RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable
Spidifen 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'ibuprofène (sous forme de sel de L-arginine). Un sachet ou un comprimé contient 200 mg d'ibuprofène (sous forme de sel de L-arginine).

Excipients à effet notoire:
Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable contient 20 mg d'aspartame, 2,38 g de saccharose et 29,1 mg de sodium par sachet. L'aspartame est une source de phénylalanine et peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.
Spidifen 200 mg comprimés contient 41,3 mg de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable.
Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Faibles doses (600 - 1200 mg par jour):
- traitement symptomatique de la douleur légère à modérée
- traitement symptomatique de la fièvre
- traitement primaire de la dysménorrhée
- douleurs dentaires

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).

Traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur:
- Adultes et enfants de plus de 12 ans et qui pèsent plus de 30 kg : 1 à 2 sachets ou comprimés (200 à 400 mg) si nécessaire, à répéter toutes les 4 à 6 heures.
- Maximum 6 sachets ou comprimés(1200 mg) par jour.
- Personnes âgées: 1 sachet ou comprimé (200 mg) toutes les 4 à 6 heures.
- Il convient de veiller à ce que le traitement soit le plus bref possible et à utiliser la dose efficace la plus faible possible après la réduction des symptômes douloureux ou inflammatoires.
- Population pédiatrique: qui pèsent moins de 30 kg: 1 sachet ou comprimé (200 mg) toutes les 6 heures, si nécessaire. Il est conseillé de ne pas administrer plus de 3 sachets ou comprimés (600 mg) par jour

Dysménorrhée:
- 400 mg, 3 x par jour. Le traitement débute dès l'apparition des premiers symptômes douloureux.

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, étant donné qu'une dose contient plus d'ibuprofène que la dose recommandée pour ce groupe de patients.

Personnes âgées
Chez les personnes âgées surtout, il convient de veiller à ce que le traitement soit le plus bref possible et à utiliser la dose efficace la plus faible possible après la réduction des symptômes douloureux ou inflammatoires. La posologie doit être déterminée avec précaution par le médecin, et doit tenir compte d'une éventuelle réduction de la posologie en ce qui concerne les doses indiquées ci-dessus.

Insuffisance rénale
La posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque
La posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
La posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.4).

Précautions à prendre pour le traitement ou l'administration du médicament
L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 3-4 heures.
Si une ou plusieurs doses ont été oubliées, il est recommandé de prendre la dose la plus faible recommandée dès que possible.

Adultes et population pédiatrique/adolescents (âgés≥ 12 ans à < 18 ans) :
Si ce médicament est nécessaire pendant plus de 3 jours chez les adultes ou les adolescents en cas de maux de tête, de fièvre ou de dysménorrhée primaire, ou bien si les symptômes s'aggravent après un traitement de 4 jours, vous devez consulter un médecin.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration
Délayer un sachet dans un verre d'eau (50 à 100 ml) et boire immédiatement.
Les sachets contenant les granulés pour solution buvable doivent être pris avec les repas.
Avaler le comprimé sans le mâcher avec un verre d'eau (200 ml).
Pour les patients ayant un estomac sensible, il est conseillé de prendre le comprimé avec le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active « ibuprofène » ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité (bronchospasme, asthme, rhinite ou urticaire, par exemple) à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforations gastro-intestinales liées à un traitement précédent par AINS.
- Antécédents d'ulcère peptique/hémorragie récurrents ou ulcère peptique/hémorragie actifs (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie avérées).
- Autre hémorragie active telle que des hémorragies cérébrovasculaires ou une colite ulcéreuse.
- Insuffisance hépatique et/ou rénale grave.
- Diathèse hémorragique.
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si le dosage efficace le plus faible est utilisé pendant la durée la plus courte possible pour combattre les symptômes, les effets indésirables peuvent être réduits au minimum (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

- L'utilisation simultanée de Spidifen et d'AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, doit être évitée.
- Personnes âgées: les personnes âgées présentent une fréquence accrue d'effets indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).
- En cas de survenue d'une hémorragie gastro-intestinale, le traitement par ibuprofène doit être interrompu (voir rubrique 4.3).
- Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinales: des cas d'hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales pouvant être fatales ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales s'accroît à mesure que la dose d'AINS augmente, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier si ceux-ci ont été compliqués d'hémorragies ou de perforations (voir rubrique 4.3), et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement par la plus faible dose disponible. Un traitement combiné avec des substances protectrices (misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons, par exemple) doit être envisagé pour ces patients ainsi que pour les patients nécessitant simultanément une faible dose d'aspirine ou d'autres médicaments pouvant accroître le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).
- Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (principalement une hémorragie gastro-intestinale), surtout au début de leur traitement.
- La prudence s'impose chez les patients prenant simultanément une médication susceptible d'accroître le risque d'ulcération ou d'hémorragie, par exemple des corticostéroïdes oraux, des anticoagulants tels que la warfarine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou des anti-agrégants tels que l'aspirine (voir rubrique 4.5).
- Si une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale survient chez des patients prenant Spidifen, le traitement doit être interrompu.
- Les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) étant donné que leur état peut s'aggraver (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

- Un contrôle et des conseils adaptés sont indispensables chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, étant donné que des cas d'accumulation de liquide et d'œdème ont été rapportés lors d'un traitement par AINS.
- Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 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., ≤ 1200 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 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 œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., 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 [nom du produit]. 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'ibuprofen (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).

Autres réactions
L'utilisation à long terme d'analgésiques est associée à des maux de tête et à une néphropathie analgésique.
- La prudence s'impose chez les patients souffrant de troubles de la coagulation et d'insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale.
- La prudence est recommandée lors de l'initiation du traitement par l'ibuprofène chez les patients présentant une déshydratation importante.
- ***Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente***
  Spidifen 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 Spidifen 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.
- La prudence s'impose chez les patients souffrant de lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du collagène.
- Exceptionnellement, la varicelle peut être responsable de complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous. À ce jour, le rôle des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Il est par conséquent recommandé d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle.

Certaines données montrent que les médicaments qui inhibent la synthèse prostaglandine/cyclo-oxygénase, peuvent nuire à la fertilité féminine en affectant l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable contient 2,38 g de saccharose par sachet et Spidifen 200 mg comprimés contient 16,7 mg de saccharose par comprimé. Ils ne conviennent pas en cas de problèmes congénitaux d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Ces médicaments contiennent du sodium. Il convient d'en tenir compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium. Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable contient 29,1 mg de sodium par sachet, ce qui équivaut à 1,46% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Spidifen 200 mg comprimés contient 41,3 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Les patients développant des troubles de la vue pendant un traitement par ibuprofène doivent arrêter le traitement et consulter un ophtalmologue.

Interactions avec les résultats de laboratoire: test de la fonction hépatique (les transaminases peuvent augmenter).

Chez les patients qui sont traités simultanément par un AINS et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, un contrôle régulier de la fonction rénale est recommandé chez les patients âgés, chez

les patients atteints d'insuffisance rénale et dans toutes les situations dans lesquelles le débit plasmatique rénal est réduit: déshydratation, perte de sodium, utilisation de diurétiques et décompensation cardiaque sévère.

Population pédiatrique/adolescents (âgés≥ 12 ans à < 18 ans):
Il y a un risque d'insuffisance rénale chez les enfants et les adolescents déshydratés.

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

Médicaments-interactions médicamenteuses

Diurétique : L'activité du furosémide et des diurétiques thiazidiques peut être réduite, probablement à cause d'une rétention de sodium liée à une inhibition de la synthèse des prostaglandines dans les reins.

Anticoagulants : les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseur : L'ibuprofène peut réduire l'effet des antihypertenseurs. Par conséquent, l'utilisation simultanée d'AINS et d'inhibiteurs de l'ACE ou de bêta-bloquants peut être associée à un risque d'insuffisance rénale aiguë.

Digoxine, fenytoïne, lithium : La littérature contient des descriptions de cas individuels d'augmentation du taux plasmatique de digoxine, phénytoïne et lithium imputable à l'ibuprofène.

Corticostéroïdes : risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

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 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).

D'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 : Ibuprofène (comme les autres AINS) doivent être utilisés avec prudence en association avec de l'aspirine ou d'autres AINS et les corticoïdes systémiques : cela va augmenter le risque d'effets secondaires au niveau du tractus gastro-intestinal.

Méthotrexate : L'ibuprofène peut faire augmenter le taux plasmatique de méthotrexate.

Antiagrégants et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Zidovudine : risque accru d'hémarthrose et d'hématome chez les patients hémophiles VIH-positifs qui sont simultanément traités par zidovudine et ibuprofène.

Tacrolimus : L'utilisation simultanée d'ibuprofène et de tacrolimus et de ciclosporine peut accroître le risque de néphrotoxicité à la suite d'une diminution de la synthèse rénale des prostaglandines.

Médicaments hypoglycémiants : L'ibuprofène accroît l'effet hypoglycémique des substances hypoglycémiantes orales et de l'insuline. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose.

Cyclosporine : L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peut entrainer un risque accru d'effet de néphrotoxicité de la cyclosporine.
Voriconazole ou Fluconazole : L'utilisation concomitante de l'ibuprofène peut entrainer à une augmentation de l'exposition de la concentration plasmatique à l'ibuprofène.

Mifepristone : L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peut conduire à une exposition accrue aux AINS.

Une diminution de l'efficacité de la mifepristone peut théoriquement se produire en raison des propriétés inhibitrices des AINS. Les études sur les effets de l'administration unique ou répétée de l'ibuprofène à partir du jour de l'administration de la prostaglandine (ou au besoin) n'a révélé aucune preuve d'un effet contraire sur le fonctionnement de la mifépristone ou l'efficacité clinique globale dans le protocole de l'interruption de grossesse.

Aspirine : Des données expérimentales indiquent que lors d'une utilisation simultanée, l'ibuprofène peut faire diminuer l'effet de l'aspirine faiblement dosée sur l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les données étant limitées et le manque de précision quant à l'extrapolation des données *ex vivo* vers la situation clinique, aucune conclusion définitive ne peut être tirée en ce qui concerne l'utilisation régulière de l'ibuprofène et un effet cliniquement pertinent est peu probable lors de l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Glucosides cardiotoniques : les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, faire baisser le taux de filtration glomérulaire et augmenter le taux de glucose plasmatique.

Quinolones antibiotiques : les données issues des expérimentations animales démontrent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions en cas d'utilisation simultanée de quinolones.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : lors de l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II avec des AINS (à savoir inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (< 3 g/jour) et AINS non sélectifs), l'utilisation concomitante de ces produits peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale, notamment en cas d'altération préexistante de la fonction rénale. L'association doit se faire avec prudence, surtout chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

Extraits de plantes : *le Ginkgo biloba* peut augmenter le risque de saignements avec les AINS.

Aminosides : Les AINS peuvent diminuer les excrétions des aminosides.

Interactions avec les résultats de laboratoire:
- temps de saignement (peut allonger le temps de saignement jusqu'à 1 jour après l'arrêt du traitement);
- concentration sérique de glucose (peut diminuer);
- clairance de la créatinine (peut diminuer);
- hématocrite ou hémoglobine (peut diminuer);
- BUN, concentration sérique de créatinine et kaliémie (peuvent augmenter);
- test de la fonction hépatique (les transaminases peuvent augmenter).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer négativement la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal.
Les données d'études épidémiologiques suscitent une certaine inquiétude quant à un risque accru de fausse couche et/ou de malformations après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformations a augmenté de moins de 1% à 1,5% . Il est supposé que le risque augmente par rapport au dosage et la durée du traitement. L'administration d'inhibiteurs de synthèse des prostaglandines chez les animaux a donné lieu à une

pré-augmentation et la perte post-implantation, et une létalité embryonnaire. En outre, une augmentation de l'incidence de différentes malformations, y compris des anomalies cardiovasculaires a été rapporté chez les animaux qui ont reçu les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au cours de l'organogenèse
A partir de la 20ème semaine de grossesse, l'utilisation de Spidifen 200 mg peut provoquer un oligoamnios, résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. De plus, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été rapportés après le traitement au cours du deuxième trimestre, qui sont généralement disparus après l'arrêt du traitement. Pour ces raisons Spidifen 200 mg ne doit pas être utilisé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si le Spidifen 200 mg est utilisé lorsqu'une femme planifie une grossess ou pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, il faut maintenir la dose à un niveau le plus faible possible et le traitement doit le plus court possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et le rétrécissement du canal artériel doit être envisagé après une exposition à Spidifen 200 mg pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de grossesse. Le traitement avec Spidifen 200 mg doit être interrompu en cas d' oligoamnios et un rétrécissement du canal artériel.

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

- une toxicité cardio-pulmonaire (rétrécissement/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénal (voir texte ci-dessus)
- la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à:
- un allongement éventuel du temps de saignement, cet effet anti-agrégant pouvant survenir même à de très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé..

Par conséquent, Spidifen 200 mg est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Allaitement
L'ibuprofène et ses produits de décomposition sont excrétés dans le lait maternel, mais à des doses thérapeutiques de Spidifen il n'y a aucun impact attendu sur les nouveau-nés /nourrissons. Comme les effets nocifs sur le bébé sont encore inconnus, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement pendant un traitement de courte durée à la dose recommandée contre la douleur et la fièvre légères à modérées.

Fertilité
Il existe des données limitées indiquant que les médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, peuvent conduire à une diminution de la fécondité féminine par un effet sur l'ovulation. Ceci est réversible après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Si l'ibuprofène est utilisé par des femmes qui essayent d'être enceinte, le dosage doit être le plus faible et le plus court possible.

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

De légères somnolences, des vertiges et des maux de tête ont été signalés, ce qui peut affecter le patient à conduire ou à utiliser des machines.

Une dose unique ou l'utilisation à court terme de l'ibuprofène ne justifie pas d'adopter des précautions particulières.

Par conséquent, Spidifen a peu d'influence sur ces aptitudes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont principalement liés à l'effet pharmacologique de l'ibuprofène sur la synthèse des prostaglandines. Les effets secondaires les plus fréquents sont une dyspepsie et une diarrhée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont une influence sur le tractus gastro-intestinal, allant de la nausée et dyspepsie à une hémorragie sévère ou l'activation d'un ulcère gastroduodénal (voir rubrique 4.4).

Des réactions cutanées bulleuses, dont le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement observées.

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

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 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) (voir rubrique 4.4).

Le pourcentage des cas où un certain effet indésirable est possible, est repris ci-dessous: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10000, < 1/1000); très rare (≤ 1/10000); fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets secondaires sont classés par ordre décroissant de gravité

Classes-organes	**Fréquence**
Affections gastro-intestinales	
- Dyspepsie, diarrhée	Très fréquent
- Douleur abdominale, nausée, flatulence	Fréquent
- Ulcère peptique, hémorragie gastro-intestinale, vomissements, méléna, gastrite	Peu fréquent
- Perforation gastro-intestinale, constipation, hématémèse, stomatite ulcérative, la colite exacerbée, la maladie de Crohn aggravée	Rare
- Anorexie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
- Oedème	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	
- Insuffisance cardiaque	Fréquence indéterminée
- Syndrome de Kounis	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	
- Thrombose artérielle, hypertension, hypotension	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
- Céphalée (aussi quand trop de médicaments ont été utilisé), vertiges	Fréquent
- Méningite aseptique	Inconnu
Affections psychiatriques	
- Dépression	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
- Problèmes cutanés, rash	Fréquent
- Prurit, urticaire, purpura, angio-œdème	Peu fréquent
- Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, syndrome de	Très rare

Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, vascularite allergique)	
- Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité)	Fréquence indéterminée
- Réactions de photosensibilisation, réactions cutanées graves	Fréquence indéterminée
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
- Thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique	Rare
- Anémie	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
- Hématurie	Rare
- Néphrite interstitielle, nécrose papillaire, insuffisance rénale	Très rare
Affections hépatobiliaires	
- Troubles hépatiques	Rare
- Lésions du foie, hépatite, jaunisse	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
- Réaction allergique	Peu fréquent
- Anaphylaxie	Rare
- Choc anaphylaxique	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
- Asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée	Peu fréquent
- Irritation de la gorge	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	
- Troubles de la vue (amblyopie)	Rare
- Papilloedème	Fréquence indéterminée
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
- Troubles auditifs	Rare
Investigations	
- Tests de la fonction hépatique anormaux	Rare
- Tests de la fonction rénale anormaux	Fréquence indéterminée

Population pédiatrique
De par l'expérience clinique cumulative, il n'y a pas de différence cliniquement significative du caractère, de la fréquence, de la sévérité et de la réversibilité des effets indésirables entre le profil de sécurité chez les adultes et approuvé chez les enfants (≥ 12 ans).

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:

Belgique
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

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

4.9 Surdosage

Des cas d'overdose ont été rapportés chez les adultes et les enfants.

Symptômes
Les symptômes habituels de surdosage se manifestent par de: la nausée, la gastralgie, des vomissements (sanglants) et de la diarrhée (sanglante), des vertiges, des spasmes, le nystagmus et de la diplopie, des céphalées et acouphène.
Une utilisation prolongée à des doses supérieures à celles recommandées ou un surdosage peut entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.
En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir. En cas d'intoxication grave, des troubles de la fonction rénale, une hypotension, une diminution de la conscience et un coma peuvent également survenir (nous ne savons pas avec certitude si le trouble de la fonction rénale est une conséquence de l'intoxication ou de l'hypotension).

Traitement en cas de surdosage
Il n'y a pas d'antidote spécifique à l'ibuprofène. L'estomac doit être vidé au plus vite. Le patient doit si possible vomir. Si le patient est inconscient, un lavage d'estomac et une correction des anomalies électrolytiques graves doivent être envisagés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

L'ibuprofène est un analgésique synthétique/agent anti- inflammatoire ayant une nette activité antipyrétique.

Mécanisme d'action
L'ibuprofène appartient au groupe des AINS, analgésiques et antipyrétiques. L'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines (cyclo-oxygénase) qui sont les médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

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

Absorption
Grâce à l'association avec l'arginine dans l'excipient, l'ibuprofène peut être administré en solution, de sorte que la substance active peut être absorbée rapidement et complètement après l'administration orale.

Les concentrations plasmatiques efficaces sont atteintes après 5 à 10 minutes tandis que la concentration plasmatique maximale est mesurée après 15 minutes. La prise simultanée de nourriture n'influence pas le degré d'absorption mais retarde celle-ci d'environ 1 heure, ce qui donne lieu à une

C_{max} inférieure (environ 50%). La biodisponibilité relative par rapport à une forme orale ordinaire est de 100%. La demi-vie de l'ibuprofène est de 2 heures.

Distribution
L'ibuprofène se lie de 90 à 99% aux protéines plasmatiques.

Biotransformation
L'ibuprofène est en majeure partie métabolisé dans le foie en un dérivé hydrolysé et carboxylé.

Elimination
L'excrétion de l'ibuprofène après administration de Spidifen est complète après 24 heures. Il n'y a donc pas d'accumulation. Cette excrétion s'effectue principalement via les reins, surtout sous la forme de métabolites inactifs. Seuls 10% sont excrétés sous une forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité
Les maxima sont atteints plus rapidement qu'avec les formules classiques de l'ibuprofène. Dès l'heure suivant l'administration, des concentrations plus élevées qu'avec les formules classiques de l'ibuprofène sont atteintes, de sorte que Spidifen mérite sa place dans le traitement des états cliniques pour lesquels un soulagement rapide de la douleur est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, mais des lésions et des ulcères dans le tube digestif, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et répétée toxicité potentielle, génotoxicité, cancérogénèse.

En ce qui concerne la toxicité pour la reproduction et le développement, l'ibuprofène inhibe l'ovulation chez le lapin stimulé hCG et réduit la fécondation chez différentes espèces animales (lapins, rats et souris). Des études de toxicité reproductive chez des rats et des lapins ont démontré que l'ibuprofène traverse le placenta. Lors de doses toxiques pour la mère, une incidence accrue de malformations (défauts du septum ventriculaire, par exemple) a été observée.

Population pédiatrique
Aucune étude juvénile n'a été menée chez les animaux.
Etant donné que chez les rats sevrés et non sevrés, et chez les lapins nouveau-nés, l'ibuprofène et la COX-2 et des prostanoïdes vasodilatateurs rénaux, qui sont des régulateurs importants du développement de la fonction rénale, est supprimée, cela implique des possibilités d'effets indésirables rénaux graves quand l'ibuprofène est administré prématurément au cours de la vie post-natale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable contient également: L-arginine, bicarbonate de sodium, saccharine sodique, aspartame, saccharose et arôme de menthe.

Spidifen 200 mg comprimés contient également comme excipients: L-arginine, carbonate d'hydrogène de sodium, crospovidone et stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

À défaut d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable: 3 ans.
Spidifen 200 mg comprimés: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour le Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable, il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Pour le Spidifen 200 mg comprimés, il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable:
Boîte de 12, 24 et 30 sachets. Chaque sachet contient 3 g de granulés (200 mg d'ibuprofène par sachet).

Spidifen 200 mg comprimés:
Boîte de 10, 20, 30, 40 et 50 comprimés sous plaquette (200 mg d'ibuprofène par comprimé).

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

Zambon N.V. / S.A.
Avenue Bourgmestre E. Demunter 3
1090 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable : BE157735
Spidifen 200 mg comprimés : BE386014

Luxembourg
Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable: 2011051163
- 0300217: 1*12 sachets
- 0300221: 1*24 sachets
- 0184121: 1*30 sachets

Spidifen 200 mg comprimés: 2011051165
- 0427491: 1*10 comprimés
- 0427507: 1*20 comprimés
- 0427511: 1*30 comprimés
- 0427524: 1*40 comprimés
- 0427538: 1*50 comprimés

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

Date de première autorisation:
Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable : 06/03/1992

Spidifen 200 mg comprimés : 15/02/2011

Date de renouvellement de l'autorisation:
Spidifen 200 mg granulés pour solution buvable : 15/10/2010
Spidifen 200 mg comprimés : 08/08/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024