaire la surveillance des taux plasmatiques de cet ion.
- Anticoagulants: les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants à la dicoumarine tels que la warfarine (voir rubrique 4.4.).
- Agents antiplaquettaires: augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4.). Les AINS ne doivent pas être associés à la ticlopidine, en raison du risque d'effet additif dans l'inhibition de la fonction plaquettaire.
- Corticostéroïdes: peuvent également augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): peuvent également augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs de l'ECA, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II): les AINS peuvent réduire l'efficacité des antihypertenseurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA ou les bêtabloquants et les antagonistes de l'angiotensine II. Un traitement simultané avec des AINS, des IEC, des bêtabloquants ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peut être associé à un risque de maladie rénale aiguë, y compris une insuffisance rénale aiguë, qui est normalement réversible. Par conséquent, l'association doit être administrée avec précaution, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être bien hydratés et une surveillance régulière de la fonction rénale doit être envisagée après le début du traitement concomitant.
- Acide acétylsalicylique et autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2): l'utilisation simultanée doit être évitée, car l'administration de différents AINS peut augmenter le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

- Acide acétylsalicylique: en général, l'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée en raison de la possibilité d'une augmentation des effets indésirables. Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est administré en concomitance. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité que l'utilisation régulière à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Il est considéré comme probable qu'il n'y ait pas d'effet cliniquement significatif avec l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1.).
- Lithium: les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques de lithium, probablement en raison d'une diminution de sa clairance rénale. L'administration conjointe doit être évitée à moins que les taux de lithium ne soient surveillés. Une réduction de la dose de lithium doit être envisagée.
- Méthotrexate administré à des doses de 15 mg / semaine ou plus: si des AINS et du méthotrexate sont administrés à un intervalle de 24 heures, une augmentation des concentrations plasmatiques de méthotrexate peut survenir (les AINS semblent réduire la sécrétion tubulaire et la clairance rénale du méthotrexate), avec les risque plus élevé de toxicité du méthotrexate. Par conséquent, l'utilisation de l'ibuprofène chez les patients traités par des doses élevées de méthotrexate doit être évitée.
- Méthotrexate administré à faibles doses, inférieures à 15 mg / semaine: l'ibuprofène augmente les taux de méthotrexate. Lorsqu'il est utilisé en association avec le méthotrexate à faibles doses, la chimie sanguine du patient doit être étroitement surveillée, en particulier pendant les premières semaines d'administration simultanée. La vigilance doit également être accrue en cas d'insuffisance rénale, même minime, et chez les patients âgés. La fonction rénale doit être surveillée pour éviter toute diminution possible de la clairance du méthotrexate.
- Sulfonylurées: les AINS semblent renforcer l'effet des sulfonylurées. De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients traités avec des sulfamides hypoglycémiantes et de l'ibuprofène.
- Mifépristone: en théorie, l'efficacité de ce médicament peut être réduite en raison des propriétés antiprostaglandines des AINS. Les preuves limitées suggèrent que l'administration concomitante d'un AINS le même jour que la prostaglandine n'a pas d'impact négatif sur les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale ou la contractilité utérine et ne réduit pas l'efficacité clinique pour provoquer un avortement.
- Glycosides cardiaques (digoxine): les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, réduire le taux de filtration glomérulaire et augmenter les taux de glycoside cardiaque, augmentant ainsi le risque de toxicité de la digoxine.
- Pentoxifylline: le risque d'hémorragie peut être augmenté chez les patients traités par l'ibuprofène en association avec la pentoxifylline. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le temps de saignement.
- Probenécide et sulfapyrazones: peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'ibuprofène; cette interaction peut être due à un mécanisme inhibiteur au niveau de la sécrétion tubulaire rénale et du site de conjugaison des glucuroconjugés, et un ajustement de la dose d'ibuprofène peut être nécessaire.
- Antibiotiques quinolones: les données provenant d'animaux indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques quinolones. Les patients qui prennent des AINS et des quinolones peuvent être plus à risque de développer des convulsions.
- Hydantoïnes (phénytoïne) et sulfamides: les effets toxiques de ces substances peuvent être augmentés. Lors d'un traitement simultané par l'ibuprofène, les taux plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter.
- Cholestyramine: l'administration concomitante d'ibuprofène et de cholestyramine peut réduire l'absorption de l'ibuprofène dans le tractus gastro-intestinal, bien que la pertinence clinique ne soit pas connue.
- Tacrine: l'administration d'ibuprofène en association avec la tacrine augmente la toxicité de la tacrine, avec des épisodes de délire, en raison d'un éventuel déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques.
- Cyclosporines, tacrolimus: l'administration simultanée d'AINS peut augmenter le risque de néphrotoxicité en raison d'une diminution de la synthèse rénale des prostaglandines. En cas d'administration concomitante, la fonction rénale doit être étroitement surveillée.

- Thrombolytiques: le risque de saignement peut augmenter.
- Zidovudine: le risque de toxicité hématologique peut augmenter lorsque les AINS sont administrés avec la zidovudine. Le risque d'hémorragies articulaires et d'hématomes est plus élevé chez les patients hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant par la zidovudine et l'ibuprofène.
- Aminosides: les AINS peuvent réduire l'excrétion des aminosides.
- Extraits d'herbes: le gingko biloba peut augmenter le risque d'hémorragie avec les AINS.
- Alcool: l'utilisation concomitante d'alcool peut augmenter les effets indésirables liés à l'utilisation d'AINS, en particulier ceux touchant le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Alimentation: l'administration d'ibuprofène avec de la nourriture réduit la vitesse d'absorption, même si cela n'a aucun effet sur l'ampleur de l'absorption (voir rubrique 5.2).
- Inhibiteurs du CYP2C9: l'administration d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Une étude sur le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9) a montré une augmentation d'environ 80% à 100% de l'exposition au S (+) ibuprofène. Une dose plus faible d'ibuprofène doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP2C9, en particulier lorsque l'ibuprofène est administré à des doses élevées avec le voriconazole ou le fluconazole.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

##### 1) Premier et deuxième trimestres de grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines affecte négativement la grossesse et / ou le développement de l'embryon / du fœtus. Les données issues des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche et de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformations cardiaques est passé de moins de 1% à environ 1,5%. Le risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produit une augmentation des pertes pré et post-implantatoires et de la mortalité embryonnaire / fœtale. On a également signalé une incidence accrue de différentes malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénique.

A partir de la 20<sup>ième</sup> semaine de grossesse, l'utilisation de l'ibuprofène peut provoquer un oligo-hydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement et est normalement réversible après son arrêt.

En outre, des cas de constriction du canal artériel due au traitement au cours du deuxième trimestre ont été signalés, la plupart d'entre eux ayant été résolus après l'arrêt du traitement.

C'est pourquoi l'ibuprofène ne doit pas être administré pendant le premier et deuxième trimestres de la grossesse, sauf si cela est jugé strictement nécessaire. Si l'ibuprofène doit être utilisé chez une femme essayant de devenir enceinte, ou pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, la dose et la durée du traitement doivent être réduites autant que possible. La surveillance prénatale de l'oligo-hydramnios et de la constriction du ductus arteriosus doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>ième</sup> semaine de gestation. Le traitement par ibuprofène doit être arrêté si un oligo-hydramnios ou une constriction du ductus arteriosus est observé.

##### 2) Troisième trimestre de grossesse

Au cours du troisième trimestre de 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 insuffisance rénale (voir au-dessus)

-La mère, en fin de grossesse, à:

- un allongement éventuel du temps de saignement et un effet antiplaquettaire, pouvant survenir même en cas d'administration de doses très faibles
- inhibition des contractions utérines entraînant un accouchement retardé ou prolongé (avec une tendance à davantage de saignements chez la mère et le nourrisson).

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

#### Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites pénètrent dans le lait maternel à de faibles concentrations. À ce jour, aucun effet nocif sur les nourrissons n'a été trouvé, de sorte qu'en général, l'allaitement ne doit pas être interrompu pendant un traitement de courte durée à la dose recommandée pour la douleur et la fièvre.

#### Fertilité

L'utilisation de l'ibuprofène peut altérer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de devenir enceintes. Les femmes ayant des difficultés de conception ou qui subissent des tests de fertilité doivent envisager de suspendre ce médicament.

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

Les patients qui présentent des étourdissements, des vertiges, des altérations de la vue ou d'autres troubles du système nerveux central pendant qu'ils prennent de l'ibuprofène doivent éviter de conduire ou de manipuler des machines.

Les patients sous traitement par l'ibuprofène peuvent voir leur temps de réaction affecté, ce qui doit être pris en compte lors d'activités nécessitant une plus grande attention, telles que la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Cet effet est accentué par la consommation simultanée d'alcool.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastro-duodénaux, une perforation gastro-intestinale ou une hémorragie, parfois mortelles, peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de flatulences, de constipation, de dyspepsie, de douleurs abdominales, de méléna, d'hématémèse, de stomatite ulcéreuse et d'exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn ont également été signalés (voir rubrique 4.4). L'apparition d'une gastrite a été observée moins fréquemment.

Les effets indésirables sont présentés par organe ou système et par fréquence selon la classification suivante: 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).

Les fréquences indiquées ci-dessous se réfèrent à une utilisation à court terme aux doses quotidiennes maximales de 1 200 mg d'ibuprofène oral.

#### **Affections gastro-intestinales:**

Fréquent: dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences, constipation, méléna, hématémèse, hémorragie gastro-intestinale.

Peu fréquent: gastrite, ulcère duodéal, ulcère gastrique, ulcère buccal, perforation gastro-intestinale.

Très rare: pancréatite.

Fréquence indéterminée: exacerbation de la colite, maladie de Crohn.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Peu fréquent: éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, purpura (y compris purpura allergique), réaction de photosensibilité.

Très rare: réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). Des infections cutanées sévères et des complications des tissus mous pendant la varicelle peuvent exceptionnellement apparaître (voir également «Infections et infestations» et rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée: réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité). Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

**Infections et infestations<sup>1</sup>:**

Peu fréquent: rhinite.

Rare: méningite aseptique (voir rubrique 4.4).

**Affections du système immunitaire:**

Peu fréquent: hypersensibilité<sup>2</sup>.

Rare: réaction anaphylactique: les symptômes peuvent inclure un gonflement du visage, de la langue et du larynx, une dyspnée, une tachycardie, une hypotension (anaphylaxie, œdème de Quincke ou choc sévère).

**Affections du système nerveux central:**

Fréquent: maux de tête, étourdissements.

Peu fréquent: paresthésie, somnolence

Rare: névrite optique.

**Affections psychiatriques:**

Infrequent : insomnie, anxiété.

Rare: dépression, confusion, désorientation.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe:**

Peu fréquent: troubles de l'audition.

Rare: vertiges, acouphènes.

**Affections oculaires:**

Peu fréquent: altérations visuelles.

Rare: amblyopie toxique réversible.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:**

Peu fréquent: asthme, bronchospasme, dyspnée.

**Affections hématologiques et du système lymphatique**

Rare: thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique. Les premiers symptômes sont: fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux superficiels, symptômes pseudo-grippaux, fatigue extrême et saignements du nez et de la peau de cause inconnue.

**Affections cardiaques<sup>3</sup>:**

Très rare: insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée: syndrome de Kounis

**Affections vasculaires<sup>4</sup>:**

Très rare: hypertension.

**Affections hépatobiliaires:**

Peu fréquent: hépatite, jaunisse, dysfonctionnement hépatique.

Rare: insuffisance hépatique.

Très rare: insuffisance hépatique.

**Affections du rein et des voies urinaires :**

Peu fréquent: néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, nécrose papillaire (en particulier en cas d'utilisation prolongée) associée à une augmentation de l'urée.

**Troubles généraux:**

Fréquent: fatigue.

Rare: œdème.

<sup>1</sup>Infections et infestations: Des exacerbations d'inflammations liées à l'infection (par exemple, fasciite nécrosante) ont été rapportées coïncidant avec l'utilisation d'AINS. Une attention médicale doit être recherchée dès que possible s'il y a des signes ou une aggravation de l'infection lors de l'utilisation d'ibuprofène.

<sup>2</sup>Hypersensibilité: des réactions d'hypersensibilité ont été observées après un traitement par AINS. Ceux-ci peuvent consister en: (a) une voie respiratoire allergique non spécifique et une anaphylaxie; (b) la réactivité des voies respiratoires telle que l'asthme, l'asthme aggravé, le bronchospasme ou la dyspnée; ou (c) diverses altérations de la peau, y compris des éruptions cutanées de divers types, des démangeaisons, un purpura, un œdème de Quincke et, en de très rares occasions, un érythème polymorphe et une dermatose (y compris le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrose épidermique toxique).

<sup>3,4</sup>Troubles cardiaques et vasculaires: les essais cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à des doses élevées (2400 mg par jour), pourrait être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral), voir rubrique 4.4).

#### 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 :

- Pour la Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

- Pour le Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

La plupart des cas de surdosage sont asymptomatiques. En général, aucun signe et aucune toxicité n'ont été observés à des doses inférieures à 100 mg / kg chez les enfants et les adultes. Cependant, dans certains cas, des soins supplémentaires peuvent être nécessaires. Des enfants ont montré des signes et des symptômes de toxicité après avoir ingéré des quantités égales ou supérieures à 400 mg / kg.

#### *Symptômes*

La plupart des patients qui ont pris des quantités importantes d'ibuprofène ont présenté des symptômes dans les 4 à 6 heures suivantes.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage sont les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la léthargie, la somnolence.

Les effets sur le système nerveux central (SNC) comprennent les maux de tête, les acouphènes, les étourdissements, les convulsions, la perte de conscience et l'ataxie. Des cas rares de nystagmus, d'acidose métabolique, d'hypothermie, d'altérations de la fonction rénale, d'hémorragie gastro-intestinale, de coma, d'apnée et de dépression du SNC et du système respiratoire ont également été signalés. Des cas de cardiopathie, y compris d'hypotension, de bradycardie et de tachycardie, ont été rapportés.

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

En cas de surdosage majeur, une insuffisance rénale et des lésions hépatiques peuvent survenir.

### *Mesures thérapeutiques en cas de surdosage:*

Le traitement est symptomatique et aucun antidote spécifique n'est disponible. Pour les quantités dans lesquelles les symptômes sont peu probables (moins de 50 mg / kg d'ibuprofène), de l'eau peut être administrée pour réduire autant que possible l'inconfort gastro-intestinal. Si de grandes quantités ont été ingérées, du charbon actif doit être administré. Vider l'estomac en vomissant ne doit être envisagé que dans les 60 minutes suivant l'ingestion. Ainsi, un lavage gastrique ne doit pas être envisagé à moins que le patient n'ait ingéré une quantité potentiellement mortelle du médicament et que moins de 60 minutes se soient écoulées depuis l'ingestion. Le bénéfice de mesures telles que la diurèse forcée, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion est discutable, car l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien. Dérivés d'acide propionique; ibuprofène, code ATC : M01AE01

L'ibuprofène est un ingrédient actif aux propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques notables. Son mécanisme d'action peut être dû à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans l'apparition de fièvre, de douleur et d'inflammation.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est administré en concomitance. Certaines études pharmacodynamiques ont montré que lorsqu'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène était administrée dans les 8 heures précédant ou 30 minutes après une dose de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, il y avait une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou de plaquettes. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité que l'utilisation régulière à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. Il est considéré probable qu'il n'y ait pas d'effet cliniquement significatif avec l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'ibuprofène est un ingrédient actif à pharmacocinétique linéaire.

#### Absorption :

L'ibuprofène est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Les publications établissent que la concentration plasmatique maximale de l'ibuprofène est atteinte 1 à 2 heures après l'administration d'ibuprofène acide.

Le pic de concentration plasmatique de l'isomère actif de l'ibuprofène est atteint 30 minutes (T<sub>max</sub>) après l'administration de cette suspension d'ibuprofène (lysine), contre 80 minutes (T<sub>max</sub>) pour la suspension orale d'ibuprofène acide.

#### Distribution:

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est de 90 à 99%. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures. Il se diffuse bien et passe dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et atteint de très faibles concentrations dans le lait maternel.

#### Biotransformation:

L'ibuprofène est largement métabolisé dans le foie par hydroxylation et carboxylation du groupe isobutyle via les CYP2C9 et CYP2C8. Ses métabolites n'ont aucune activité pharmacologique.

#### Élimination:

L'ibuprofène est en grande partie éliminé par les reins et son excrétion est pratiquement complète après 24 heures. Environ 10% sont éliminés tels quels et 90% sont éliminés sous forme de métabolites inactifs, principalement des glucuronides.

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

L'ibuprofène n'était pas tératogène chez différentes espèces animales. De plus, il n'a montré aucun potentiel mutagène ou carcinogène.

Dans certaines études sur la reproduction animale, une augmentation de la dystocie du travail ou des retards de naissance ont été observés, qui sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau purifiée  
La cellulose microcristalline  
Carboxyméthylcellulose sodique  
Sorbitol (E-420)  
Maltitol (E-965)  
Bêta-cyclodextrine  
Saccharine sodique  
Sucralose (E-955)  
Arôme de baies sauvages  
Teinture rouge allura AC (E-129)  
Para-hydroxybenzoate de méthyle (E-218)  
Para-hydroxybenzoate d'éthyle (E-214)  
Para-hydroxybenzoate de propyle (E-216)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Une fois ouverte pour la première fois, la suspension est stable pendant 12 mois.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Flacon en PET de 100 ml, 120 ml ou 200 ml de couleur topaze, avec bouchon en polyéthylène blanc, équipé d'un mécanisme de sécurité pour enfants et d'un bouchon en polyéthylène translucide. Il contient une seringue graduée de 5 ml pour à usage oral.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et 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**

I.D. PHAR,  
Atomveldstraat, 8 boîte 2,  
9450 Haaltert,  
Belgique

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

BE : BE576026

LU : 2021030036

- 0907644 (1\*1 flacon 100 ml)
- 0907658 (1\*1 flacon 120 ml)
- 0907661 (1\*1 flacon 200 ml)

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

Date de première autorisation : 7 décembre 2020.

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

Date de mise à jour du texte : 01/2024

Date d'approbation du texte : 02/2024