

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brufen 40 mg/ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de suspension buvable contient 40 mg d'ibuprofène.

Excipients : solution de maltitol 0,5 mg/ml, sodium 5,32 mg/ml, sodium benzoate 1 mg/ml et arôme fraise (avec alcool benzylique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension visqueuse blanche ou blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brufen est utilisé comme traitement symptomatique à court terme de :

- la douleur légère à modérée, p. ex. douleur dentaire, céphalées
- la fièvre

Brufen est destiné à être utilisé chez les enfants pesant au moins 10 kg (1 an), les adolescents et les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La posologie est conforme aux détails fournis dans le tableau suivant. Chez les enfants et les adolescents, la dose de Brufen est déterminée en fonction du poids corporel (PC), généralement 7 à 10 mg/kg de PC sous la forme d'une dose unique, avec une dose quotidienne totale maximale de 30 mg/kg de PC.

Déterminer la fréquence d'administration en fonction de la symptomatologie et de la dose quotidienne maximale. L'intervalle entre les prises ne doit pas être inférieur à 6 heures. Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée.

Si l'utilisation de ce médicament chez des enfants de 1 an ou plus ou chez les adolescents est nécessaire durant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent il faudra consulter un médecin.

Chez les adultes, si la prise de ce produit est nécessaire pendant plus de 3 jours en cas de fièvre ou pendant plus de 4 jours en cas de traitement de la douleur, ou si les symptômes s'aggravent, consulter un médecin.

L'emballage contient une seringue à usage oral destinée à l'administration orale de Brufen. La seringue est graduée jusqu'à 5 ml avec des marques de 0,25 ml.

5 ml de suspension buvable correspondent à 200 mg d'ibuprofène.

Bien secouer le flacon avant l'utilisation.

Poids corporel (âge)	Dose par prise	Dose quotidienne totale
10 kg – 15 kg (nourrissons/enfants de 1 à 3 ans)	100 mg d'ibuprofène	300 mg d'ibuprofène
16 kg - 19 kg (enfants de 4 à 5 ans)	150 mg d'ibuprofène	450 mg d'ibuprofène
20 kg - 29 kg (enfants de 6 à 9 ans)	200 mg d'ibuprofène	600 mg d'ibuprofène
30 kg - 39 kg (enfants de 10 à 11 ans)	200 mg d'ibuprofène	800 mg d'ibuprofène
≥ 40 kg (Adolescents ≥ 12 ans et adultes)	200 à 400 mg d'ibuprofène	1200 mg d'ibuprofène

Populations particulières

Population âgée

Aucun ajustement spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. En raison du profil d'effets indésirables éventuels (voir rubrique 4.4), les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement attentive.

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 (voir rubrique 5.2)

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).

Population pédiatrique

L'utilisation de Brufen est déconseillée chez les enfants de moins de 1 an ou pesant moins de 10 kg.

Mode d'administration

Pour administration orale et uniquement pour une utilisation à court terme.

Bien secouer le flacon avant l'utilisation.

La suspension buvable peut se prendre indépendamment des repas. Il est recommandé aux personnes ayant un estomac sensible de prendre pendant les repas.

4.3 Contre-indications

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

Antécédents de bronchospasme, d'asthme, de rhinite, d'angio-œdème ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Troubles hématopoïétiques non clarifiés.

Hémorragie/ulcère gastroduodénal(e) actif/-ive ou antécédents d'hémorragie/d'ulcère gastroduodénal(e) récurrent(e) (au moins deux épisodes distincts d'hémorragie ou d'ulcération confirmée).

Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associée à une thérapie antérieure par AINS.

Hémorragie vasculaire cérébrale ou autre hémorragie active.

Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère ou insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).

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

Patientes enceintes, pendant le dernier trimestre de la grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est possible de minimiser les effets indésirables en utilisant la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique « risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires » ci-dessous).

Sécurité gastro-intestinale

Éviter l'utilisation concomitante de Brufen avec des AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2.

Patients âgés

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

Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinale

Avec tous les AINS, une hémorragie, une ulcération ou une perforation GI pouvant s'avérer fatale a été rapportée, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'affections gastro-intestinales sévères.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé en cas d'administration de doses plus élevées d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, principalement si des complications telles qu'une hémorragie ou une perforation sont survenues (voir rubrique 4.3) ainsi que chez les patients âgés. Chez ces patients, débiter le traitement avec la dose disponible la plus faible. 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 ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, principalement les patients âgés, doivent rapporter tout symptôme abdominal inhabituel (surtout une hémorragie gastro-intestinale), principalement durant la phase initiale du traitement.

Il est conseillé d'être prudent 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 agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Arrêter le traitement en cas de survenue d'une hémorragie ou d'une ulcération gastro-intestinale chez des patients traités par Brufen.

Les AINS doivent s'administrer avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'affections gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car ces affections peuvent s'aggraver (voir rubrique 4.8 – Effets indésirables).

Effets cardiovasculaires et vasculaires cérébraux

La prudence est de rigueur (à discuter avec le médecin ou le pharmacien) avant de débiter 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 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., \leq 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 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.

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).

Exceptionnellement, une varicelle peut être l'origine de complications infectieuses sévères au niveau de la peau et des tissus mous. A ce jour, il est impossible d'exclure le rôle joué par les AINS dans l'aggravation de ces infections. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation de Brufen 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.

Autres informations

N'utiliser Brufen qu'après une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices en cas de :

- trouble congénital du métabolisme de la porphyrine (p. ex. porphyrie aiguë intermittente),
- lupus érythémateux disséminé (LED) et pathologie mixte du tissu conjonctif – risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).

En particulier, une surveillance médicale attentive est nécessaire dans les situations suivantes :

- altération de la fonction rénale (car une détérioration aiguë de la fonction rénale peut survenir chez les patients ayant une maladie rénale préexistante),
- déshydratation
- dysfonction hépatique,
- juste après une intervention chirurgicale majeure,
- chez les patients souffrant d'un rhume des foins, de polypes nasaux, d'un gonflement chronique de la muqueuse nasale ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, car ils présentent un risque accru de développer des réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester par des crises d'asthme (ce qu'on appelle un « asthme induit par les analgésiques »),
- un œdème de Quincke ou une urticaire,
- chez les patients présentant des réactions allergiques à d'autres substances, car ils présentent également un risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité pendant l'utilisation de Brufen.

Des réactions d'hypersensibilité sévère et aiguë (p. ex. choc anaphylactique) ont été très rarement observées. Interrompre le traitement dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité survenant suite à l'ingestion de Brufen. En fonction des symptômes, toute mesure clinique requise doit être instaurée par un personnel spécialisé.

L'ibuprofène, la substance active de Brufen, peut inhiber temporairement la fonction plaquettaire (agrégation des plaquettes sanguines). Les patients ayant des troubles de la coagulation doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive.

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

Il est nécessaire d'être prudent chez les patients prenant déjà d'autres antidouleurs, des médicaments antipyrétiques ou des antibiotiques.

L'utilisation prolongée de tout type d'antidouleur pour soulager des céphalées peut causer leur aggravation. 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 pour traiter les céphalées.

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

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 système gastro-intestinal ou du système nerveux central.

Population pédiatrique

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

Informations concernant les excipients

Ce médicament contient de la solution de maltitol. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient 30,1 mg de sodium par 5 ml, ce qui équivaut à 1,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 5 mg de sodium benzoate par dose équivalent à 5 mg/5 ml. Le sodium benzoate peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Ce médicament contient un arôme fraise avec 0,000826 mg d'alcool benzylique par dose équivalent à 0,000826 mg/5 ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Il y a un risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les femmes enceintes ou qui allaitent, ainsi que chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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

L'ibuprofène (comme les autres AINS) ne doit s'utiliser qu'avec prudence en association avec les médicaments suivants :

Autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique

L'administration concomitante d'au moins deux AINS peut induire un risque accru d'ulcères et d'hémorragies au niveau gastro-intestinal en raison d'un effet synergique. L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

Acide acétylsalicylique

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide

acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Digoxine, phénytoïne, lithium

L'utilisation concomitante de Brufen avec des préparations à base de digoxine, phénytoïne ou lithium peut augmenter les taux sériques de ces médicaments. En cas d'utilisation correcte (pendant maximum 4 jours), il n'est généralement pas nécessaire de surveiller les taux sériques de lithium, de digoxine et de phénytoïne.

Diurétiques, IECA, bêtabloquants et antagonistes de l'angiotensine II

Les AINS peuvent diminuer l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés ayant une 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 une surveillance régulière des paramètres de fonction rénale après l'instauration de la thérapie combinée.

Les diurétiques peuvent accroître le risque de néphrotoxicité des AINS.

L'administration concomitante de Brufen et de diurétiques d'épargne potassique peut donner lieu à une hyperkaliémie.

Corticostéroïdes

Risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Risque accru 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).

Méthotrexate

L'utilisation de Brufen dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de méthotrexate peut causer une augmentation des concentrations de méthotrexate et une toxicité plus élevée.

Sulfamides hypoglycémiants

Des études cliniques ont révélé l'existence d'interactions entre les médicaments 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 la prise concomitante.

Zidovudine

Chez les patients hémophiles HIV (+), l'utilisation concomitante de Brufen peut augmenter le risque d'épanchement articulaire et d'hématome.

Ciclosporine

Le risque d'effet néphrotoxique causé par la ciclosporine augmente en cas d'administration concomitante de certains AINS. Il est également impossible d'exclure l'existence de cet effet en cas d'association de ciclosporine et d'ibuprofène.

Tacrolimus

Le risque de néphrotoxicité augmente en cas d'administration concomitante de ce médicament avec Brufen buvable.

Probénécid et sulfinpyrazone

Les médicaments contenant du probénécid ou de la sulfinpyrazone peuvent retarder l'excrétion de l'ibuprofène.

Antibiotiques de la famille des quinolones

Les données issues des études animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions en cas d'association avec des antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.

Inhibiteurs du CYP2C9

L'administration concomitante d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Au cours d'une étude réalisée avec du voriconazole et du fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation de l'exposition à l'ibuprofène S (+) d'environ 80 à 100 % a été observée. Envisager une réduction de la dose d'ibuprofène en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C9, en particulier lorsqu'on administre des doses élevées d'ibuprofène avec du voriconazole ou du fluconazole.

Aminoglycosides

Les AINS peuvent diminuer l'excrétion des aminoglycosides.

Cholestyramine

Lors de l'administration concomitante d'ibuprofène et de cholestyramine l'absorption d'ibuprofène est retardée et diminuée (de 25%). Ces médicaments doivent être administrés à quelques heures d'intervalle.

4.6 Fertilité, 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 maximum 1,5 %. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

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 létalité embryonnaire et fœtale. De plus, une incidence accrue de malformations diverses, incluant des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse.

A partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation de Brufen 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, ne pas administrer Brufen pendant les premier et second trimestres de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si l'on utilise Brufen chez une femme tentant de concevoir un enfant ou pendant les premier et second trimestres de la grossesse, maintenir la dose à un niveau le plus faible possible pendant 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 de Brufen 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 vers une insuffisance rénale s'accompagnant d'un oligo-hydramnios (voir ci-dessus) ;
- en fin de grossesse, ils peuvent exposer la mère et le nouveau-né à :
 - un éventuel allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même en cas d'administration de doses très faibles.
 - une inhibition des contractions utérines, ce qui donne lieu à un retard ou à un prolongement de l'accouchement.

Par conséquent, Brufen est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Seulement de faibles concentrations d'ibuprofène et de ses métabolites sont excrétées dans le lait maternel. Étant donné qu'à ce jour, on ne connaît aucun effet néfaste pour le nourrisson, il n'est habituellement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement pendant un traitement à court terme avec la dose recommandée d'ibuprofène (voir rubrique 4.2).

Fertilité

Il existe certaines données indiquant que les médicaments inhibant la cyclo-oxygénase/la synthèse des prostaglandines peuvent causer une altération de la fertilité féminine en exerçant un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Brufen a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'une fatigue et des étourdissements peuvent survenir pendant l'utilisation de Brufen. Par conséquent, les capacités de réaction et l'aptitude à prendre part activement à la circulation routière ainsi que l'aptitude à utiliser des machines peuvent être altérées chez certaines personnes, surtout en cas d'association à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

La liste des effets indésirables mentionnés ci-dessous inclut tous les effets secondaires rapportés pendant le traitement par ibuprofène, y compris ceux rapportés pendant une thérapie à long terme avec des doses élevées chez des patients atteints d'affections rhumatismales. A l'exception de très rares cas, ces fréquences concernent l'utilisation à court terme de doses quotidiennes allant jusqu'à maximum 1200 mg d'ibuprofène (= 30 ml de Brufen 40 mg/ml

suspension buvable, soit la dose quotidienne maximale pour les adultes et les adolescents à partir de 12 ans) pour les formulations orales et jusqu'à un maximum de 1800 mg pour les suppositoires.

L'évaluation des effets indésirables se base sur la classification suivante des fréquences :

Très fréquent :	($\geq 1/10$)
Fréquent :	($\geq 1/100, < 1/10$)
Peu fréquent :	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Rare :	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Très rare :	(< 1/10 000)
Fréquence indéterminée :	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des hémorragies GI, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, une diarrhée, une flatulence, une constipation, une dyspepsie, une douleur abdominale, un méléna, une hématomatose, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation d'une colite et une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés suite à l'administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée.

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

Les études suggèrent que l'utilisation d'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).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Rhinite
	Très rare	Méningite aseptique Signes de méningite aseptique tels que : céphalées, nausées, vomissements, fièvre, raideur de la nuque ou diminution de la conscience. Les patients atteints de certaines affections du système immunitaire (lupus érythémateux disséminé ou connectivite mixte) semblent présenter un risque accru. Une exacerbation d'inflammations liées à l'infection (p. ex. développement d'une fasciite nécrosante) a été décrite et présentait une association temporelle avec l'utilisation systémique de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action

		des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si des signes d'infection apparaissent ou s'aggravent pendant l'utilisation de Brufen, il est donc recommandé au patient de consulter immédiatement un médecin. Il faut établir si une thérapie anti-infectieuse/antibiothérapie est indiquée.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Pancytopénie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique. Les premiers signes de ces affections sont : fièvre, mal de gorge, ulcères superficiels au niveau de la bouche, symptômes pseudo-grippaux, épuisement sévère, saignements inexpliqués et ecchymoses. Dans ces situations, conseiller au patient d'interrompre immédiatement le traitement, d'éviter toute automédication avec des analgésiques ou des antipyrétiques et de consulter un médecin. Contrôler régulièrement la formule sanguine pendant une thérapie à long terme.
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par des éruptions cutanées et un prurit, ainsi que des crises d'asthme (pouvant s'accompagner d'une chute de la tension artérielle). Dans ce cas, conseiller au patient d'avertir immédiatement un médecin et de ne plus prendre Brufen.
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévère dont les symptômes potentiels sont : œdème du visage, de la langue et du larynx s'accompagnant d'un rétrécissement des voies respiratoires, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, œdème angioneurotique ou choc sévère). Si l'un de ces symptômes survient, même au cours de la première utilisation, des soins médicaux urgents sont nécessaires.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, anxiété
	Rare	Dépression, état confusionnel
	Très rare	Réactions psychotiques
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements
	Peu fréquent	Céphalées, paresthésies, somnolence, agitation, irritabilité
	Rare	Névrite optique

Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles de la vision. Dans ce cas, conseiller au patient d'informer le médecin et d'interrompre le traitement par ibuprofène.
	Rare	Neuropathie optique toxique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Troubles de l'audition
	Rare	Acouphènes, vertiges
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir également rubrique 4.4), palpitations.
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension, vasculite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Asthme, bronchospasme, dyspnée
	Fréquence indéterminée	Irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Pyrosis, légères pertes de sang au niveau gastro-intestinal pouvant causer une anémie dans des cas exceptionnels. Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulence, constipation.
	Peu fréquent	Gastrite, ulcères au niveau de l'estomac ou de l'intestin s'accompagnant parfois d'une hémorragie et d'une perforation, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et d'une maladie de Crohn.
	Très rare	Oesophagite, formation de structures de type diaphragme dans l'intestin, pancréatite.
	Fréquence indéterminée	Inconfort buccal. L'utilisation de Brufen doit être interrompue si le patient présente une douleur significative dans la région abdominale supérieure, en cas d'hématémèse, de méléna ou de selles noires.
Affections hépatobiliaires	Très rare	Dysfonction hépatique, atteinte hépatique, en particulier durant un traitement à long terme, insuffisance hépatique, hépatite aiguë.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée (de divers types), urticaire, prurit, purpura, réactions de photosensibilité.
	Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), alopecie. Dans des cas exceptionnels, des infections cutanées sévères et des complications au niveau des tissus mous peuvent survenir pendant une varicelle.

	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Atteinte du tissu rénal (nécrose papillaire), particulièrement en cas de thérapie à long terme, augmentation des concentrations sanguines d'acide urique.
	Très rare	Réduction du débit urinaire et formation d'œdèmes, en particulier chez les patients ayant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle qui peut s'accompagner d'une insuffisance rénale aiguë.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Rare	Œdème

Arrêter l'utilisation de Brufen si ces symptômes apparaissent ou s'aggravent.

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

Chez l'enfant, des doses d'ibuprofène supérieures à 400 mg/kg peuvent provoquer des symptômes de toxicité, un risque d'effets toxiques ne pouvant être exclu à une dose supérieure à 100 mg/kg. Chez l'adulte, la relation dose-réponse est moins évidente.

Symptômes

Des troubles du système nerveux central tels que des céphalées, des étourdissements, une sensation ébrieuse, une perte de connaissance (également convulsions myocloniques chez les enfants) ainsi qu'une douleur abdominale, des nausées et des vomissements peuvent survenir. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir. De plus, une hémorragie gastro-intestinale et une dysfonction rénale et hépatique sont également possibles. Une hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent également survenir.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique à l'ibuprofène.

Les options thérapeutiques pour le traitement d'une intoxication dépendent de son importance, de son stade et des symptômes cliniques, et doivent être conformes aux mesures standards pratiquées en USI.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens ; dérivés de l'acide propionique.

Code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dont l'efficacité a été démontrée dans les modèles animaux conventionnels traitant de l'inflammation et est due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez l'être humain, l'ibuprofène diminue la douleur induite par l'inflammation, l'œdème et la fièvre. De plus, l'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

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

En cas d'administration orale, l'ibuprofène est déjà partiellement absorbé dans l'estomac puis complètement absorbé dans l'intestin grêle. Après métabolisme hépatique (hydroxylation, carboxylation), les métabolites pharmacologiquement inactifs sont complètement éliminés, principalement par voie rénale (90 %), mais également par voie biliaire. La demi-vie d'élimination est de 1,8 à 3,5 heures, tant chez les sujets sains que chez les patients ayant une maladie hépatique ou rénale. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Après l'administration orale d'une formulation à libération normale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 à 2 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études réalisées chez l'animal, la toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène s'observait principalement sous la forme de lésions et d'ulcérations au niveau du tractus gastro-intestinal.

Des études in vitro et in vivo n'ont révélé aucun signe cliniquement significatif d'un potentiel mutagène de l'ibuprofène. Des études réalisées chez le rat et la souris n'ont fourni aucun signe d'effets carcinogènes de l'ibuprofène.

L'ibuprofène a induit une inhibition de l'ovulation chez le lapin et une altération de l'implantation chez diverses espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales réalisées chez le rat et le lapin ont révélé que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire. Après

l'administration de doses toxiques pour la mère, une incidence accrue de malformations (anomalies du septum ventriculaire) sont survenues chez la progéniture des rats.

Evaluation du risque environnemental

La substance active ibuprofène présente un risque environnemental pour le poisson.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium (E211),
Acide citrique anhydre,
Citrates de sodium,
Saccharine sodique,
Chlorure de sodium,
Hypromellose,
Gomme de xanthane,
Solution de maltitol,
Glycérol (E422),
Thaumatine (E957)

Arôme fraise (préparations à l'arôme identique à celui des substances naturelles, maltodextrine (à base de maïs), citrate de triéthyle (E-1505), propylène glycol (E-1520) et alcool benzylique),
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de couleur ambre en polyéthylène téréphtalate (PET) de 30 ml, 100 ml, 150 ml et 200 ml, munis d'une fermeture de sécurité enfant et d'un bouchon en polyéthylène de faible densité.

Le produit est fourni avec une seringue à usage oral de 5 ml, constituée d'un piston en polyéthylène de haute densité et d'un corps en polypropylène.

La seringue à usage oral est graduée jusqu'à 5 ml avec des marques de 0,25 ml.

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 MARCHE

Viatri Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE:
BE441847

LU:
2014040014

- 0734492: 1x1 flacon 30 ml
- 0734508: 1x1 flacon 100 ml
- 0734511: 1x1 flacon 150 ml
- 0734525: 1x1 flacon 200 ml

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

Date de première autorisation : 06 août 2013
Date de dernier renouvellement : 27 avril 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de révision : 01/2024
Date d'approbation du texte : 02/2024