RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibuprofen Sandoz 600 mg comprimés pelliculés

Ibuprofen Sandoz 800 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène 600 mg

Ibuprofène 800 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ibuprofen Sandoz 600 mg comprimés pelliculés : blancs, oblongs, biconvexes, avec une barre de cassure sur les deux faces.

Ibuprofen Sandoz 800 mg comprimés pelliculés : blancs, oblongs, biconvexes, avec une barre de cassure sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'ibuprofène est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans 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 : traitement symptomatique de courte durée des poussées inflammatoires d'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
- douleurs après un accouchement
- douleur suite à une épisiotomie

III. Ophtalmologie

Inflammations post-opératoires et suite à un traumatisme.

IV. Stomatologie et chirurgie dentaire

Inflammation après interventions chirurgicales à la mâchoire et interventions dentaires.

V. Fièvre

VI. Traumatologie

Ibuprofen Sandoz 800 mg comprimés pelliculés peut être prescrit chez les adultes pour toutes les indications mentionnées ci-dessus. Cette forme est cependant particulièrement indiquée pour le traitement des affections inflammatoires chroniques du système locomoteur.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes et enfants à partir de 12 ans

Rhumatologie :

Dose initiale recommandée : 1800 mg (3 x 600 mg) ; dose d'entretien : 1200 mg (2 x 600 mg). En cas d'arthrite rhumatoïde, de spondylite ankylosante, la dose peut être augmenté jusqu'au 2400 mg par jour (4 x 600 mg ou 3 x 800 mg). La dose unique ne doit pas dépasser 800 mg.

Chirurgie, stomatologie et obstétrique :

Dans les cas de douleurs suite à des interventions chirurgicales, obstétriques, stomatologiques ou dentaires, il y a lieu de prendre 800 mg (1 x 800 mg) 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 débuter dès que la douleur commence ou le jour précédent ; deux à trois jours de traitement suffisent habituellement.

Fièvre :

Un comprimé pelliculé à 400 mg ou 2 comprimés pelliculés à 200 mg, 2 à 3 fois par jour, avec un maximum de 1200 mg par jour.

Traumatologie :

En fonction de la gravité, une dose initiale de 3000 mg par jour (2 x 600 mg le matin, 1 x 600 mg le midi et 2 x 600 mg le soir) ou de 2400 mg (1 x 600 mg le matin et le midi et 2 x 600 mg le soir ou 3 x 800 mg étalé sur une journée), et ce, pendant quelques jours. Ensuite, réduire progressivement cette posologie à 1800 mg par jour (3 x 600 mg) jusqu'à une dose d'entretien de 1200 mg par jour (2 x 600 mg).

Population pédiatrique

Ibuprofen Sandoz ne peut être administré chez des enfants de moins de 12 ans, sauf en cas d'affections telles que la polyarthrite juvénile (maladie de Still). On administre alors une dose journalière d'environ 20 à 40 mg/kg de poids corporel, à répartir en 3 prises par jour.

En fonction de l'âge, la posologie sera de :

- 2 à 6 ans : maximum 600 mg par jour (3 x 200 mg)

- 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).

La dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible et la fonction rénale doit être surveillée chez les patients présentant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, en particulier en cas de traitement à long terme.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose, mais la prudence est de mise (voir rubrique 4.4). L'ibuprofène est contre-indiqué chez 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, mais la prudence est de mise (voir rubrique 4.4). L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients ayant une dysfonction hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

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. Les patients âgés requièrent une surveillance plus rapprochée en raison du profil des effets indésirables possibles (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Ibuprofen Sandoz doit être pris durant un repas, avec un verre d'eau.

Il est conseillé au patient de consulter un médecin :

- s'il est sensible de l'estomac ;
- si les symptômes persistent ou s'aggravent lors d'une utilisation de courte durée.

4.3 Contre-indications

Ibuprofen Sandoz est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux salicylés ou à d'autres substances non stéroïdiennes.
- Patients avec des antécédents d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, asthme, rhinite, angio-œdème, urticaire) après l'utilisation d'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique (l'aspirine) ou d'autres AINS.
- Affections associées à un risque hémorragique accru.
- Antécédents de saignement ou de perforation gastro-intestinal associé à un traitement antérieur par AINS. L'ibuprofène ne peut être utilisé chez les patients souffrant d'une forme active ou des antécédents de rectocolite hémorragique, d'ulcères gastro-duodénaux chroniques ou de saignements gastro-intestinaux chroniques (définis comme au moins 2 épisodes différents confirmés d'ulcère ou de saignement).
- Ulcères gastriques ou duodénaux actifs.
- Patients présentant une hémorragie cérébrovasculaire ou une autre hémorragie active.
- Insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).
- Insuffisance hépatique sévère.

- Pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Ibuprofen Sandoz est également contre-indiqué pour utilisation chez des enfants de moins de 12 ans (sauf en cas de polyarthrite rhumatoïde juvénile).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être réduite au minimum en prenant la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2).

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).
- 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).
- Dysfonctionnement hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.8).
- Directement après une intervention chirurgicale majeure.
- Rhume des foins, polypes nasaux ou bronchopneumopathies chroniques obstructives, car ces patients courent un risque plus élevé de survenue de réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester par des crises d'asthme (phénomène appelé « asthme analgésique »), un œdème de Quincke ou une urticaire.
- Administration à long terme d'ibuprofène : les valeurs hépatiques, la fonction rénale et la numération globulaire doivent être surveillées régulièrement.

Population pédiatrique

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

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.

Autres AINS

L'utilisation concomitante avec d'autres AINS, notamment d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence est de rigueur (à discuter avec le médecin ou le pharmacien) avant de débiter le traitement chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, car les AINS peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale et au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS. La prise habituelle de plusieurs analgésiques en même temps peut augmenter encore plus ce risque.

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 (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (p. ex. ≤ 1200 mg/jour) peuvent être 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 peuvent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi. Des doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

En outre, une attention particulière doit être accordée avant le début du traitement à long terme de patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme), en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Effets gastro-intestinaux

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'AINS 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 ci-dessous et 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 chez les patients présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Le patient doit savoir arrêter le médicament et consulter immédiatement un médecin s'il présente une douleur intense dans le haut de l'abdomen, une méléna ou une hématoméso.

Affections respiratoires

Chez les patients souffrant d'asthme ou qui présentent des antécédents d'asthme bronchique, de rhinite chronique ou d'affections allergiques, des bronchospasmes, l'urticaire ou un angio-

œdème (oedème de Quincke) ont été rapportés avec l'utilisation d'ibuprofène. La prudence est de mise si de l'ibuprofène est administré chez ces patients.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise si de l'ibuprofène est administré chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale, car les AINS peuvent provoquer une détérioration de la fonction rénale (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.8). L'utilisation habituelle de différents analgésiques pris simultanément peut encore accroître ce risque. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et suivre la fonction rénale, surtout s'il s'agit d'un traitement de longue durée .

En générale, la prise habituelle d'analgésiques et notamment l'association de plusieurs substances actives antalgiques peut donner lieu à une atteinte rénale persistante s'accompagnant d'un risque d'insuffisance rénale (néphropathie induite par les analgésiques). Ce risque peut être augmenté sous la contrainte physique associée à la perte de sel et à la déshydratation. Par conséquent, il devrait être évité.

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.

Des précautions doivent être prises lors de l'instauration d'un traitement par l'ibuprofène chez les patients (enfants et adultes) présentant une déshydratation significative.

Insuffisance hépatique

La prudence est de mise si de l'ibuprofène est administré chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique, car les AINS peuvent provoquer une détérioration de la fonction hépatique (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.8). L'utilisation habituelle de différents analgésiques pris simultanément peut encore accroître ce risque. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et suivre la fonction hépatique, surtout s'il s'agit d'un traitement de longue durée. Il convient d'interrompre le traitement par l'ibuprofène en cas de détérioration de la fonction hépatique liée à son administration. Après l'arrêt du traitement l'état de santé se normalise habituellement. Un contrôle occasionnel de la glycémie est également approprié.

Réactions cutanées graves

De très rares cas de réactions cutanées graves, dont certains mortels, ont été rapportés à l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Ces réactions comprennent la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Le risque que les patients développent ce type de réactions semble le plus élevé en début de traitement. Dans la plupart des cas, la réaction survient pour la première fois au cours du premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. La prise d'ibuprofène

doit être interrompue dès les premiers signes d'éruption cutanée et de lésions des muqueuses ou en cas de tout autre signe d'hypersensibilité.

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 (voir rubrique 4.8).

Effets hématologiques

De très rares troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie, agranulocytose) peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

Les premiers signes sont la fièvre, les maux de gorge, les aphtes superficiels, les symptômes grippaux, l'épuisement sévère, les saignements du nez et de la peau et les ecchymoses. Dans ces cas, il faut conseiller le patient d'arrêter le médicament, d'éviter l'automédication avec des analgésiques et des antipyrétiques et de consulter un médecin.

Il est conseillé de surveiller le taux de prothrombine, le temps de céphaline (PTT) et l'INR en cas d'utilisation de doses élevées d'ibuprofène (> 2400 mg), en raison de l'effet antiagrégant des AINS, ce qui accroît le risque hémorragique.

L'ibuprofène 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.

Méningite aseptique

De rares cas de méningite aseptique ont été observés chez les patients traités par ibuprofène. Bien que plus probable chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé aigu et de maladies du tissu conjonctif apparentées, cette affection a également été rapportée chez des patients sans la moindre maladie chronique sous-jacente (voir rubrique 4.8).

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

Ibuprofen Sandoz 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 et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsqu'ibuprofen Sandoz 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.

Si des signes d'infection apparaissent ou si ces signes s'aggravent pendant le traitement par Ibuprofen Sandoz, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Il convient d'examiner s'il existe une indication pour un traitement avec des agents anti-infectieux/antibiotiques (voir rubrique 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

Très rarement, des réactions d'hypersensibilité aiguë sévères (par exemple, un choc anaphylactique) sont observées. Dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité après ingestion/administration d'Ibuprofen Sandoz, le traitement doit être arrêté. En fonction des symptômes, les mesures médicales nécessaires doivent être prises par un personnel spécialisé (voir rubrique 4.8).

Maux de tête dus à la surconsommation de médicaments

Après une utilisation prolongée (> 3 mois et > 15 jours par mois) d'analgésiques avec une prise tous les deux jours ou plus fréquemment, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver. Les céphalées causées par une utilisation excessive d'analgésiques (céphalées dépendantes d'une substance) ne doivent pas être traitées par une augmentation de la dose. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue en consultation avec un médecin. L'arrêt des analgésiques après une surconsommation à long terme peut s'accompagner de symptômes de sevrage (maux de tête, fatigue, douleurs musculaires, nervosité, symptômes végétatifs). À court terme, les maux de tête risquent de s'aggraver avant de s'améliorer. Les symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours. En attendant, les analgésiques ne doivent pas être réutilisés ou réadministrés sans avis médical.

L'alcool

En cas de consommation concomitante d'alcool, les effets secondaires sur le tractus gastro-intestinal peuvent augmenter avec l'utilisation d'AINS (voir section 4.5).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'ibuprofène doit être évité en association avec les substances suivantes :

- 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 normale et 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).

- Autres AINS, notamment des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 :

Évitez l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus, car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Comme pour les autres AINS, la prudence est de mise lorsque l'ibuprofène est associé à d'autres médicaments :

- Antihypertenseurs (IECA), bêtabloquants et antagonistes des récepteurs 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 des récepteurs 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.

- **Lithium** : L'ibuprofène peut augmenter la concentration sérique de lithium. L'association avec le lithium est déconseillée. En cas d'utilisation concomitante, la lithémie doit être surveillée afin d'adapter la posologie du lithium.
- **Diurétiques d'épargne potassique** : l'administration concomitante d'ibuprofène Sandoz et de diurétiques d'épargne potassique peut induire une hyperkaliémie (un contrôle du potassium sérique est recommandé).
- **Phénytoïne** : À fortes doses, l'ibuprofène pourrait augmenter l'effet de la phénytoïne. En cas d'administration concomitante, il y aurait lieu d'ajuster la dose de phénytoïne.
- **Sulfamides hypoglycémiant** : les études cliniques ont révélé l'existence d'interactions entre les AINS et les antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiant). Même si aucune interaction n'a été décrite à ce jour entre l'ibuprofène et les sulfamides hypoglycémiant, il est recommandé de surveiller la glycémie en guise de précaution pendant toute prise concomitante.
- **Antibiotiques à base de quinolone** : Des données issues d'études réalisées sur les animaux indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions liées aux antibiotiques de type quinolone. Les patients qui prennent des AINS peuvent donc être exposés à un risque accru de développement de convulsions.
- Les AINS peuvent renforcer les effets des **sulfamides hypoglycémiant**. De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez les patients sous sulfamides hypoglycémiant à qui l'on a administré 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.
- **Cholestyramine** : l'administration concomitante d'ibuprofène et de cholestyramine peut réduire l'absorption de l'ibuprofène au niveau du tractus gastro-intestinal. Cependant, la signification clinique de ce phénomène est inconnue.
- L'association à la **ciclosporine** et au **tacrolimus** peut accroître le risque de néphrotoxicité.
- **Héparine** en administration intraveineuse : augmentation du risque hémorragique.
- Les AINS peuvent aggraver une insuffisance cardiaque, réduire la filtration glomérulaire et augmenter les taux sériques des **glucosides cardiotoniques, comme la digoxine**.
- **Corticoïdes** : Les AINS peuvent augmenter le risque d'ulcération gastro-intestinale ou de saignement.
- **Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale.

- **Aminoglycosides** : Les AINS peuvent réduire l'excrétion d'aminoglycosides.
- **Extraits de plantes** : Le Ginkgo biloba peut accroître le risque hémorragique associé aux AINS.
- **Mifépristone** : Théoriquement, il existe un risque de diminution de l'efficacité de la mifépristone, en raison des propriétés inhibitrices sur les prostaglandines des AINS, aspirine (acide acétylsalicylique) incluse.
Des preuves limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'impacte pas de façon indésirable les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation du col de l'utérus ou la contractilité utérine, et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption de grossesse médicamenteuse.
- **Zidovudine** : Risque accru de toxicité hématologique en cas d'administration concomitante d'AINS et de zidovudine. Des données convaincantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) qui suivent un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.
- **Inhibiteurs du CYP2C9** : L'administration concomitante d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut accroître l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Au cours d'une étude menée sur le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation d'environ 80 à 100 % de l'exposition à l'ibuprofène S(+) a été constatée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être examinée en cas de traitement concomitant avec de puissants inhibiteurs du CYP2C9, surtout en cas d'administration de fortes doses d'ibuprofène combinées au voriconazole ou au fluconazole.
- **L'alcool**
L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec de l'alcool augmente le risque associé de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).
- **Probénécide et sulfinpyrazone** : les médicaments contenant du probénécide ou de la sulfinpyrazone peuvent retarder l'excrétion de l'ibuprofène.

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 d'études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausses couches, d'anomalies cardiaques et de la laparoschisis lors de l'utilisation d'inhibiteurs 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).

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'ibuprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résorbés après l'arrêt du traitement. Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne doit pas être utilisé, sauf en cas d'absolue

nécessité. Si l'ibuprofène est utilisé lorsqu'une femme planifie une grossesse ou au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, il faut maintenir la dose à un niveau le plus faible possible, et le traitement doit être le plus court possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel. Pendant le dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus).

En outre, à la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés 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 travail retardé ou prolongé.

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

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer, à de faibles concentrations, dans le lait maternel. Aucun effet de l'ibuprofène n'a été démontré chez des nourrissons nourris au lait maternel des mères traitées. Par conséquent l'ibuprofène peut être utilisé durant l'allaitement en cas de traitement de courte durée à la dose recommandée pour la douleur et la fièvre.

La sécurité 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 n'est donc pas recommandée chez les femmes qui tentent d'avoir un enfant. Chez les femmes qui présentent des problèmes de fertilité, l'interruption de tout traitement par ibuprofène doit être envisagée.

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

Dans le cas d'une utilisation de courte durée, Ibuprofen Sandoz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains patients particulièrement sensibles peuvent présenter des sensations vertigineuses ou une légère forme de somnolence.

Au terme d'un traitement par ibuprofène, le temps de réaction des patients peut être modifié. Il convient d'en tenir compte dans des situations où une grande vigilance est requise, notamment lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité

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. Les effets indésirables sont principalement dose-dépendants, en particulier le risque de survenue

d'hémorragie gastro-intestinale, qui dépend de la 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, hématomérose, 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. Une pancréatite a été très rarement rapportée.

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 (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Exacerbation des 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 (voir rubrique 4.4).

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées à la suite d'un traitement par l'ibuprofène. Il peut s'agir (a) d'une réaction allergique non spécifique et d'une anaphylaxie, (b) d'une réactivité respiratoire consistant en asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme ou dyspnée, ou (c) de toutes sortes d'affections cutanées y compris divers types d'éruptions cutanées, de démangeaisons, d'urticaire, de purpura, d'œdème de Quincke et de dermatoses exfoliatives et bulleuses plus rares (telles que la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe).

Conseiller au patient d'informer immédiatement un médecin et de ne plus prendre Ibuprofen Sandoz 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.

b) Liste tabulée des effets secondaires

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ 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.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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, neutropénie, éosinophilie).
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité Réactivité des voies respiratoires incluant asthme, bronchospasme ou dyspnée
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévère (voir rubrique 4.4) Elles peuvent se manifester par : œdème du visage, gonflement de la langue, gonflement du larynx, dyspnée, tachycardie, chute de la tension artérielle (anaphylaxie ou choc sévère
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Appétit diminué, rétention d'eau
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, anxiété
	Rare	Dépression, état de confusion
	Fréquence indéterminée	Nervosité, labilité émotionnelle
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissements
	Peu fréquent	Troubles du système nerveux central tels que céphalées, insomnie, agitation, irritabilité, paresthésies, somnolence
	Rare	Névrite optique
	Très rare	Méningite aseptique ¹
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels
	Rare	Neuropathie optique toxique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphène
	Peu fréquent	Perte d'audition
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, palpitations et infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, nausées et dyspepsie, diarrhée, flatulences, constipation, brûlures d'estomac, vomissements, méléna ³ , hématurie ³ et pertes de sang au niveau gastro-intestinal ³ pouvant provoquer une anémie dans des cas exceptionnels
	Peu fréquent	Ulcère gastroduodénal, perforations ou hémorragie gastro-intestinale. Stomatite ulcéreuse (voir rubrique 4.4), gastrite
	Très rare	Œsophagite et pancréatite
	Fréquence indéterminée	Exacerbation de colite, maladie de Crohn
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale
	Rare	Lésion du foie
	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	Diverses éruptions cutanées (prurit, urticaire, purpura, angio-œdème (œdème de Quincke)
	Très rare	Des formes sévères de réactions cutanées, telles que réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique
	Fréquence indéterminée	Rash maculopapulaire, alopecie, dermatite exfoliative, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), 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.
	Fréquence indéterminée	Glomérulonéphrite, polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Rare	Œdème ²
Investigations	Très rare	Diminution des taux d'hémoglobine
	Fréquence indéterminée	Sang occulte ⁴

c) Description des effets secondaires sélectionnés

¹Le 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 et connectivite mixte).

²Formation d'œdèmes, en particulier chez les patients souffrant d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale, de syndrome néphrotique, de néphrite interstitielle pouvant être associée à une insuffisance rénale aiguë.

³Association possible avec l'anémie.

⁴Sang occulte: cet effet secondaire peut entraîner une anémie ferrique.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Toxicité

L'apparition de symptômes liés au surdosage commence à partir de 100 mg/kg. Les doses supérieures à 400 mg/kg peuvent conduire à des intoxications graves.

La demi-vie en cas de surdosage est de 1,5 à 3 heures, similaire à l'utilisation thérapeutique.

Symptômes

La plupart des patients qui ont pris des quantités cliniquement importantes d'AINS ne souffriront que de nausées, vomissements, douleur abdominale et plus rarement, diarrhées. Nystagmus, vision trouble, des acouphènes, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles.

En cas d'intoxication plus grave, on observe une toxicité du système nerveux central avec vertiges, étourdissements, somnolence, agitation occasionnelle, désorientation, ainsi que coma ou convulsions. Une hypoglycémie intracellulaire est possible même si la glycémie plasmatique est normale. Une acidose métabolique peut survenir. Une hypothermie et une hyperkaliémie peuvent survenir et le temps de prothrombine (INR) peut augmenter, probablement en raison d'une interférence avec les effets des facteurs de coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë, des lésions hépatiques, une hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par ibuprofène.

La prise en charge sera symptomatique et de soutien et visera à maintenir la perméabilité des voies aériennes et à surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux jusqu'à ce que le patient soit stable. Si elles sont fréquentes ou prolongées, les convulsions doivent être traitées avec des benzodiazépines, des barbituriques et du dextrose par voie intraveineuse. Administrer des bronchodilatateurs en cas d'asthme.

Il conviendra d'envisager l'administration orale de charbon activé si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique du médicament. L'ibuprofène se liant fortement aux protéines plasmatiques, les techniques telles que l'hémoperfusion, l'hémodialyse ou l'hémofiltration n'ont pas de valeur ajoutée dans le traitement de l'intoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, code ATC : M01AE01

L'Ibuprofen Sandoz est un anti-inflammatoire non stéroïdien ayant des propriétés analgésiques et antipyrétiques et qui fait partie de la classe des dérivés de l'acide propionique.

Des recherches pharmacologiques ont montré que l'Ibuprofen Sandoz est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (cyclo-oxygénase).

Des recherches cliniques contrôlées ont montré que les propriétés anti-rhumatismales de l'ibuprofène Sandoz peuvent être comparées à 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 minutes 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 normale et 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 d'ibuprofène Sandoz est linéaire à l'utilisation de doses thérapeutiques et n'est pas significativement altérée chez les adolescents, les adultes ou les personnes âgées. La biodisponibilité d'ibuprofène Sandoz n'est pas influencée par la prise simultanée d'aliments. Toutefois, si l'on prend ibuprofène Sandoz après le repas, la concentration sérique maximale est moins élevée et est atteinte plus lentement.

L'ibuprofène Sandoz est rapidement absorbé si bien que sa concentration sérique maximale est atteinte après 1 ½ h environ.

L'ibuprofène se fixe à 99 % aux protéines plasmatiques et la concentration synoviale maximale est obtenue 2 ½ h après administration et persiste durant 4 à 5 h. Le produit a une demi-vie de 2 h.

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 de deux métabolites inactifs.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Cellulose microcristalline

Dioxyde de silice colloïdal
Carboxyméthylcellulose de sodium
Stéarate de magnésium
Méthyldihydroxypropylcellulose
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 400
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 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

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous plaquettes en Alu/PVC et plaquettes en PP/Alu de 10 comprimés pelliculés et insérés dans une boîte en carton.

Ibuprofen Sandoz 600 mg comprimés pelliculés : 20, 30, 50 et 60 comprimés pelliculés.

Ibuprofen Sandoz 800 mg comprimés pelliculés : 30 et 60 comprimés pelliculés.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ibuprofen Sandoz 600 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PP/Alu) : BE325202

Ibuprofen Sandoz 600 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/Alu) : BE428373

Ibuprofen Sandoz 800 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PP/Alu) : BE325211

Ibuprofen Sandoz 800 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/Alu) : BE428382

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

Date de première autorisation : 6 octobre 2008
Date de dernier renouvellement : 14 juillet 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2023
Date d'approbation : 09/2023