

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'ibuprofène (sous forme de sel de L-arginine). Un sachet contient 600 mg d'ibuprofène (sous forme de sel de L-arginine).

Excipients à effet notoire :

- Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable contient 30 mg d'aspartame (E951), 1340 mg de saccharose et 84,9 mg de sodium par sachet.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spidifen granulés pour solution buvable est indiqué chez les adultes, les enfants et adolescents de plus de 12 ans.

Doses élevées (1200 – 1800 mg par jour)

Formes d'affections articulaires inflammatoires: polyarthrite chronique primitive, spondylite déformante, maladie de Still.

Formes d'affection articulaire dégénérative: poussées inflammatoires aiguës d'arthrose.

Inflammations extra-articulaires du système locomoteur: myalgie, tendinite, myalgie lombaire, périarthrite de l'épaule.

Doses faibles (600 – 1200 mg par jour):

Traitement symptomatique de la douleur telle que la douleur en cas de dysménorrhée, après une extraction dentaire ou après de petites interventions chirurgicales.

Traitement symptomatique des états fébriles.

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).

*Polyarthrite chronique primitive, spondylite déformante:

au début du traitement, la dose quotidienne est de 1200 à 1800 mg :

600 mg 2 à 3 fois par jour.

Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose quotidienne à 2400 mg :

600 mg 4 fois par jour.

Toutefois, cette dose ne peut pas être augmentée davantage.

*Inflammation extra-articulaire du système locomoteur et affections des tissus mous:

au début du traitement, la dose quotidienne est de 1200 mg :

600 mg 2 fois par jour.

Dans certains cas, il est nécessaire d'augmenter cette dose à 1600 mg/jour jusqu'à ce que les symptômes aigus disparaissent.

*Dysménorrhée:

600 mg 2 fois par jour.

Le traitement débute dès l'apparition des premiers symptômes douloureux.

*Traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur:

- adultes et enfants de plus de 12 ans:
600 mg 2 fois par jour, pas plus de 1200 mg par jour;
- personnes âgées:
200 mg toutes les 4 à 6 heures.

Population pédiatrique

Ce médicament n'est pas conseillé chez les enfants de moins de 12 ans.

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 efficace la plus faible recommandée dès que possible.

Mode d'administration

Délayer le contenu d'un sachet dans un verre d'eau (50 à 100 ml) et boire immédiatement.

Les sachets doivent être pris avec les 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) après la prise d'acide acétylsalicylique ou 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 (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie avérées) ou ulcère peptique/hémorragie actifs.
- Autre hémorragie active telle que hémorragies cérébrovasculaires ou 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).
- Déshydratation sévère (causée par des vomissements, la diarrhée ou un apport hydrique insuffisant).

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'autres 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).
- 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 augmentant 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 cours des phases initiales du 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, 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'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).

Autres réactions

- 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 grave déshydratation.
- Les risques liés à l'utilisation régulière à long terme avec des analgésiques sont des maux de tête et une néphropathie analgésique.
- 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.
- Un bronchospasme peut se déclencher chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou d'une maladie allergique.
- La prudence s'impose chez les patients souffrant de lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du collagène.
- 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).
- Les patients développant des troubles de la vue pendant un traitement par ibuprofène doivent arrêter le traitement et consulter un ophtalmologue. Les AINS peuvent provoquer une augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases peut se produire).

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.

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.

L'utilisation de Spidifen granulés pour solution buvable n'est pas conseillée chez les enfants de moins de 12 ans.

Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable contiennent de l'aspartame. L'aspartame est une source de phénylalanine et peut être dangereuse pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable contiennent du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable contient 84,9 mg de sodium par sachet, ce qui équivaut à 4,24% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Population pédiatrique

Il y a un risque d'insuffisance rénale chez les enfants et les adolescents qui sont déshydratés.

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

Médicaments-interactions médicamenteuses

- *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).
- *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.
- *Corticostéroïdes* : risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).
- *Anticoagulants* : les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Par conséquent, l'utilisation simultanée de Spidifen et d'anticoagulants oraux n'est pas conseillée sans avis médical.
- *Antiagrégants et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)*: risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- *Antihypertenseurs* : L'ibuprofène peut réduire l'effet des antihypertenseurs. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par ex. des patients déshydratés ou des patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, de bêta-bloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine II avec des agents qui inhibent la cyclo-oxygénase peuvent conduire à une détérioration de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale aiguë, qui est habituellement réversible. Par conséquent, l'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et il faudrait envisager de vérifier la fonction rénale après l'initiation de la thérapie de combinaison et ce périodiquement par la suite.
- *Digoxine, fénitoïne, lithium* : la littérature décrit des cas individuels d'augmentation du taux plasmatique de digoxine, phénytoïne et lithium imputables à l'ibuprofène.
- *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.
- *Zidovudine* : risque accru de toxicité hématologique lors de l'administration simultanée d'AINS avec la zidovudine. Il existe des indices d'un 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 hypoglycémiantes* : L'ibuprofène accroît l'effet hypoglycémique des substances hypoglycémiantes orales et de l'insuline. Il peut être nécessaire d'adapter la dose.
- *Cyclosporine* : L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peut entraîner un risque accru d'effet de néphrotoxicité de la cyclosporine.
- *Voriconazole ou Fluconazole* : L'utilisation concomitante avec du Spidifen peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de 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 mifepristone ou l'efficacité clinique globale dans le protocole de l'interruption de grossesse.
- *Quinolones*: les données issues des expérimentations animales démontrent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions en cas d'utilisation simultanée de quinolones.
- *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);
- hématicrite ou hémoglobine (peut diminuer);
- BUN, concentration sérique de créatinine et kaliémie (peuvent augmenter);
- test de la fonction hépatique (les transaminases peuvent augmenter).

L'alcool, les bisphosphonates et l'oxypentifylline (pentoxifylline) peuvent augmenter les effets secondaires gastro-intestinaux et le risque de saignement et d'ulcères.

L'utilisation de Spidifen peut augmenter la toxicité du baclofen.

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 granulés pour solution buvable 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 le Spidifen ne doit pas être utilisé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Si le Spidifen est utilisé lorsqu'une femme planifie une grossesse 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 600 mg granulés pour solution buvable pendant

plusieurs jours à partir de la 20^e semaine de grossesse. Le traitement avec Spidifen 600 mg granulés 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 rénale (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 600mg granules 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 /enfants. 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 essaient 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 aux effets pharmacologiques de l'ibuprofène sur la synthèse des prostaglandines. 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 gastroduodéal (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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($\leq 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur base des données disponibles).

Classes-organes	Fréquence
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplasique	Rare
Anémie	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Réaction allergique	Peu fréquent
Anaphylaxie	Rare
Choc anaphylactique	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système nerveux</i>	
Céphalée, vertiges	Fréquent
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
<i>Affections oculaires</i>	
Troubles de la vue (amblyopie)	Rare
Papilloedème	Fréquence indéterminée
<i>Affection de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Troubles auditifs	Rare
<i>Affections cardiaques</i>	
Insuffisance cardiaque	Fréquence indéterminée
Syndrome de Kounis	Fréquence indéterminée
<i>Affections vasculaires</i>	
Thrombose artérielle, hypertension, hypotension	Fréquence indéterminée
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée	Peu fréquent
Irritation de la gorge	Fréquence indéterminée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Dyspepsie, diarrhée	Très fréquent
Douleur abdominale, nausée, flatulence	Fréquent
Ulcère peptique, hémorragie gastro-intestinale, vomissements, méléna, gastrite	Peu fréquent
Perforation gastro-intestinale, constipation, hématomèse, stomatite ulcéreuse, la colite exacerbée, la maladie de Crohn aggravée	Rare
Anorexie	Fréquence indéterminée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Troubles hépatiques	Rare
Lésions du foie, hépatite, jaunisse	Fréquence indéterminée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Problèmes cutanés, rash	Fréquent
Prurit, urticaire, purpura, angioedème	Peu fréquent
Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)	Très rare
Réactions de photosensibilisation, réactions cutanées graves	Fréquence indéterminée
Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité)	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	Fréquence indéterminée
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Hématurie	Rare

Néphrite interstitielle, nécrose papillaire, insuffisance rénale	Très rare
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Œdème	Fréquence indéterminée
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 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 troubles électrolytiques graves doivent être envisagés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments anti-inflammatoires et anti-rhumatisants 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.

Le mécanisme d'action de l'ibuprofène (formation in situ du sel de L-arginine) est liée à l'inhibition réversible de l'enzyme COX, qui est responsable de la conversion de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques de cette façon la synthèse du thromboxane (TXA₂), la prostacycline (PGI₂) et la prostaglandine (PG) diminuent.

Efficacité et sécurité clinique

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).

Effets pharmacodynamiques

Lors d'un mal de dents, un soulagement de la douleur se produit dans les 25-30 minutes.

Dans la dysménorrhée primaire, 82% des patients ont rapporté une diminution significative de l'intensité de la douleur après 15 minutes et 98% après 30 minutes, après l'ingestion par voie orale de 600 mg.

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 : environ 60 µg/ml, pour Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable. L'administration concomitante de nourriture influe sur le taux d'absorption, mais ralentit l'absorption d'environ 1 heure, ce qui donne une C_{max} plus faible (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

Après absorption, l'ibuprofène se lie environ à 99% aux protéines plasmatiques, et est principalement distribué dans le compartiment plasmatique. Il se diffuse progressivement dans l'espace synovial et en est éliminé plus lentement que dans celui du plasma.

Biotransformation

L'ibuprofène est en majeure partie métabolisé dans le foie par hydroxylation et carboxylation de l'isobutyle. Les métabolites n'ont pas d'activités pharmacologique.

Élimination

La demi-vie plasmatique est de 1-2 heures. Plus de 90% de la dose se trouve dans les urines sous forme de métabolites et de leurs conjugués. Moins de 1% est excrété sous forme d'ibuprofène inchangée dans

l'urine. L'excrétion d'ibuprofène après l'administration de Spidifen est terminée après 24 heures. Il n'y a donc pas d'accumulation

Linéarité/non-linéarité

L'ibuprofène a une cinétique non linéaire, en ce sens que l'AUC plasmatique totale augmente moins rapidement que proportionnellement à la dose administrée. La non-linéarité est attribuée à la saturation de la liaison aux protéines plasmatiques.

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.

Populations particulières

Patients âgés

Il n'y a aucun signe d'accumulation ou de rétention chez les personnes âgées au niveau corporel. Donc aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 4.2).

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère à modérée semble entraîner un allongement de la demi-vie plasmatique. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ne doivent pas prendre de l'ibuprofène, du fait d'un risque attendu d'augmentation d'accumulation systémique (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Il y a peu de preuves d'un changement dans les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère. Les patients présentant une maladie hépatique sévère ne doivent pas prendre de l'ibuprofène, du fait d'un risque attendu d'augmentation d'accumulation systémique (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les enfants de plus de 12 ans est semblable à celle des adultes.

Relation PK / PD

L'absorption plus rapide de l'ibuprofène (formation in situ du sel de L-arginine) par rapport à de l'ibuprofène base, donne une réponse analgésique plus rapide.

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, cancérigène.

Des études *in vivo* et *in vitro* n'ont fourni aucune preuve cliniquement pertinente d'un potentiel mutagène de l'ibuprofène. 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 600 mg granulés pour solution buvable contient comme excipients: L-arginine, hydrogénocarbonate de sodium, saccharine sodique, aspartame, saccharose, arôme d'anis et arôme de menthe.

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

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Spidifen 600 mg granulés pour solution buvable est fourni en boîtes de 30 sachets.

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

Belgique
BE478853

Luxembourg
2016040085
○ 0807649: 1*30 sachets

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

Date de première autorisation: 5/10/2015
Date de dernier renouvellement : 13/11/2023

10. DATE DE MISE à JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024