RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUROFEN 200, 200 mg comprimés enrobés
NUROFEN 200 Fastcaps, 200 mg capsules molles
NUROFEN 400, 400 mg comprimés enrobés
NUROFEN 400 Fastcaps, 400 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nurofen 200 et Nurofen 200 Fastcaps: ibuprofène 200 mg
Nurofen 400 et Nurofen 400 Fastcaps: ibuprofène 400 mg

Excipients à effets notoires :
Nurofen 200 : saccharose 116,1 mg par comprimé.
Nurofen 400 : saccharose 232,2 mg par comprimé
sodium 34,7 mg par comprimé
Nurofen 200 Fastcaps: Ponceau 4R (E124) 0,485 mg et sorbitol 22,3 mg par capsule.
Nurofen 400 Fastcaps: Ponceau 4R (E124) 0.79 mg et sorbitol 36,6 mg par capsule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Nurofen 200 comprimés enrobés sont des comprimés biconvexes enrobés de saccharose, de couleur blanc à blanc cassé et portant l'inscription "Nurofen" en noir, sur une face.
- Nurofen 200 Fastcaps sont des capsules rouges, transparentes, de gélatine molle portant une inscription d'identification en blanc.
- Nurofen 400 comprimés enrobés sont des comprimés blancs, biconvexes enrobés de saccharose et portant l'inscription "Nurofen 400" en rouge, sur une face.
- Nurofen 400 Fastcaps sont des capsules rouges, ovales transparentes de gélatine molle portant une inscription d'identification en blanc. Chaque capsule mesure environ 10,3 mm de large et 16,9 mm de long.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie:
Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 ans.

Nurofen 200, Nurofen 200 Fastcaps, Nurofen 400, et Nurofen 400 Fastcaps sont indiqués chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

Nurofen 200 en Nurofen 200 Fastcaps
Adultes et adolescents de plus de 12 ans: dose initiale 1 à 2 comprimés ou capsules (200 mg à 400 mg d'ibuprofène), puis si nécessaire 1 à 2 comprimé ou capsule (200 à 400 mg) toutes les 4

à 6 heures. Ne pas dépasser plus que 2 comprimés ou capsules (400 mg) par prise et que 6 comprimés ou capsules (1 200 mg) par 24 heures.

Nurofen 400 - Nurofen 400 Fastcaps
Adultes et adolescents de plus de 12 ans: dose initiale 1 comprimé ou capsule (400 mg ibuprofène), puis si nécessaire 1 comprimé ou capsule (400 mg) toutes les 4 à 6 heures. Ne pas dépasser plus que 1 comprimés ou capsules (400 mg) par prise et que 3 comprimés ou capsules (1 200 mg) par 24 heures.

Personnes âgées: il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Uniquement réservé à un usage de courte durée.

Si, chez l'adolescent, ce médicament doit être utilisé pendant plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il faut demander conseil à un médecin.

Chez l'adulte, si ce médicament est nécessaire pendant plus de 3 jours en cas de fièvre ou pendant plus de 4 jours pour le traitement de la douleur, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé au patient de consulter un médecin.

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration:

Voie orale**.**

Nurofen 200 – Nurofen 200 Fastcaps
Comprimés enrobés: prendre 1 ou 2 comprimés enrobés avec un demi-verre d'eau.
Capsules : prendre 1 à 2 capsules avec un demi-verre d'eau.

Nurofen 400 – Nurofen 400 Fastcaps
Comprimés enrobés: prendre 1 comprimé enrobé avec un demi-verre d'eau.
Capsules : prendre 1 capsule avec un demi-verre d'eau.

Chez les patients sensibles de l'estomac, il est conseillé de prendre Nurofen durant un repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients avec des antécédents d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasmes, asthme, rhinite, angio-œdème ou urticaire) associée à l'acide acétylsalicylique, à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère ou insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).

Antécédents d'hémorragie ou perforation gastro-intestinales liée à un traitement antérieur par AINS.

Présence ou antécédents ou des ulcére peptique/hémorragie récurrent(e) (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou hémorragie objectivée).

Hémorragie vasculaire cérébrale ou autre hémorragie active.

Troubles inexpliqués au niveau de la formation du sang.

Déshydratation sévère (secondaire à des vomissements, une diarrhée ou une prise insuffisante de liquide).

Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir les risques GI et cardiovasculaires ci-dessous).

Patients âgés : Les sujets âgés développent plus fréquemment des réactions indésirables aux AINS, en particulier les hémorragies et les perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales. Les sujets âgés présentent un risque accru de présenter les conséquences liées aux réactions indésirables.

La prudence est de mise chez les patients avec:

- Lupus érythémateux disséminé et connectivite mixte, en raison du risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).
- Trouble congénital du métabolisme des porphyrines (p. ex. porphyrie aiguë intermittente).
- Troubles gastro-intestinaux et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) (voir rubrique 4.8).
- Antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque étant donné que des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été signalés en association avec un traitement par AINS.
- Insuffisance rénale étant donné que la fonction rénale peut se détériorer (voir rubriques 4.3 et 4.8).
- Anomalies fonctionnelles hépatiques (voir rubriques 4.3 et 4.8).
- Directement après une intervention chirurgicale majeure.
- Rhume des foins, polypes nasaux ou bronchopneumopathies chroniques obstructives, car il existe un risque accru de réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester par des crises d'asthme (phénomène appelé « asthme analgésique »), un œdème de Quincke ou une urticaire.
- Chez les patients ayant déjà présenté des réactions allergiques à d'autres substances, car ils sont plus susceptibles de développer des réactions d'hypersensibilité pendant l'utilisation de Nurofen.

Autres AINS : L'utilisation concomitante de Nurofen et d'AINS, notamment d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

Nurofen 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 Nurofen 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 cardiovasculaires et effets cérébrovasculaires :

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par Nurofen. 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.La prudence est de rigueur (à discuter avec le médecin ou

le pharmacien) avant de débuter le traitement chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, car une rétention de liquide, une hypertension et un œdème ont été signalés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (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.

Effets gastro-intestinaux : Des hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales pouvant être fatales ont été signalées avec tous les AINS, à tous les stades du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements GI sévères.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI est plus élevé lorsque l'on augmente les doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, particulièrement en cas de complication par hémorragie ou perforation (voir rubrique 4.3), et chez les patients âgés. Chez ces patients, débuter le traitement avec la plus faible dose disponible.

Envisager un traitement combiné par des agents protecteurs (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) chez ces patients, mais aussi chez les patients nécessitant la prise concomitante d'une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité GI, en particulier les patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (surtout une hémorragie GI), en particulier durant les phases initiales du traitement.

La prudence est de mise chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Le traitement par Nurofen sera interrompu chez les patients développant une hémorragie ou une ulcération GI.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) étant donné que leur état peut être exacerbé (voir rubrique 4.8).

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR): Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent engager le pronostic vital et être d'évolution fatale ont été rapportées en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4.8). La majorité de ces réactions se sont produites au cours du premier mois.

Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'ibuprofène doit être immédiatement retiré et un autre traitement doit être envisagé (selon les besoins).

Exceptionnellement, une varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères au niveau de la peau et des tissus mous. Il est conseillé d'éviter d'utiliser Nurofen en cas de varicelle.

Effets respiratoires : Un bronchospasme peut être déclenché chez les patients souffrant ou ayant souffert d'asthme bronchique ou de maladie allergique.

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

L'ibuprofène, la substance active contenue dans Nurofen, peut inhiber temporairement la fonction plaquettaire (agrégation des thrombocytes). Dès lors, il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant des troubles de la coagulation.

En cas d'administration prolongée de Nurofen, il est nécessaire de surveiller régulièrement les valeurs hépatiques, la fonction rénale et la formule sanguine.

L'utilisation prolongée de tout type d'antidouleur pour soulager des céphalées peut causer une aggravation de celles-ci. En cas de présence ou suspicion d'une telle situation, solliciter un avis médical et interrompre le traitement. Suspecter le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

En cas d'utilisation d'AINS, la consommation concomitante d'alcool peut renforcer les effets indésirables induits par la substance active, en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal ou du système nerveux central.

Fonction rénale : D'une manière générale, la prise habituelle d'analgésiques peut donner lieu à une atteinte rénale persistante s'accompagnant d'un risque d'insuffisance rénale (néphropathie induite par les analgésiques), particulièrement en cas d'association de plusieurs substances analgésiques.

Population pédiatrique : Il y a un risque d'insuffisance rénale chez les adolescents déshydratés. En cas de déshydratation, il faut veiller à ce que le patient ingère une quantité suffisante de liquide. Une attention particulière est nécessaire chez les enfants sévèrement déshydratés, par exemple en cas de diarrhée.

Altération de la fertilité féminine : Voir rubrique 4.6.

Mises en garde propres au médicament

NUROFEN 200 comprimés enrobés + NUROFEN 400 comprimés enrobés contient 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.

NUROFEN 200 Fastcaps et NUROFEN 400 Fastcaps capsules contient du sorbitol:
L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du

fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.
Ce médicament contient du Ponceau 4R (E124). Peut causer des réactions allergiques.

NUROFEN 200 comprimés enrobés contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, ce qui signifie qu'il est essentiellement "sans sodium".

NUROFEN 400 comprimés enrobés contient 34,7 mg (ou 1,51 mmol) de sodium par comprimé ce qui équivaut à 1,73% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La prudence est de mise chez les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium.

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

L'association entre l'ibuprofène et les substances suivantes doit être évitée:
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).

Acide acétylsalicylique (ASA) : sauf si une faible dose d'ASA (définie par la pratique clinique standard locale) a été recommandée par un médecin, car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Autres AINS, notamment des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2: Evitez l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus, car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.4).

L'ibuprofène (comme les autres AINS) doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est associé aux substances suivantes:
- Corticostéroïdes : risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).
- Phénytoïne : l'utilisation concomitante de Nurofen avec des préparations à base de phénytoïne peut augmenter les taux sériques de ces médicaments. Un contrôle de la phénytoïne sérique n'est généralement pas requis en cas d'utilisation correcte (pendant 4 jours maximum).
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Antihypertenseurs (IECA, bêtabloquants et antagonistes de l'angiotensine II) et diurétiques: les AINS peuvent diminuer les effets de ces médicaments. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés avec altération de la fonction rénale), l'administration concomitante d'un IECA, d'un bêtabloquant ou d'un antagoniste de l'angiotensine II avec un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut donner lieu à une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris à une éventuelle insuffisance rénale aiguë, qui est habituellement réversible. Ces associations doivent donc s'administrer avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Hydrater correctement les patients et envisager un contrôle de la fonction rénale après l'instauration de la thérapie concomitante, puis de manière périodique. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité

des AINS.

- Glycosides cardiaques, p. ex. digoxine: les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques des glycosides. L'utilisation concomitante de Nurofen avec des préparations à base de digoxine peut augmenter les taux sériques de ces médicaments. Un contrôle de la digoxine sérique n'est généralement pas requis en cas d'utilisation correcte (pendant 4 jours maximum).
- Ciclosporine: risque accru de néphrotoxicité.
- Lithium: certaines données probantes indiquent un risque d'augmentation des taux plasmatiques de lithium. Un contrôle du lithium sérique n'est généralement pas requis en cas d'utilisation correcte (pendant 4 jours maximum).
- Probénécide et sulfinpyrazone: les médicaments contenant du probénécide ou de la sulfinpyrazone peuvent retarder l'excrétion de l'ibuprofène.
- Diurétiques d'épargne potassique: l'administration concomitante de Nurofen et de diurétiques d'épargne potassique peut induire une hyperkaliémie (un contrôle du potassium sérique est recommandé).
- Méthotrexate : certaines données probantes indiquent un risque d'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. L'administration de Nurofen dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'administration de méthotrexate peut entraîner des concentrations élevées de méthotrexate et une augmentation de son effet toxique.
- Zidovudine : certaines données probantes indiquent un risque accru d'hémarthrose et d'hématome chez les patients HIV (+) atteints d'hémophilie en cas de traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène.
- Sulfamides hypoglycémiants : les études cliniques ont révélé l'existence d'interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants). Même si aucune interaction n'a été décrite à ce jour entre l'ibuprofène et les sulfamides hypoglycémiants, il est recommandé de surveiller la glycémie en guise de précaution pendant toute prise concomitante.
- Tacrolimus: risque éventuellement accru de néphrotoxicité lors de l'association d'AINS et de tacrolimus.
- Antibiotiques de la famille des quinolones: les données issues des études effectuées chez l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux antibiotiques de la famille des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.
- Inhibiteurs du CYP2C9: l'administration concomitante d'ibuprofène et d'inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Au cours d'une étude réalisée avec le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation de l'exposition à l'ibuprofène S(+) d'environ 80 à 100 % a été observée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée en cas d'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP2C9, en particulier lors d'administration de doses élevées d'ibuprofène avec du voriconazole ou du fluconazole.

4.6. Fértilié, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut exercer un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données issues des études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un risque accru d'avortement spontané, de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

Le risque absolu de malformations cardiovasculaires augmentait de moins de 1 % à environ 1,5 %. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryonnaire et fœtale. De plus, une incidence accrue de malformations diverses, incluant des malformations cardiovasculaires, a été signalée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

À partir de la 20e semaine de grossesse, l'utilisation d'ibuprofène peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Ceci peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés suite à un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux se résolvant après l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'ibuprofène ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, à moins d'être absolument nécessaire. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme qui tente de concevoir ou pendant les deux premiers trimestres de sa grossesse, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. L'ibuprofène doit être interrompu si un oligohydramnios ou une constriction du canal artériel sont constatés.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :
- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus), pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligoamnios;

la mère et le nouveau-né en fin de grossesse à
- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines, entraînant un retard ou un allongement du travail. Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement
L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer, à de très faibles concentrations, dans le lait maternel. Aucun effet délétère pour le nourrisson n'est connu à ce jour. Par conséquences, le traitement à court terme utilisant la dose recommandée contre la douleur et la fièvre ne nécessite généralement pas l'interruption de l'allaitement.

Fertilité
Certains éléments semblent indiquer que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase / la synthèse des prostaglandines peuvent induire une altération de la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation. Ce phénomène est réversible dès l'arrêt du traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Dans le cas d'une utilisation de courte durée, Nurofen n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables
La liste des effets indésirables suivants comprend tous les effets indésirables observés sous traitement par ibuprofène, même ceux survenus lors d'un traitement prolongé à doses élevées chez les patients atteints de rhumatisme. Les fréquences indiquées, allant au-delà de cas très rares, renvoient aux utilisations de courte durée de doses quotidiennes ne dépassant pas 1200 mg d'ibuprofène pour les formes orales et 1800 mg pour les suppositoires.

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

Les effets indésirables associés à l'ibuprofène sont énumérés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. Les effets indésirables sont principalement dose-dépendants, en particulier le risque de survenue d'hémorragie gastro-intestinale, qui dépend de posologie et de la durée du traitement. Des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des hémorragies GI, parfois d'issue fatale, peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématémèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation de colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été signalées après administration. Des cas moins fréquents de gastrite ont été observés.

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

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (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 exacerbation d'inflammations liées à l'infection (p. ex. développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Si des signes d'infection apparaissent ou s'aggravent pendant l'utilisation de Nurofen, il est donc recommandé au patient de consulter immédiatement un médecin, qui devra établir s'il existe une indication pour une thérapie anti-infectieuse/antibiothérapie.

Contrôler régulièrement la formule sanguine pendant tout traitement à long terme.

Conseiller au patient d'informer immédiatement un médecin et de ne plus prendre Nurofen si l'un des symptômes de réaction d'hypersensibilité survient, ce qui peut parfois arriver dès la première utilisation. L'assistance immédiate d'un médecin est nécessaire.

Conseiller au patient d'arrêter le médicament et de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition d'une douleur sévère dans la région abdominale supérieure, ou en cas de méléna ou d'hématémèse.

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Infections et infestations	Très rare	Exacerbation d'inflammations liées à une infection (p. ex. développement d'une fasciite nécrosante), dans des cas exceptionnels, des infections cutanées sévères et des complications au niveau des tissus mous peuvent survenir pendant une infection varicelleuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, ulcères superficiels dans la bouche, symptômes pseudo-grippaux, grave épuisement, saignements de nez et de peau et formation d'ecchymoses. Dans ces cas, conseiller au patient d'arrêter ce médicament, d'éviter toute automédication avec des analgésiques ou des antipyrétiques et de consulter un médecin.
Affections psychiatriques	Très rare	Réactions psychotiques, dépression.
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité se manifestant par [1].
	Peu fréquent	Urticaire et prurit.
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévère. Les symptômes peuvent être: œdème du visage, de la langue et du larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, angioœdème ou choc sévère). Exacerbation de l'asthme.
	Fréquence indéterminée	Réactivité des voies respiratoires se traduisant par de l'asthme, un bronchospasme ou une dyspnée.
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Troubles du système nerveux central tels que céphalées, étourdissements, insomnie, agitation, irritabilité ou fatigue.
	Très rare	Méningite aseptique[2].
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Acouphènes.
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, palpitations et œdème, infarctus du myocarde.
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension, vasculite.
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, nausées et dyspepsie. Diarrhée, flatulences, constipation, brûlures d'estomac, vomissements et légères pertes de sang au niveau gastro-intestinal pouvant provoquer une anémie dans des cas exceptionnels.
	Peu fréquent	Ulcération, perforation ou hémorragie gastro-intestinale. Stomatite ulcéreuse, exacerbation de colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), gastrite.
	Très rare	Œsophagite et formation de sténoses intestinales en diaphragme, pancréatite.

Affections hépatobiliaires	Très rare	Dysfonction hépatique, atteinte hépatique, particulièrement en cas de thérapie à long terme, insuffisance hépatique, hépatite aiguë.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Diverses éruptions cutanées.
	Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (dont érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), alopécie.
	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réactions de photosensibilité.
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Des lésions du tissu rénal (nécrose papillaire) et une augmentation de la concentration d'urée dans le sang peuvent aussi survenir rarement.
	Très rare	Formation d'œdèmes, en particulier chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle pouvant s'accompagner d'insuffisance rénale aiguë.
Investigations	Rare	Diminution des taux d'hémoglobine.

Description de certains effets indésirables

[1]Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées après un traitement par ibuprofène. Elles peuvent se manifester par (a) une réaction allergique non spécifique et une anaphylaxie, (b) une activité des voies respiratoires incluant asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme ou dyspnée ou (c) un groupe de troubles cutanés, y compris différents types d'éruptions cutanées, prurit, urticaire, purpura, angiocœdème et, plus rarement, dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

[2]Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique induite par les médicaments n'est pas totalement élucidé. Toutefois, les données disponibles sur la méningite aseptique liée aux AINS suggèrent une réaction immunitaire (en lien avec une relation temporelle avec la prise du médicament, et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament). A noter: pendant un traitement par ibuprofène, on a observé quelques cas isolés de symptômes de méningite aseptique (tels que raideur de nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation), chez des patients ayant des maladies auto-immunes préexistantes (tels que lupus érythémateux disséminé, connectivite mixte).

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 le système national de déclaration:

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

Chez l'enfant, l'ingestion de plus de 400 mg/kg peut induire des symptômes. Chez l'adulte, l'effet dose-réponse est moins évident. La demi-vie en cas de surdosage est de 1,5 à 3 heures.

Symptômes:
La plupart des personnes qui ont ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS ne souffriront que de nausées, vomissements, douleurs abdominales ou, plus rarement, diarrhées. Des bourdonnements d'oreilles, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles. Dans les cas plus graves d'intoxication, une toxicité est observée au niveau du système nerveux central et se traduit par des vertiges, des étourdissements, une somnolence, parfois une excitation et une désorientation ou un coma. Il arrive parfois que les patients présentent des convulsions. Dans les cas graves d'intoxication, une hyperkaliémie et une acidose métabolique peuvent survenir et le temps de prothrombine/INR peut augmenter, probablement en raison de l'interférence avec les effets des facteurs de coagulation dans la circulation sanguine. Une utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées ou un surdosage peut entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie. Insuffisance rénale aiguë, lésion du foie, hypotension, dépression respiratoire et cyanose peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les personnes asthmatiques. Nystagmus, vision floue et perte de conscience.

Prise en charge:
Il n'existe aucun antidote spécifique.

La prise en charge sera symptomatique et visera à maintenir la perméabilité des voies aériennes et à surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux jusqu'à stabilisation. Il conviendra d'envisager l'administration orale de charbon activé ou la réalisation d'un lavage gastrique si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique du médicament. Si l'ibuprofène a déjà été absorbé, des substances alcalines peuvent être administrées afin de stimuler l'excrétion de l'ibuprofène dans l'urine. Dans le cas de convulsions fréquentes ou prolongées, celles-ci devront être traitées par l'administration intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. Des bronchodilatateurs seront administrés pour traiter l'asthme. Le centre anti-poison local devra être contacté pour obtenir des conseils médicaux (070/245 245).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, dérivés de l'acide propionique.
Code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. La dose analgésique est de 200 à 400 mg par prise, avec un maximum de 1,2 g par jour. L'effet anti-inflammatoire n'apparaît qu'avec des doses supérieures aux doses analgésiques/ antipyrétiques.
C'est un composé qui fait partie de la classe des dérivés de l'acide propionique.
L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) dont l'efficacité dans l'inhibition de la synthèse de prostaglandines (cyclo-oxygénase) a été démontrée à l'aide des modèles anti-inflammatoires expérimentaux standards chez l'animal. C'est pourquoi l'ibuprofène

réduit la douleur inflammatoire, l'œdème et la fièvre; de plus, l'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation plaquettaire.

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).

L'ibuprofène a été étudié en rapport avec la douleur dentaire post-opératoire, les maux de gorge et les crampes abdominales accompagnant la dysménorrhée primaire. Ces modèles standards sont généralement acceptés pour l'évaluation des analgésiques pour le traitement de la douleur aiguë légère à modérée. Ces études ont montré qu'une dose de 200 à 400 mg d'ibuprofène est efficace contre la douleur aiguë. L'ibuprofène est également actif chez des patients souffrant de douleur et de fièvre induites par une grippe ou un rhume, ainsi qu'en cas de céphalées, de douleurs musculaires ou d'ecchymoses et de mal de dos.
Nurofen est généralement bien toléré.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lors de l'utilisation d'une dose thérapeutique, l'ibuprofène présente une pharmacocinétique linéaire, et celle-ci n'est pas modifiée de manière significative chez les enfants, les adultes ou les personnes âgées.
La biodisponibilité n'est pas influencée par la prise concomitante d'ibuprofène avec de la nourriture; en cas de prise après le repas, la concentration sérique maximale est atteinte plus lentement et est moins élevée. Toutefois, cela n'a aucune influence sur la quantité totalement absorbée du produit.
L'ibuprofène est rapidement résorbé, si bien que la concentration sérique maximale est atteinte après environ 1h30.
Nurofen 400 Fastcaps contient 400 mg d'ibuprofène dilué dans une solution hydrophile contenue dans une enveloppe gélatineuse. Après ingestion, l'enveloppe se désintègre dans le suc gastrique libérant immédiatement l'ibuprofène dissout pour absorption.
Après administration orale de Nurofen 200 Fastcaps l'ibuprofène est absorbé deux fois plus vite du tractus gastro-intestinal et atteint la concentration plasmatique maximale deux fois plus vite (Tmax 35-40 minutes) que pour les comprimés d'ibuprofène.
Une comparaison entre une capsule à 400 mg d'ibuprofène et 2 Nurofen dragées à 200 mg a démontré que le pic de concentration plasmatique médian (Tmax) est atteint deux fois plus vite pour les capsules (40 min) que pour les dragées (90 minutes).
L'ibuprofène se lie pour 99% à des protéines plasmatiques, mais, compte tenu de son site de liaison, cela n'influe pas sur les interactions; sa durée de demi-vie est de 2 heures.
Dans des conditions identiques, la concentration plasmatique augmente proportionnellement à la quantité de médicament absorbée. Le pic de concentration synoviale est atteint 2 heures après la prise, se maintient 5 à 6 heures et après 12 heures, celui-ci est supérieur à la concentration plasmatique.
La concentration synoviale maximale est environ un tiers de la concentration sérique maximale.
L'ibuprofène est dans une très large mesure métabolisé dans le foie en un dérivé hydroxylé et carboxylé inactif.
L'élimination rapide d'ibuprofène s'effectue principalement (pour plus de 90%) via l'urine, et est pratiquement totale endéans 24 heures, de sorte qu'il n'y a pas d'accumulation. Cette élimination s'effectue pour 10% sous une forme inchangée et pour 90% sous forme de deux métabolites inactifs.

Au cours d'un nombre limité d'études, de très faibles concentrations d'ibuprofène ont été détectées dans le lait maternel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'expériences animales, la toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène a surtout été observée sous forme de lésions et d'ulcérations dans le tractus gastro-intestinal. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont dégagé aucune preuve cliniquement pertinente d'un effet potentiellement mutagène de l'ibuprofène. Les études réalisées chez des rats et des souris n'ont apporté aucune preuve d'un effet carcinogène de l'ibuprofène. L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez des rats. Les études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire. L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines chez l'animal entraîne une croissance des pertes pré- et postimplantatoires et des morts embryonnaires/foetales. En outre, une augmentation de différentes malformations, y compris de malformations cardiovasculaires, a été observée chez des animaux auxquels on avait administré des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Nurofen 200 comprimés enrobés

Croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, citrate de sodium, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, carmellose sodique, talc, gomme arabique, saccharose, dioxyde de titane (E171), Macrogol 6000 et encre pour impression.

Nurofen 200 Fastcaps capsules molles

Noyau liquide : macrogol 600, hydroxyde de potassium.
Capsule : gélatine, sorbitol, eau purifiée, Ponceau 4R (E124) et encre pour impression.

Nurofen 400 comprimés enrobés

Croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, citrate de sodium, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, carmellose sodique, talc, gomme arabique, saccharose, dioxyde de titane (E171), Macrogol 6000 et encre pour impression.

Nurofen 400 Fastcaps capsules molles

Macrogol 600, hydroxyde de potassium, gélatine, sorbitol (E420), eau purifiée, Ponceau 4R (E124), et encre à imprimer.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Nurofen 200 comprimés enrobés et Nurofen 400 Fastcaps: 3 ans.
Nurofen 200 Fastcaps en Nurofen 400 mg comprimés enrobés: 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Nurofen 200 Fastcaps: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Nurofen 200, Nurofen 400 comprimés enrobés et Nurofen 400 Fastcaps:
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

Nurofen 200 comprimés enrobés sont conditionnés par 12, 24, 30 et 48 sous plaquettes constituées de PVC et de feuille d'aluminium. Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton.

Nurofen 200 Fastcaps sont conditionnés par 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40, 50 et 60 capsules sous plaquettes en PVC/PVdC/Alu blanc opaque. Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton.

Nurofen 400 comprimés enrobés sont conditionnés par 12, 24 et 30 sous plaquettes constituées de PVC et de feuille d'aluminium. Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton.

Nurofen 400 Fastcaps sont conditionnés par 10, 12, 20, 24 et 30 capsules sous plaquette en PVC/PVdC/Alu opaque. Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination
Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Reckitt Benckiser Healthcare (Belgium) NV/SA
Boulevard Industriel 13B
1070 Bruxelles

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nurofen 200 comprimés enrobés: BE132011, LU 0209/11041123 (0404547 [12 drg], 0472631 [30 drg], 0208903 [24 drg], 0211957 [48 drg]

Nurofen 200 Fastcaps: BE442346, LU 2014090205 (0755895 [2 caps], 0755901 [4 caps], 0755914 [6 caps], 0755928 [8 caps], 0755931 [10 caps], 0755945 [12 caps], 0755959 [16 caps], 0755962 [20 caps], 0755976 [24 caps], 0755993 [30 caps], 0756004 [40 caps], 0756018 [50 caps], 0756021 [60 caps]

Nurofen 400 comprimés enrobés: BE189926, LU 0209/11041124 (0253795 [12 drg], 0487908 [30 drg], 0253801 [24 drg]

Nurofen 400 Fastcaps: BE305724, LU 2011041125 (0505567 [10 caps], 0505571 [12 caps], 0505584 [20 caps], 0505598 [24 caps], 0524643 [30 caps]

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

Date de première autorisation :
Nurofen 200 comprimés enrobés: 03/07/1985
Nurofen 200 Fastcaps: 05/09/2013
Nurofen 400 comprimés enrobés: 03/07/1985
Nurofen 400 Fastcaps: 12/11/2007

Date de dernier renouvellement :
Nurofen 200 comprimés enrobés: 15/07/2002
Nurofen 200 Fastcaps: 14/04/2020
Nurofen 400 comprimés enrobés: 15/07/2002
Nurofen 400 Fastcaps: 27/02/2015

10. DATE DE LA MISE À JOUR DU TEXTE

05/2025
Date de l’approbation : 02/2026