RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibuprofen EG 200 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 200 mg d'ibuprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

Ibuprofen EG est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes et enfants à partir de 12 ans:
- dose initiale: 1 à 2 comprimés
- si nécessaire, 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 2 comprimés par prise et un maximum de 6 comprimés par jour.

Chez les enfants et les adolescents, si la prise de ce produit est nécessaire pendant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent, consulter un médecin.

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

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

Sujets âgés :
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 (voir rubrique 4.4).

Lors d'une utilisation de courte durée, si les symptômes persistent ou s'aggravent à la posologie décrite ci-dessus, il est conseillé de consulter un médecin.

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).

Mode d'administration
Voie orale.
L'efficacité optimale pour Ibuprofen EG s'obtient lorsque le médicament est pris à jeun ou avant le repas. Aux patients présentant un estomac sensible, il est toutefois déconseillé de prendre Ibuprofen EG pendant le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- D'antécédents de bronchospasmes, d'asthme, de rhinite, d'urticaire ou d'autres réactions allergiques associés à l'utilisation d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- Un ulcère gastrique ou duodénal ou présentant des hémorragies gastro-intestinales.
- Une insuffisance hépatique, rénale, de troubles sévères non-controlés de la fonction cardiaque ou insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).
- Lupus érythémateux systémique.
- Durant les trois derniers mois de la grossesse (voir aussi rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur:
- chez les patients souffrant d'asthme, car l'ibuprofène peut déclencher des bronchospasmes
- chez les patients souffrant d'un lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du collagène similaires (voir rubrique 4.8)
- en cas d'affections gastro-intestinales et d'inflammations intestinales chroniques (colite ulcéreuse, maladie de Crohn)
- hypertension et/ou insuffisance cardiaque
- des problèmes de coagulation sanguine ou des hémorragies
- affections rénales
- troubles de la fonction hépatique

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Le risque d'effets secondaires est minimisé en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

Maux de tête dus à la surconsommation de médicaments (MST)
Après une utilisation prolongée de tout type d'analgésique, avec une prise tous les deux jours ou plus fréquemment, des maux de tête peuvent apparaître ou s'aggraver. Les maux de tête causés par une surconsommation d'analgésiques (maux de tête dus à une surconsommation de médicaments) ne doivent pas être traités par une augmentation de la dose de l'analgésique. Si cette situation se produit ou est suspectée, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue et un avis médical doit être demandé.

Une surveillance médicale particulière est nécessaire lorsque Ibuprofen EG est utilisé immédiatement après une intervention chirurgicale majeure.

Trimster de la première et de la deuxième grossesse.
Ibuprofen EG appartient à un groupe de médicaments (les AINS) qui peut réduire la fertilité féminine. L'effet est réversible dès l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Effets gastro-intestinaux
Une hémorragie ou une ulcération/perforation gastro-intestinale peut se développer et n'est pas forcément précédée de signes d'avertissement. Elle ne se limite pas à des patients présentant des antécédents d'affections pareilles. En cas de saignement ou d'ulcère gastro-intestinal, le traitement sera immédiatement arrêté.
Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec des doses plus élevées, chez les patients ayant des antécédents d'ulcération, en particulier si elle se complique d'une hémorragie ou d'une perforation (voir rubrique 4.3) et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible. Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par exemple le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients prenant en concomitance de l'acide acétylsalicylique à faible dose ou d'autres médicaments qui augmentent le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous dans cette section et la rubrique4.5).

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2), doit être évitée en raison du risque accru d'ulcération ou d'hémorragie (voir rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les patients âgés, doivent signaler tout symptôme inhabituel au niveau de l'abdomen (principalement des hémorragies gastro-intestinales), surtout en début de traitement.
La prudence est de mise chez les patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants, y compris la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant 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).

Troubles respiratoires
Chez les patients souffrant d'asthme ou ayant des antécédents d'asthme bronchique, de rhinite chronique ou de maladies allergiques, des bronchospasmes, d'urticaire et d'angio-œdème (œdème de Quincke) ont été rapportés lors de l'utilisation de l'ibuprofène.
La prudence est recommandée si l'ibuprofène est administré à ces patients.

Réactions allergiques
Très rarement, des réactions d'hypersensibilité graves et aiguës se produisent (par exemple, un choc anaphylactique). Le traitement doit être arrêté immédiatement dès l'apparition des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité suite à l'ingestion ou à l'administration d'ibuprofène. Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place par un professionnel de santé spécialisé. La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique ou d'hypersensibilité à d'autres substances, car ils courent un plus grand risque de réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation d'ibuprofène.
La prudence est de mise chez les patients souffrant de rhume des foins, de polypes nasaux ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, car ils courent un plus grand risque de réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester sous la forme d'une crise d'asthme (asthme déclenché par la prise d'analgésiques),), d'un angio-œdème ou d'une urticaire.

Insuffisance cardiaque et insuffisance rénale et hépatique
La prudence est de mise si l'ibuprofène est administré à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, car les AINS peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale.
La prise habituelle de plusieurs analgésiques simultanément peut encore augmenter ce risque. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, la dose active la plus faible doit être

utilisée pendant une période aussi courte que possible et la fonction rénale doit être surveillée, en particulier en cas de traitement à long terme.

Chez les patients recevant un traitement à long terme, un suivi des reins, du foie et de l'état hématologique est nécessaire.

Effets rénaux
En général, l'utilisation quotidienne d'analgésiques, en particulier l'association de plusieurs analgésiques, peut entraîner un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).
La prudence est de mise lors de l'instauration d'un traitement par AINS en cas de déshydratation importante. Il existe un risque d'insuffisance rénale en cas d'utilisation chez les patients déshydratés et les personnes âgées. Comme avec d'autres AINS, l'administration à long terme d'ibuprofène a entraîné une nécrose papillaire et d'autres néphropathies. La toxicité rénale a également été observée chez des patients chez qui les prostaglandines rénales jouaient un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut induire une diminution dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines, suivie d'une diminution de la perfusion rénale, conduisant à une décompensation rénale marquée. Les patients dont la fonction hépatique ou rénale est déjà altérée, qui souffrent d'insuffisance cardiaque, qui prennent des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA, et les patients âgés présentent le risque le plus élevé de cette réaction. L'arrêt du traitement permet généralement un retour à l'état initial.

En cas de déshydratation, il convient de veiller à un apport hydrique suffisant.

Effets hématologiques
L'ibuprofène, comme les autres AINS, peut interférer avec l'agrégation plaquettaire et il a été démontré qu'il prolongeait le temps de saignement chez les sujets normaux.
l'agrégation plaquettaire et il a été démontré qu'il prolongeait le temps de saignement chez les sujets normaux.

Méningite aseptique
De rares cas de méningite aseptique ont été observés chez des patients traités à l'ibuprofène. Bien que plus fréquente chez les patients atteints de lupus érythémateux aigu disséminé et de maladies apparentées du tissu conjonctif, cette affection a également été rapportée chez des patients ne souffrant d'aucune maladie chronique sous-jacente.

Patients âgés
Les effets indésirables dus aux AINS sont plus fréquents, principalement des hémorragies et des perforations gastro-intestinales, et peuvent être fatals (voir rubrique 4.2).

Quelques indications suggèrent que les substances inhibant la synthèse du cyclo-oxygénase/prostaglandine pourraient avoir un effet nocif sur la fertilité féminine à cause d'un effet sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.
Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous.

Jusqu'à présent, il ne peut être exclu que les AINS jouent un rôle dans l'aggravation de ces infections. Dès lors, l'utilisation de l'ibuprofène est à éviter en cas de varicelle.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires
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 oeuvre 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.

Une attention particulière est requise (entretien avec le médecin ou le pharmacien) avant de commencer le traitement pour les sujets présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, au vu des cas de rétention hydrosodée, d'hypertension et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par Ibuprofen EG. 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 idésirables cutanées sévères (SCAR, telle que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, 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'iburofène (voir ubrique 4.8)). la plupart de ces réasctions sont survenues au cours du premier mois de traitement.
En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, mla prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente
Ibuprofen EG 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 Ibuprofen EG est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. Toutefois, en cas de varicelle, il est conseillé d'éviter l'utilisation d'Ibuprofen EG, en raison d'une exacerbation possible des complications (voir ci-dessus). En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

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

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

Chez les patients utilisant l'ibuprofène en association avec les médicaments signalés ci-dessous, il faut considérer le suivi des paramètres cliniques et biologiques.

- AINS et acide acétylsalicylique :
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les salicylés, ne peuvent qu'exceptionnellement être associés : les avantages d'une telle association ne l'emportant pas sur les inconvénients. Les patients doivent être traités avec un seul de ces médicaments à doses optimales. L'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, n'est

généralement pas recommandée en raison du risque d'augmentation des effets indésirables (voir rubrique 4.4).
L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables. Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).- **Antihypertenseurs, bêtabloquants et diurétiques :**
Les AINS peuvent réduire l'effet des médicaments antihypertenseurs, tels que les inhibiteurs de l'ECA, les bêtabloquants et les diurétiques. Le risque de néphrotoxicité des AINS peut être accru par l'association avec des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA. L'administration simultanée d'inhibiteurs de l'ECA et de diurétiques d'épargne potassique peut augmenter le risque d'hyperkaliémie. Les patients doivent être encouragés à s'hydrater suffisamment. Il est possible que l'ibuprofène réduise l'action des hypotenseurs.
- **Lithium** : l'ibuprofène peut provoquer une augmentation de la concentration de lithium, l'utilisation concomitante est donc contre-indiquée. Si cela s'avère nécessaire, il convient de surveiller les taux sanguins de lithium et d'ajuster la posologie du lithium pendant et après l'association.
- **Méthotrexate** : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate, les AINS pouvant inhiber la sécrétion tubulaire du méthotrexate et réduire sa clairance.
- **Tacrolimus**. Le risque de néphrotoxicité est accru lorsque les deux médicaments sont utilisés simultanément.
- **Ciclosporine**. Il existe des preuves limitées d'une interaction possible pouvant entraîner un risque accru de néphrotoxicité.
- **Phénytoïne** : à forte dose, l'ibuprofène pourrait augmenter l'effet de la phénytoïne ; par conséquent, en cas d'utilisation concomitante, la dose de phénytoïne doit être ajustée.
- **Héparine et anticoagulants oraux** : il est conseillé de surveiller le taux de prothrombine, le temps de prothrombine (PTT) et l'INR lorsque des doses élevées (plus de 2400 mg) sont utilisées, en raison de l'effet antiagrégant de l'AINS, le risque d'hémorragie est accru.
- **Antibiotiques de type quinolone** : des données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques de type quinolone. Les patients prenant des AINS peuvent donc être exposés à un risque accru de convulsions.
- Les AINS peuvent potentialiser les effets **des sulfamides hypoglycémiants**. De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients sous sulfamides hypoglycémiants recevant de l'ibuprofène.
- **Colestyramine** : l'administration concomitante d'ibuprofène et de colestyramine peut réduire l'absorption de l'ibuprofène dans le tractus gastro-intestinal. Toutefois, la signification clinique de ce phénomène est inconnue.
- Les AINS peuvent accroître l'insuffisance cardiaque, diminuer la filtration glomérulaire et augmenter les concentrations sériques de **glucosides cardiotoniques**.
- **Corticostéroïdes** : risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale.
- **Aminoglycosides** : Les AINS peuvent réduire l'excrétion des aminoglycosides.
- **Extraits de plantes** : Le ginkgo biloba peut augmenter le risque de saignement associé aux AINS.
- **Mifépristone** : En théorie, il existe un risque de réduction de l'efficacité de la mifépristone, en raison des propriétés inhibitrices de la prostaglandine des AINS, y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique). Des preuves limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration de prostaglandines n'affecte pas indûment les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation cervicale ou la contractilité utérine, et ne réduit pas l'efficacité clinique de l'interruption de grossesse assistée par médicament.
- **Zidovudine** : Risque accru de toxicité hématologique en cas d'administration concomitante d'AINS et de zidovudine. Des données convaincantes suggèrent l'existence d'un risque accru d'hémarthrose et

d'hématome chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.
- **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 menée avec le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation d'environ 80 à 100 % de l'exposition à l'ibuprofène S(+) a été observée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9, en particulier lorsque de fortes doses d'ibuprofène sont administrées avec du voriconazole ou du fluconazole.
- **Alcool** : l'utilisation concomitante d'ibuprofène et d'alcool augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets négatifs sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données issues d'études épidémiologiques ont suscité des inquiétudes en raison d'un risque accru de fausse couche ou de malformation suite à l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

À partir de la 20e 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, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Dès lors, durant les 1er et 2e trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Dans le cas où l'ibuprofène est administré chez la femme souhaitant être enceinte ou au cours des 1er et 2e trimestres de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.
Une surveillance prénatale de l'oligoamnios 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 d'aménorrhée. Le traitement avec ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Durant le troisième 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);
De plus, à la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à:
- un risque d'allongement du temps de saignement, par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le 3e trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement:
L'ibuprofène et ses métabolites sont présents en faibles concentrations dans le lait maternel. À ce jour, aucun effet délétère n'a été observé sur le nourrisson. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire lors de traitements à court terme de la douleur et de la fièvre à la dose indiquée.
La sécurité après une utilisation prolongée n'a pas été démontrée. Si un traitement prolongé est prescrit, un sevrage précoce doit être envisagé.

Fertilité féminine

L'utilisation de l'ibuprofène peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez les femmes qui essaient de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à tomber enceintes, l'interruption du traitement par l'ibuprofène doit être envisagée.
Voir rubrique 4.4 en ce qui concerne la fertilité de la femme.

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

L'ibuprofène a un effet mineur sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Certains patients particulièrement sensibles peuvent ressentir des vertiges ou une légère somnolence. Le temps de réaction des patients peut être modifié. Il convient d'en tenir compte dans les situations nécessitant une grande vigilance, telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés à partir des études de pharmacovigilance avec l'ibuprofène sont similaires à ceux observés avec d'autres AINS. Les effets indésirables les plus fréquemment observées sont dyspepsie et diarrhée, il a été estimé qu'ils surviennent chez 10-30% des patients traités.
Les effets indésirables suivants pouvant être liés à l'utilisation d'ibuprofène sont présentés selon la convention de fréquence et les classes de système d'organe MedDRA. Les regroupements par fréquence sont répertoriés selon les conventions suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1.000, <1/100), rare (≥ 1/10.000, <1/1.000), très rare (<1/10.000) et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables[1]**
Infections et infestations	Peu fréquent	Rhinite
	Très rare	Méningite aseptique (voir rubrique 4.4)[2]
	Fréquence indéterminée	Cystite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Anémie aplastique, thrombocytopénie[3], neutropénie, agranulocytoses, anémie hémolytique, éosinophilie, pancytopénie[4], leucopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Très rare	Ernstige overgevoeligheidsreacties. Réaction anaphylactique Elles peuvent se manifester par : oedème du visage, gonflement de la langue, gonflement du larynx, dyspnée, palpitations, chute de la tension artérielle (anaphylaxie, angio-oedème ou choc sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Appétit diminué, retention d'eau
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, anxiété
	Rare	Dépression, état de confusion
	Fréquence indéterminée	Nervosité, labilité émotionnelle
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissements, céphalées
	Peu Fréquent	Paresthésies, somnolence
	Rare	Névrite optique
Affections oculaires	Peu fréquent	Perte de vision

	Rare	Neuropathie optique toxique
	Fréquence indéterminée	Sécheresse des yeux, amblyopie, vision trouble, scotome, modifications de perception des couleurs
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes
	Peu fréquent	Perte d'audition
	Fréquence indéterminée	Vertiges
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Palpitations, décompensation cardiaque congestive, syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Asthme, bronchospasme, dyspnée
	Fréquence indéterminée	Irritation de la gorge[8]
Affections gastrointestinales	Fréquent	Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulences, constipation, méléna, hématémèse, saignement gastrointestinal
	Peu fréquent	Gastrite, ulcération de la bouche, perforation gastro-intestinale, inflammations gastro-intestinales, ulcère gastroduodénal[5]
	Très rare	Pancréatite
	Fréquence indéterminée	Douleur épigastrique, sécheresse de la bouche, sensation de gonflement, duodénite, oesophagite, exacerbation de colite, maladie de Crohn, gene orale[8]
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale
	Très rare	Insuffisance hépatique
	Fréquence indéterminée	Nécrose hépatique, syndrome hépato-rénal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Prurit, urticaire, purpura, angiooedème (oedème de Quincke)
	Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell))
	Fréquence indéterminée	Rash maculopapulaire, alopécie. Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction de

		photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale
	Fréquence indéterminée	Néphrite tubulointerstitielle, syndrome néphrotipque, insuffisance rénale aiguë[6], nécrose rénale papillaire, glomérulonéphrite, hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatique
	Rare	Oedème
Investigations	Fréquence indéterminée	Sang occulte[7], tests hépatiques anormaux, clairance rénale de créatine diminuée, polyurie, azotémie

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

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:
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

4.9 Surdosage

Chez les enfants, des doses d'ibuprofène supérieures à 400 mg/kg peuvent provoquer de graves symptômes de toxicité. Un risque d'effets toxiques ne doit pas être exclu à des doses supérieures à 100 mg/kg. Chez les adultes, l'effet dose-réponse est moins évident. Les symptômes associés à un surdosage peuvent apparaître à partir de 100 mg/kg. Des doses supérieures à 400 mg/kg peuvent entraîner une intoxication grave.

Symptômes
La plupart des patients qui ont pris des quantités cliniquement significatives d'AINS n'éprouveront que des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques ou, dans de rares cas, des diarrhées. Des acouphènes, des maux de tête et des hémorragies gastro-intestinales sont également possibles. Dans les cas d'intoxication plus graves, la toxicité est observée au niveau du système nerveux central, se manifestant par une somnolence, parfois une agitation et une désorientation ou un coma. Parfois, les patients développent des convulsions. Une hypoglycémie intracellulaire est possible même si la glycémie plasmatique est normale. En cas de toxicité métabolique grave, une acidose peut survenir et le temps de prothrombine/INR peut être prolongé, probablement en raison d'une interférence avec l'action des facteurs de coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

Traitement
Le traitement doit être symptomatique et de soutien et inclure le maintien d'une voie respiratoire libre et la surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à ce qu'ils soient stables.

Il n'existe pas d'antidote. Envisager l'administration orale de charbon actif dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique. Si elles sont fréquentes ou prolongées, les convulsions

doivent être traitées avec du diazépam ou du lorazépam, des benzodiazépines, des barbituriques et du dextrose par voie intraveineuse. Administrer des bronchodilatateurs contre l'asthme.

L'ibuprofène se liant fortement aux protéines plasmatiques, les techniques telles que l'hémoperfusion, l'hémodialyse ou l'hémofiltration n'apportent aucune valeur ajoutée au traitement de l'intoxication.

Une utilisation prolongée à des doses supérieures à celles recommandées ou un surdosage peuvent entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivés de l'acide propionique Code ATC: M01AE01

L'ibuprofène contient des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. La posologie analgésique est de 200 à 400 mg par prise avec un maximum de 1, 2 g par jour. L'effet anti-inflammatoire ne se manifeste qu'à des doses supérieures aux doses analgésiques/antipyrétiques.
Il s'agit d'une substance faisant partie de la classe des dérivés de l'acide propionique.
L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant montré son efficacité dans les modèles animaux usuels à travers l'inhibition de la synthèse prostaglandine (cyclo-oxygénase). Grâce à ce mécanisme, l'ibuprofène atténue la douleur d'une inflammation, les gonflements et la fièvre. De plus, l'ibuprofène a un effet inhibiteur réversible sur l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène a été étudié en cas de douleur dentaire postopératoire, de mal de gorge et lors de crampes abdominales en cas de dysménorrhée primaire. Ces modèles standardisés sont communément acceptés pour l'évaluation des analgésiques en cas de douleur légère ou modérée aiguë. Ces études ont montré qu'une posologie de 200 à 400 mg d'ibuprofène est efficace contre la douleur aiguë. De plus, l'ibuprofène est actif chez les patients souffrant de douleurs et de fièvre suite à une grippe et un rhume et en cas de céphalées, de douleurs musculaires ou de contusions et de douleurs de dos.
Ibuprofen EG est en général bien supporté.

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

<u>Linéarité/non-linéarité</u>
L'ibuprofène présente une pharmacocinétique linéaire aux doses thérapeutiques, qui n'est pas modifiée de façon significative chez l'enfant, l'adulte ou le sujet âgé.

<u>Absorption</u>
La biodisponibilité n'est pas influencée par la prise d'ibuprofène en association avec de la nourriture. En cas de prise après le repas, les pics plasmatiques sont moins élevés et atteints moins rapidement, ce qui n'affecte cependant pas la quantité totalement résorbée du médicament.

L'ibuprofène est rapidement résorbé de manière à ce que les pics plasmatiques soient atteints après environ 1,5 heure.

Biotransformation
L'ibuprofène se lie pour 99% aux protéines plasmatiques, ce qui, étant donné son site de liaison, n'affecte cependant pas les interactions. Le temps de demi-vie du médicament est de 2 heures.
De façon identique, la concentration plasmatique augmente proportionnellement avec la quantité absorbée du médicament. Le plateau de concentration synovial est obtenu 2 heures après la prise, dure 5 à 6 heures et après 12 heures, il est plus élevé que la concentration plasmatique.
La concentration synoviale maximale s'élève à environ un tiers de la concentration sérique maximale.
L'ibuprofène est principalement transformé dans le foie en un dérivé hydroxylé et carboxylé inactif.

Elimination
L'excrétion rapide de l'ibuprofène se déroule principalement (plus de 90%) par les urines et est quasiment complète dans les 24 heures, de manière à ce qu'aucune accumulation n'ait lieu. Cette excrétion se passe pour 10% sous forme inchangée et pour 90% sous forme de deux métabolites inactifs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité au cours des expériences sur les animaux, des lésions et ulcérations au niveau du tractus gastro-intestinal ont été démontrées. L'ibuprofène n'a montré aucun effet mutagène potentiel et n'était pas carcinogène chez le rat et la souris. Des études expérimentales ont révélé que l'ibuprofène passe bien le placenta, mais qu'il ne montre aucun effet tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Carboxyméthylamidon sodique
Silice colloïdale
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

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

Emballages de 20, 30 ou 50 comprimés enrobés sous plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tous les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être détruits conformément aux réglementations locales.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE191046

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

Date de première autorisation: 09/03/1998
Date de dernier renouvellement: 18/07/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2025