RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BRUFEN FORTE 600 mg, comprimés pelliculés
BRUFEN GRANULES 600 mg, granulés effervescents
BRUFEN RETARD 800 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'ibuprofène.
Un comprimé pelliculé de Brufen Forte 600 mg, comprimés pelliculés contient 600 mg d'ibuprofène.
Un sachet de Brufen Granules 600 mg, granulés effervescents contient 600 mg d'ibuprofène.
Un comprimé de Brufen Retard 800 mg, comprimés à libération prolongée contient 800 mg d'ibuprofène.

Liste des excipients ayant un effet notoire :
Brufen Forte 600 mg : 40 mg lactose par comprimé
Brufen Granules 600 mg : 3333 mg saccharose et 197 mg sodium par sachet

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

BRUFEN FORTE 600 mg, comprimés pelliculés
BRUFEN GRANULES 600 mg, granulés effervescents
BRUFEN RETARD 800 mg, comprimés à libération prolongée

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le BRUFEN est indiqué dans le traitement symptomatique de :
I. Rhumatologie.
  A. affections articulaires inflammatoires telles que :
    - arthrite rhumatoïde.
    - spondylite ankylosante.
    - maladie de Still (polyarthrite juvénile) et les états pathologiques apparentés.
  B. affections articulaires dégénératives : poussées inflammatoires aiguës d'ostéo-arthrose.
  C. affections extra-articulaires, telles que périarthrite, bursite, tendinite, ténosynovite, syndrome cervical et douleur aiguë du bas du dos imputable à une discopathie.
II. Gynécologie et obstétrique.
  - dysménorrhée primaire.
  - douleur suite à un accouchement
  - douleur suite à une épisiotomie.
III. Ophtalmologie.
  Inflammations postopératoires et suite à un traumatisme.
IV. Stomatologie et chirurgie dentaire.
  Inflammation après interventions chirurgicales à la mâchoire et interventions dentaires.
V. Fièvre.

VI. Traumatologie.

Le BRUFEN RETARD 800 mg, comprimés à libération prolongée, peut être prescrit chez les adultes, pour toutes les indications proposées. Cette forme est cependant particulièrement indiquée pour le traitement des affections inflammatoires chroniques du système locomoteur.

4.2 Posologie et mode d'administration

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

Posologie

ADULTES ET ENFANTS A PARTIR DE 12 ANS :
BRUFEN FORTE 600 mg – BRUFEN GRANULES 600 mg :
Rhumatologie :
Dose d'attaque recommandée 1800 mg (3 x 600 mg), dose d'entretien 1200 mg (2 x 600mg).
En cas d'arthrite rhumatoïde et de spondylite ankylosante, la dose peut être de 2400 mg par jour (4 x 600 mg).
Chirurgie, stomatologie et obstétrique :
Dans les cas de douleurs suite à des interventions chirurgicales, obstétriques, stomatologiques et dentaires, il y a lieu de prendre 800 à 1200 mg par jour (2 x 600 mg).
Gynécologie :
En cas de dysménorrhée, il est conseillé de prendre 1200 mg par jour en doses fractionnées. Le traitement doit commencer dès que la douleur s'annonce ou même le jour précédent ; deux à trois jours de traitement suffisent en général.
Etats fiévreux :
Un comprimé pelliculé de 400 mg, 2 à 3 fois par jour, avec un maximum de 1200 mg par jour).
Traumatologie :
Suivant la gravité, une dose de départ de 3 000 mg par jour (2 x 600 mg le matin, 1 x 600 mg le midi et 2 x 600 mg le soir) ou de 2 400 mg (1 x 600 mg le matin et le midi et 2 x 600 mg le soir) et ce durant quelques jours. Ensuite, réduire progressivement cette dose à 1 800 mg par jour (3 x 600 mg) jusqu'à une dose d'entretien de 1200 mg par jour (2 x 600 mg).

BRUFEN RETARD 800 MG :
Prendre deux comprimés simultanément en début de soirée.

SUJETS AGES :
Aucune modification particulière de la dose n'est requise, sauf en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, auquel cas la posologie doit faire l'objet d'une évaluation individuelle. L'établissement de la posologie doit s'effectuer avec prudence chez ce groupe de patients.

POPULATION PEDIATRIQUE :
Le BRUFEN ne doit pas être utilisé chez des enfants en dessous de 12 ans, excepté dans des affections telles que la polyarthrite juvénile (syndrome de Still). On utilise alors une dose journalière voisine de 20 à 40 mg/kg de poids corporel, à prendre en 3 fois par jour.
Suivant l'âge la posologie sera de :
- 7 à 11 ans : maximum 1200 mg par jour (3 x 400 mg)
- 12 à 14 ans : maximum 1800 mg par jour (3 x 600 mg)

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose (pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique
Chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction hépatique, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose (pour les patients ayant une dysfonction hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Mode d'administration :

Le BRUFEN est généralement bien toléré par l'estomac à jeun et est rapidement résorbé. Afin de combattre la raideur matinale, on prendra donc la première dose, à jeun, dès le réveil. Il est conseillé aux patients sensibles de l'estomac de prendre l'ibuprofène au cours d'un repas.

La durée d'action du produit étant limitée, les doses suivantes seront réparties tout au long de la journée et seront prises de préférence avant les repas (environ 1H).
Prenez les comprimés d'Ibuprofène avec une grande quantité d'eau. Les comprimés d'Ibuprofène doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, coupés, écrasés ou sucés afin d'éviter une gêne orale et une irritation de la gorge.

BRUFEN GRANULES 600mg, granulés effervescents : Dissoudre les granulés effervescents d'ibuprofène dans une grande quantité d'eau. Une sensation de brûlure passagère peut survenir dans la bouche ou la gorge après la prise des granulés effervescents d'ibuprofène.

4.3 Contre-indications

Le BRUFEN est contre-indiqué en cas :
- D'une hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux salicylates ou à d'autres substances non-stéroïdiennes
- D'antécédents d'asthme, d'angioedème, de bronchospasme, d'urticaire, de rhinite ou d'autres réactions allergiques après usage de salicylates ou d'AINS
- D'affections impliquant une tendance hémorragique accrue.
- D'antécédents de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale associée à un traitement antérieur par AINS. L'ibuprofène ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une forme active ou des antécédents d'ulcère gastro-duodénal récidivant ou d'hémorragie gastro-intestinale récidivante (définis comme au moins deux épisodes distincts avérés d'ulcère ou d'hémorragie).
- D'ulcère actif de l'estomac ou du duodénum
- D'insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min)
- D'insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV)
- D'insuffisance hépatique sévère
- D'utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

Le BRUFEN est également contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans (sauf en cas d'arthrite rhumatoïde juvénile).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2).

Les A.I.N.S. peuvent masquer certains symptômes de maladies infectieuses et dès lors en retarder leur diagnostic.

En cas d'utilisation prolongée d'antalgiques, des maux de tête peuvent survenir. Ceux-ci ne doivent pas être traités par une augmentation des doses du médicament.
La consommation d'alcool en même temps que l'utilisation d'AINS peut entraîner une augmentation des effets indésirables de la substance active, en particulier ceux affectant le tube digestif.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires
Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'oedème 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). 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, un 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 Brufen. 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.

Patients âgés
Les patients âgés présentent plus fréquemment des effets indésirables aux AINS, en particulier des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, qui peuvent avoir une issue fatale.

Effets gastro-intestinaux
L'ibuprofène sera administré avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'ulcères ou présentant des symptômes digestifs, vu qu'une aggravation de ces affections est possible (voir rubrique 4.3).

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

Le risque d'hémorragie, de perforation ou d'ulcère gastro-intestinal augmente d'une part avec des doses croissantes d'ibuprofène chez les patients ayant des antécédents d'ulcères, en particulier si ces derniers étaient compliqués par une hémorragie ou une perforation, et d'autre part chez les personnes âgées. Chez ces patients, le traitement doit être initié à la plus faible dose disponible.

Un traitement combiné à base d'agents protecteurs (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons ou misoprostol) doit être envisagé chez ces patients, ainsi que chez les patients ayant besoin

d'un traitement concomitant à base d'aspirine à faible dose ou en cas de prise d'autres médicaments susceptibles d'accroître le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

Éviter l'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2), vu le risque accru d'ulcération ou d'hémorragie (voir rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale, en particulier lorsqu'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier toute hémorragie gastro-intestinale) survenant en début de traitement.

La prudence est de rigueur chez les patients recevant un médicament concomitant susceptible d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, notamment les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les médicaments antiplaquettaires tels que l'aspirine (voir rubrique 4.5).

Lorsque des patients sous ibuprofène développent une ulcération ou des hémorragies gastro-intestinales, le traitement doit être interrompu.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Affections Respiratoires
Chez les personnes souffrant d'asthme ou ayant un historique d'asthme bronchiale, de rhinite chronique ou de maladies allergiques des bronchospasmes, l'urticaire ou un angio-œdème (œdème de Quincke) ont été rapportés lors de l'utilisation d'ibuprofène. La prudence est recommandée si l'ibuprofène est administré à ces patients.

Réactions allergiques
Des réactions d'hypersensibilité sévères et aiguës (par ex. : choc anaphylactique) s'observent très rarement. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité survenant suite à la prise ou à l'administration d'ibuprofène. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré par du personnel médical spécialisé.
La prudence est de mise chez les patients ayant déjà présenté des réactions allergiques ou une hypersensibilité à d'autres substances car qu'ils sont plus susceptibles de développer des réactions d'hypersensibilité pendant l'utilisation d'ibuprofène.
La prudence est de mise chez les patients souffrant de rhume des foins, de polypose nasale ou d'insuffisance respiratoire chronique obstructive car ils sont plus susceptibles de développer des réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester par des crises d'asthme (asthme déclenché par la prise d'analgésiques), un œdème de Quincke ou une urticaire.

Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale
L'ibuprofène sera administré avec prudence chez les personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, vu que les A.I.N.S. peuvent provoquer une détérioration de la fonctionnement rénale L'utilisation habituelle de différents analgésiques pris simultanément peut encore accroître ce risque. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque, il faut utiliser la plus petite faible dose efficace, pendant la durée la plus courte possible et suivre la fonction rénale, surtout s'il s'agit d'un traitement de longue durée (voir rubrique 4.3).

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), tels que 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 cas exceptionnels, la varicelle peut être à l'origine de graves complications infectieuses au niveau de la peau et des tissus mous. À ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Il est dès lors prudent d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente
Brufen 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 Brufen est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Effets rénaux
La prudence est recommandée lorsqu'un traitement avec l'ibuprofène est initié chez des patients (adultes ainsi qu'enfants) avec une déshydratation importante.

Il y a un risque d'une insuffisance rénale chez des enfants et des adolescents déshydratés et chez les personnes âgées.

Comme pour d'autres AINS, une administration prolongée d'ibuprofène a résulté en une nécrose papillaire rénale et autres néphropathies. Une toxicité rénale a également été observée chez des patients chez qui les prostaglandines rénales jouent un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut induire une réduction dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines et en second lieu du flux sanguin rénal, ce qui peut entraîner une décompensation rénale manifeste. Les patients avec une fonction rénale ou hépatique déjà perturbée, avec une décompensation cardiaque, prenant des diurétiques ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les patients âgés présentent le plus grand risque pour cette réaction. L'arrêt du traitement permet habituellement un retour à l'état initial.

Effets hématologiques
L'ibuprofène, comme les autres AINS, peut inhiber l'agrégation plaquettaire et s'est avéré prolonger le temps de saignement chez des sujets normaux.

Méningite aseptique
De très rares cas de méningite aseptique ont été observés chez des patients suivant un traitement par l'ibuprofène.
Bien que plus probable chez les patients atteints de lupus érythémateux aigu disséminé et de maladies apparentées du tissu conjonctif, cette affection a été rapportée chez des patients ne présentant aucune maladie chronique sous-jacente.

Informations concernant les excipients
BRUFEN GRANULES 600 mg, granulés effervescents :

Ce médicament contient 197 mg de sodium par sachet, ce qui équivaut à 9,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.
La dose quotidienne maximale recommandée pour ce produit est équivalente à 49,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS.
BRUFEN GRANULES 600 mg, granulés effervescents est considéré comme un médicament riche en sodium. À prendre particulièrement en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Ce médicament contient aussi du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

<u>BRUFEN FORTE 600 mg, comprimés pelliculés :</u>
BRUFEN FORTE 600 mg, comprimés pelliculés, contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

BRUFEN FORTE 600 mg, comprimés pelliculés, contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- **AINS et l'acide acétyl-salicylique** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les salicylés, ne peuvent qu'exceptionnellement être associés : les avantages d'une telle association ne l'emportant pas sur les inconvénients. Les patients doivent être traités avec un seul de ces médicaments à doses optimales.
L'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, n'est généralement pas recommandée en raison du risque d'augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.4).
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).

- **Hypotenseurs, bêtabloquants et diurétiques** : Les AINS peuvent diminuer l'effet des hypotenseurs, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants et les diurétiques.
L'association de l'ibuprofène avec le furosémide entraîne une réduction non significative des effets de celui-ci sur la diurèse. Le risque de néphrotoxicité des AINS peut être augmenté par une association avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Il est possible d'augmenter le risque d'hyperkaliémie lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine et de diurétiques d'épargne potassique.

- **Lithium** : L'ibuprofène est un facteur d'élévation de la lithémie, son association avec le lithium est à déconseiller. En cas d'usage concomitant, surveiller la lithémie afin d'adapter la posologie du lithium.

- **Phénytoïne** : A fortes doses l'ibuprofène pourrait augmenter l'effet de la phénytoïne, en cas d'association il y aurait lieu d'ajuster la dose de phénytoïne.

- **Anticoagulants oraux** : Il est recommandé de surveiller le taux de prothrombine, le temps de prothrombine (PTT) et de INR en cas d'utilisation de doses élevées (plus de 2400 mg), vu que du fait de l'effet anti-agrégant des AINS, le risque de saignement est augmenté.

- **Antibiotiques de type quinolones** : Les données animales indiquent que les AINS peuvent accroître le risque de convulsions associées aux antibiotiques de type quinolone. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent être exposés à un risque accru de développer des convulsions.

- Les AINS peuvent renforcer les effets des **sulfamides hypoglycémiants**. De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients sous sulfamides hypoglycémiants recevant de l'ibuprofène.

- **Méthotrexate** : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate, car les AINS peuvent inhiber la sécrétion tubulaire du méthotrexate et en réduire la clairance.

- **Colestyramine** : L'administration concomitante d'ibuprofène et de colestyramine peut réduire l'absorption de l'ibuprofène au niveau du tractus gastro-intestinal. On ignore néanmoins la signification clinique de cet effet.

- Le risque de néphrotoxicité peut être augmenté par une association avec la **ciclosporine** et le **tacrolimus**

- **Héparine** en une administration intraveineuse : augmentation du risque de saignement.

- Les AINS peuvent renforcer une insuffisance cardiaque, réduire la filtration glomérulaire et augmenter les taux de **glycosides cardiotoniques**.

- **Corticoïdes** : les AINS peuvent augmenter le risque de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal.

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**: Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale.

- **Aminoglycosides** : Les AINS peuvent réduire l'excrétion des aminoglycosides.

- **Extraits végétaux** : Le Ginkgo biloba peut accroître le risque d'hémorragies lié aux AINS.

- **Mifépristone** : En théorie, il existe un risque de diminution de l'efficacité de la mifépristone, du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique). Des preuves limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'affecte pas de manière indésirable les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation du col ou la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.

- **Zidovudine :** Risque accru de toxicité hématologique lorsque des AINS sont administrés en association avec la zidovudine. Des données probantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.

- **Inhibiteurs du CYP2C9** : L'administration concomitante d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Lors d'une

étude réalisée avec du voriconazole et du fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), on a observé une augmentation d'environ 80 à 100 % de l'exposition à l'ibuprofène S(+). Envisager une réduction de la dose d'ibuprofène en cas de traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP2C9, particulièrement en cas d'administration de doses élevées d'ibuprofène avec du voriconazole ou du fluconazole.

- **L'alcool** : L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec de l'alcool augmente le risque associé de saignement gastro-intestinal.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet négatif sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues des études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Ce risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3)
A partir de la 20^{e} semaine de grossesse, l'utilisation d'ibuprofène peut entraîner un oligohydramnios dû à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus. Cela peut survenir peu de temps après le début du traitement et se résout généralement à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été signalés au deuxième trimestre suite au traitement, la plupart disparaissant à l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant les premier et second trimestres de la grossesse, ne pas administrer l'ibuprofène sauf en cas d'absolue nécessité. En cas d'utilisation d'ibuprofène chez une femme essayant de tomber enceinte ou pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, maintenir la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.
Une surveillance prénatale doit être envisagée pour repérer les cas d'oligohydramnios et de rétrécissement du canal artériel après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20^{e} semaine d'âge gestationnel. Il convient d'arrêter la prise d'ibuprofène en cas de survenue d'un oligohydramnios ou d'un rétrécissement du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- Une toxicité cardio-pulmonaire (rétrécissement prématuré/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- Une dysfonction rénale pouvant évoluer en une insuffisance rénale avec oligohydramnios (voir ci-dessus).

En outre, en fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à:
- Un allongement possible du temps de saignement, un effet anti-agrégant qui peut survenir, même à des doses très basses ;
- Une inhibition des contractions utérines, pouvant donner lieu à un retard ou à un prolongement du travail.

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

Travail et accouchement
L'emploi de Brufen durant le travail et l'accouchement n'est pas recommandé. Le début du travail peut être retardé et sa durée peut être prolongée ; par ailleurs, une tendance accrue aux hémorragies peut être observée à la fois chez la mère et chez l'enfant.

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer, à de faibles concentrations, dans le lait maternel. A ce jour, aucun effet délétère n'est connu chez le nourrisson. Par conséquent l'ibuprofène peut être utilisé durant l'allaitement en cas de traitement de courte durée à la dose recommandée. L'innocuité après une utilisation prolongée n'a pas été établie. En cas de prescription d'un traitement à plus long terme, envisager un sevrage précoce.

Fertilité féminine
L'utilisation d'ibuprofène peut altérer la fertilité féminine et est donc déconseillée chez les femmes tentant de concevoir un enfant. Chez les femmes ayant des difficultés à être enceintes ou subissant des tests d'investigation d'une infertilité, envisager l'interruption du traitement par ibuprofène.

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

Certains patients particulièrement sensibles peuvent être atteints de vertiges ou d'une légère somnolence. Après un traitement par ibuprofène, le temps de réaction des patients peut être altéré. En tenir compte dans les situations nécessitant une vigilance accrue, p. ex. la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés à partir des études de pharmacovigilance avec l'ibuprofène sont similaires à ceux observés avec d'autres AINS. Les effets indésirables les plus fréquemment observées sont dyspepsie et diarrhée, il a été estimé qu'ils surviennent chez 10-30% des patients traités.

Les effets indésirables suivants pouvant être liés à l'utilisation d'ibuprofène sont présentés selon la convention de fréquence et les classes de système d'organe MedDRA. Les regroupements par fréquence sont répertoriés selon les conventions suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥ 1/10000, <1/1000), très rare (<1/10000) et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables [1]
Infections et infestations	Peu fréquent	Rhinite
	Très rare	Méningite aseptique [2] (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Cystite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Anémie aplastique, thrombocytopénie [3] Neutropénie, agranulocytoses, anémie hémolytique, éosinophilie, pancytopénie [4], leucopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction anaphylactique
	Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Appétit diminué, retention d'eau
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, anxiété
	Rare	Dépression, état de confusion
	Fréquence indéterminée	Nervosité, labilité émotionnelle

Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, étourdissements
	Peu fréquent	Paresthésies, somnolence
	Rare	Névrite optique
Affections oculaires	Peu fréquent	Perte de vision
	Rare	Neuropathie optique toxique
	Fréquence indéterminée	Sécheresse des yeux, amblyopie, vision trouble, scotome, modifications de perception des couleurs
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphène
	Peu fréquent	Perte d'audition
	Fréquence indéterminée	Vertiges
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Palpitations, décompensation cardiaque congestive Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Asthme, bronchospasme, dyspnée
	Fréquence indéterminée	Irritation de la gorge[8]
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulences, constipation, méléna, hématémèse, saignement gastro-intestinal
	Peu fréquent	Gastrite, ulcération de la bouche, perforation gastro-intestinale, inflammations gastro-intestinales, ulcère gastroduodénal [5]
	Très rare	Pancréatite
	Fréquence indéterminée	Douleur épigastrique, sécheresse de la bouche, sensation de gonflement, duodénite, oesophagite, exacerbation de colite, maladie de Crohn, gêne orale[8]
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale
	Très rare	Insuffisance hépatique
	Fréquence indéterminée	Nécrose hépatique, syndrome hépato-rénal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Prurit, urticaire, purpura, angio-œdème (œdème de Quincke), réaction de photosensibilité

	Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell))
	Fréquence indéterminée	Rash maculopapulaire, alopécie. Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité). Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Eruption médicamenteuse fixe.
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale
	Fréquence indéterminée	Néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë[6], nécrose rénale papillaire, glomérulonéphrite, hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Rare	Oedème
Investigations	Fréquence indéterminée	Sang occulte, [7] tests hépatiques anormaux, clairance rénale de créatine diminuée, polyurie, azotémie

[1] Effets indésirables listés selon la terminologie MedDRA
[2] Cet effet indésirable peut être accompagné de fièvre et coma.
[3] Cet effet indésirable peut survenir avec ou sans purpura.
[4] Chez 20 % des patients une diminution de l'hémoglobine de 0,1 gr par 100 ml ou plus a été décrite.
[5] Cet effet indésirable peut survenir avec saignements et/ou perforation.
[6] Cet effet indésirable peut survenir chez des patients avec une fonction rénale diminuée déjà existante.
[7] Cet effet indésirable peut conduire à une anémie ferriprive.
[8] Une sensation passagère de brûlure dans la bouche ou la gorge peut survenir avec les granulés d'Ibuprofène.

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).

Une méningite aseptique survient plus que probablement chez les patients atteints de lupus érythémateux et d'affections du tissu conjonctif.

L'action inhibitrice des A.I.N.S. sur la synthèse des prostaglandines est responsable de la diminution de la fonction rénale dans certains cas, principalement lorsque la circulation sanguine dans les reins est déjà perturbée comme lors de décompensation cardiaque sévère, de déshydratation, de syndrome néphrotique, de cirrhose du foie ou d'affections rénaux préexistantes.

- **Infections et infestations**

Des cas d'aggravation d'inflammations d'origine infectieuse (par exemple développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS ont été décrits. Il faut conseiller au patient de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue ou d'aggravation de signes infectieux pendant l'utilisation d'ibuprofène.

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

Des cas exceptionnels d'infection cutanée sévère et de complication des tissus mous peuvent survenir au cours d'une varicelle (voir également « infections et infestations »).

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

Toxicité
Aucun signe ou symptôme de toxicité n'a généralement été observé à des doses inférieures à 100 mg/kg chez les enfants et les adultes. Néanmoins, un traitement de soutien peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

Symptômes
La plupart des patients ayant ingéré des quantités significatives d'ibuprofène présenteront des symptômes dans les 4 à 6 heures.

Les symptômes de surdosage les plus fréquemment rapportés sont des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, une douleur abdominale, une léthargie et une somnolence. Les effets du système nerveux central (SNC) incluent des céphalées, des acouphènes, des étourdissements, une ataxie, des convulsions et une perte de conscience. Un nystagmus, une acidose métabolique, une hypothermie, des effets rénaux, une hémorragie gastro-intestinale, un coma, une apnée et une dépression du SNC et du système respiratoire ont également été rarement rapportés. Une toxicité cardiovasculaire a été rapportée et incluait une hypotension, une bradycardie et une tachycardie. En cas de surdosage significatif, une insuffisance rénale et une atteinte hépatique sont possibles. Un usage prolongé à des doses supérieures à celles recommandées ou un surdosage peuvent entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.

Traitement
Il n'existe aucun antidote spécifique pour un surdosage d'ibuprofène. Les patients doivent être traités de manière symptomatique, selon les besoins. Le charbon actif doit être envisagé dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique. Le cas échéant,

l'équilibre électrolytique du sérum doit être corrigé. Pour les informations les plus récentes, contactez le centre Antipoison.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS), code ATC : M01AE01

Le BRUFEN (ibuprofène) est un anti-inflammatoire non stéroïdien ayant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et qui fait partie de la classe des dérivés de l'acide propionique. Des recherches pharmacologiques ont montré que le BRUFEN est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (cyclo-oxygénase).
Des recherches cliniques contrôlées ont montré que les propriétés anti-rhumatismales du BRUFEN peuvent être comparées avec celles des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens usuels.

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

La pharmacocinétique de BRUFEN est linéaire aux doses thérapeutiques et elle n'est pas modifiée significativement chez les adolescents, les adultes ou les sujets âgés.
La biodisponibilité du BRUFEN n'est pas influencée par la prise simultanée d'aliments, cependant si l'on prend le BRUFEN après le repas, la concentration sérique maximale est moins élevée et est atteinte plus lentement.
Le BRUFEN est rapidement absorbé si bien que sa concentration sérique maximale est atteinte après 1½ H environ.
L'ibuprofène se fixe à 99% aux protéines plasmatiques et la concentration synoviale maximale est obtenue 2½ H après administration et persiste 4 à 5 H. Le produit a une demi-vie de 2 H.
La forme RETARD présente une absorption plus lente (entre 2½ et 5½ heures), mais de même degré que la forme ordinaire.
L'Ibuprofène est métabolisé en grande partie dans le foie, principalement sous forme d'un dérivé hydroxylé et d'un dérivé carboxylé.
L'élimination rapide de l'ibuprofène se produit essentiellement par les reins et est pratiquement totale dans les 24 heures, si bien qu'aucune accumulation n'intervient. Cette élimination urinaire est de 10 % sous forme inchangée et 90 % sous forme essentiellement de deux métabolites inactifs.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Lors d'expériences menées chez l'animal, la toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène s'est manifestée principalement sous forme de lésions et ulcérations du tractus gastro-intestinal.

Chez l'animal, on a constaté que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la mortalité embryonnaire/fœtale. De plus, on a rapporté une incidence accrue de malformations diverses, dont des malformations cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

BRUFEN FORTE 600 MG, comprimés pelliculés :
Cellulose microcristalline – Croscarmellose sodique – Lactose monohydrate – Silice colloïdale anhydre – Laurilsulfate de sodium – Stéarate de magnésium – Hypromellose 6mPa.s – Hypromellose 5mPa.s – Talc – Dioxyde de titane (E171)

BRUFEN GRANULES 600 MG, granulés effervescents :
Croscarmellose sodique - Acide Maléique – Cellulose microcristalline - Saccharine sodique – Saccharose – Polyvidone – Arôme orange – Laurylsulfate de sodium – Bicarbonate de sodium – Carbonate de sodium anhydre

BRUFEN RETARD 800 MG, comprimés à libération prolongée :
Gomme Xanthane - Polyvidone – Acide stéarique – silice colloïdale anhydre - Hypromellose 6mPa.s – Hypromellose 5mPa.s - Talc – Dioxyde de Titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Brufen Forte 600 mg – Brufen Retard 800 mg – Brufen Granules 600 mg
3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Brufen Forte 600 mg – Brufen Granules 600 mg – Brufen Retard 800 mg :
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

BRUFEN FORTE 600 mg, Comprimés pelliculés : 30 et 60 comprimés pelliculés sous plaquette PVC
BRUFEN RETARD 800 mg, Comprimés à libération prolongée :
- 10 et 60 comprimés à libération prolongée en flacon HDPE
- 14, 28, 30, 56 et 60 comprimés à libération prolongée sous plaquette PVC/PVDC

BRUFEN GRANULES 600 mg, Granulés effervescents : 20 et 40 sachets-dose

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatris Healthcare
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE :
BRUFEN FORTE 600 mg, Comprimés pelliculés : BE128064
BRUFEN GRANULES 600 mg, Granulés effervescents : BE158067
BRUFEN RETARD 800 mg, Comprimés à libération Prolongée : BE147436 et BE150376

LU :
BRUFEN FORTE 600 mg, Comprimés pelliculés : 2002016343
- 0016126: 1 x 30 cpr. ss blist.
- 0512057: 1 x 60 cpr. ss blist.

BRUFEN GRANULES 600 mg, Granulés effervescents : 2002016339
- 0182368: 1 x 20 sachets
- 0571917: 1 x 40 sachets

BRUFEN RETARD 800 mg, Comprimés à libération Prolongée : 2002016344
- 0180718: 1 x 28 cpr. ss. blist.
- 0436845: 1 x 60 cpr. ss blist
- 0436859: 1 x 30 cpr ss blist
- 0201978: 1 x 60 cpr (flacon HDPE)

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

Date de première autorisation : 1ier juillet 1969
Date de renouvellement de l'autorisation : 1 décembre 2014

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2026
Date d'approbation du texte : 01/2026