



**INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR.S.A.**



*Ibuprofen VIR 600mg film-coated tablets/comprimés pelliculés*

## **1- 8 Le résumé des caractéristiques du produit**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DU PRODUIT**

### **IBUPROFEN VIR 600 MG film-coated tablets/ comprimés pelliculés.**

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

IBUPROFEN VIR 600 MG film-coated tablets/ comprimés pelliculés.

#### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

##### **2.1. Composition qualitative et quantitative**

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'ibuprofène.

##### **2.1.1 Excipients avec des effets connus**

Chaque comprimé pelliculé contient 45mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé. Les comprimés pelliculés sont blancs, de forme ovale et biconvexes.

#### **4. DONNEES CLINIQUES**

##### **4.1. Indications thérapeutiques**

- Traitement symptomatique des états fébriles.
- Traitement des affections douloureuses d'intensité légère à modérée, la migraine incluse.
- Traitement symptomatique de l'arthrite (l'arthrite rhumatoïde juvénile incluse), l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante et de l'inflammation non rhumatoïde.
- Traitement symptomatique de la dysménorrhée primaire.

##### **4.2. Posologie et mode d'administration**

###### **Posologie**

Prendre toujours la dose la plus faible qui soit effective pendant la durée du traitement.

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

*Chez les adultes.*

La posologie doit se conformer à la sévérité du trouble du patient.

En général la dose quotidienne recommandée est de 1200 mg d'ibuprofène répartis en 3 ou 4 prises.

En cas de traitement chronique, la dose doit se conformer à la dose de maintenance minimale qui permet le contrôle adéquat des symptômes.

*Arthrite rhumatoïde*

Pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde on peut avoir besoin de doses plus grandes, en tout cas il est recommandable de ne pas dépasser la dose maximale quotidienne de 2400mg d'ibuprofène.

*Processus inflammatoires*

La dose quotidienne recommandée est 1200-1800mg d'ibuprofène, pris en plusieurs doses. La dose de maintenance est 800-1200mg. La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser les 2400mg.

*Affections douloureuses légères et/ou fébriles*

La dose recommandée est 800-1600mg prises en plusieurs doses en fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse au traitement.

*Dysménorrhée primaire*

La dose recommandée est 400mg d'ibuprofène jusqu'au soulagement de la douleur. La dose quotidienne maximale est 1200mg.

*Population pédiatrique*

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 14 ans, étant donné que chez ces patients la dose d'ibuprofène du comprimé n'est pas adéquate.

*Arthrite rhumatoïde juvénile*

On peut administrer jusqu'à 40mg/kg de masse corporelle par jour en doses divisées.

*Sujets âgés*

Chez les patients âgés la pharmacocinétique de l'ibuprofène ne s'altère pas, la posologie ne devrait donc pas être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant, de la même manière qu'avec d'autres AINS, des précautions sont à prendre avec ces patients que, d'habitude sont plus sensibles aux effets indésirables et plus enclins aux altérations de la fonction rénale, la cardiovasculaire ou l'hépatique ainsi qu'à recevoir une médication concomitante. Il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible possible chez ces patients. On ne pourra augmenter la dose jusqu'à la dose recommandée pour la population générale qu'après avoir vérifié la tolérance au médicament.

### *Insuffisance rénale*

Des précautions sont à prendre avec ces patients. En cas d'insuffisance rénale légère on doit réduire la dose initiale. En cas d'insuffisance rénale grave, l'ibuprofène ne doit pas s'utiliser (voir rubrique 4.3.)

### *Insuffisance hépatique*

Des précautions sont à prendre avec l'utilisation des AINS chez ces patients, bien qu'on n'ait pas reporté de différences dans le profil pharmacocinétique des patients avec de l'insuffisance hépatique. On doit réduire la dose initiale En cas d'insuffisance hépatique légère. L'ibuprofène ne doit pas être utilisé En cas d'insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3.)

### Forme d'administration

Voie orale.

Avaler le comprimé de préférence au cours /ou après les repas surtout en cas d'avoir eu des troubles gastriques.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la matière première ou aux excipients inclus dans la rubrique 6.1.
- Chez les patients qui après avoir pris de l'ibuprofène ou d'autres substances similaires (par ex. ASA, ou autres AINS) ont expérimenté : crises d'asthme aiguë, urticaire, œdèmes angio-neurotiques ou autres réactions de type allergique.
- Hémorragie gastro-intestinale
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un traitement par AINS préalable. Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes différents, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- Maladie inflammatoire intestinale.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV)
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Patients souffrant de diathèse hémorragique ou d'autres troubles de la coagulation.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Risques gastro-intestinaux

Hémorragies gastro-intestinales, ulcères et perforations : Pendant le traitement avec les AINS, groupe auquel appartient l'ibuprofène, des hémorragies gastrointestinales, des ulcères et des perforations ont été rapportés. Les ulcères et les perforations peuvent être

fatals et ils peuvent apparaître à n'importe quel moment, avec ou sans symptômes préalables d'alerte et avec ou sans événements gastrointestinaux sévères préalables. Chez les patients ayant des antécédents des ulcères et de perforations, notamment avec ceux qui ont des ulcères graves avec une hémorragie ou une perforation, le risque d'hémorragie gastrointestinale augmente avec des doses croissantes d'AINS (voir rubrique 4.3.). Le risque d'hémorragie gastrointestinale augmente aussi chez les patients âgés. Les patients âgés doivent commencer le traitement avec des doses faibles. Il est recommandé de prescrire à ces patients le traitement concomitant avec des agents de protection (par ex. le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons). Chez les patients précisant de doses faibles d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments qui puissent augmenter le risque de troubles gastrointestinaux, il faudra aussi tenir compte dudit traitement concomitant (voir rubrique 4.5)

Pendant le traitement et en particulier pendant les étapes initiales, il faut avertir les patients qui ont des antécédents de toxicité gastrointestinale, notamment les patients âgés, qui doivent le communiquer immédiatement au médecin par rapport à n'importe quel symptôme abdominal peu fréquent (notamment des saignements de l'appareil digestif).

Il faut recommander une spéciale précaution aux patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcère ou de saignement gastro-intestinal, du type des anticoagulants oraux dicumariniques, ou les médicaments antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5.). De même, une certaine précaution face à l'administration concomitante de corticoïdes oraux et d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), sera nécessaire.

En cas d'une hémorragie gastro-intestinale, il faudra arrêter immédiatement le traitement avec l'ibuprofène (voir rubrique 4.3)

Chez les patients souffrant de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn il est nécessaire d'administrer les AINS avec précaution, étant donné qu'ils peuvent exacerber lesdites pathologies (voir rubrique 4.8).

#### Risques cardiovasculaires et vasculaires cérébraux

Il faut faire très attention chez les patients qui ont des antécédents d'une hypertension et/ou d'une insuffisance cardiaque, étant donné que des cas de rétention hydrique et d'œdèmes dans de traitements en association avec des AINS ont été rapportés.

Des études cliniques suggèrent que l'usage de l'ibuprofène, notamment en doses élevées (2400mg par jour) peuvent augmenter un peu le risque de thrombus artériels (par ex. l'infarctus du myocarde ou l'ictus). En général, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène en doses basses (par ex.  $\leq 1200$  mg par jour) soit associé à une augmentation du risque de souffrir un thrombus artériel.

Les patients souffrant d'hypertension artérielle non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (II-III NYHA), de cardiopathies ischémiques, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités avec l'ibuprofène qu'après une évaluation détaillée, et en tout cas on doit éviter les doses élevées (2400 mg/jour).

Avant de commencer un traitement à long terme avec l'ibuprofène chez les patients qui risquent d'avoir des accidents cardiovasculaires (par ex : hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabaquisme), il faut aussi faire une évaluation détaillée, notamment s'il faut utiliser des doses élevées (2400 mg/jour),

#### Risque de réactions cutanées graves

Concernant l'usage des AINS, des réactions cutanées graves, même mortelles, ont été très rarement rapportées, la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique y compris (voir rubrique 4.8). Il est possible que le risque de souffrir ces pathologies soit plus élevé au début du traitement, dans la plupart des cas ces effets indésirables ont eu lieu dans le premier mois du traitement. Il faut interrompre le traitement avec l'ibuprofène immédiatement après les premiers symptômes d'érythèmes cutanés, de lésions dans les muqueuses ou d'autres signes d'hypersensibilité.

Exceptionnellement la varicelle peut être l'origine des infections cutanées graves et des problèmes dans le tissu mou. Il n'est pas possible d'écarter le rôle des AINS dans l'aggravation de ces infections. C'est pour cela que l'administration de l'ibuprofène chez les patients souffrant de varicelle devra être évitée.

#### Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients qui ont souffert des maladies hépatiques ou rénales notamment pendant le traitement concomitant avec des diurétiques, l'ibuprofène doit être utilisé avec précaution, étant donné qu'il faut tenir compte que l'inhibition des prostaglandines peut produire la rétention de liquides et la détérioration de la fonction rénale. En cas d'être administré chez ces patients, il faut utiliser la dose plus légère possible et surveiller la fonction rénale.

Il faut assurer l'ingestion suffisante de liquide en cas de déshydratation. Il faut avoir notamment une précaution chez les enfants souffrant de déshydratation grave, par ex. causée par une diarrhée, étant donné que la déshydratation peut devenir une insuffisance rénale.

En général, l'usage habituel d'analgésiques, notamment la combinaison concomitante de différentes substances analgésiques, peut produire des lésions rénales durables avec le risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique). Les patients âgés ainsi que ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, du dysfonctionnement hépatique ou les patients traités avec diurétiques ou avec de la IECA, risquent de souffrir cette réaction. Au moment d'interrompre le traitement avec AINS on retourne à état précédent.

Comme avec d'autres AINS, l'ibuprofène peut provoquer une augmentation légère de certains paramètres de la fonction hépatique, ainsi qu'une augmentation importante des transaminases. En cas d'une augmentation importante de ces paramètres on doit interrompre le traitement (voir rubriques 4.2. et 4.3)

#### Chez les enfants

Les adolescents déshydratés risquent de souffrir une insuffisance rénale.

### Chez les personnes âgées

Les personnes âgées ont une plus grande possibilité de souffrir des réactions indésirables aux AINS, notamment des hémorragies, des perforations gastrointestinales, qui peuvent devenir mortelles (voir rubrique 4.2).

### Autres avertissements

Comme avec d'autres AINS, on peut produire des réactions allergiques, telles que des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sans une exposition préalable au médicament. Il faut interrompre le traitement aux premiers signes d'hypersensibilité après l'administration d'ibuprofène et faire un traitement symptomatique.

Les AINS peuvent masquer les symptômes des infections.

Il faut être aussi prudent avec les patients souffrant d'asthme bronchique, étant donné que les AINS peuvent provoquer un bronchospasme chez ces patients (voir rubrique 4.3.)

Il faut éviter l'administration concomitante de l'ibuprofène avec d'autres AINS, les inhibiteurs sélectifs de l'enzyme cyclo-oxygénase-2 (COX 2) inclus. Il est possible de réduire les effets indésirables en utilisant une dose légère efficace pendant le plus bref délai pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2.).

Avec l'utilisation de l'ibuprofène quelques cas de méningite aseptique ont été rapportés, bien que cet effet soit plus probable chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé et d'autres maladies du collagène. Une spéciale précaution chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé ainsi que ceux souffrant du syndrome de Sharp est recommandée. (Voir rubrique 4.8.).

Comme avec d'autres AINS, l'ibuprofène peut inhiber de façon réversible l'agrégation et la fonction plaquettaire et prolonger la durée d'une hémorragie. Lors de l'administration de l'ibuprofène avec de anticoagulants oraux, une précaution est recommandée.

Chez les patients traités avec l'ibuprofène à long terme, il faut contrôler la fonction rénale, la fonction hépatique, la fonction hématologique et les composants hématiques.

Chez les patients soumis à une chirurgie majeure il est nécessaire un contrôle médical avec l'administration de l'ibuprofène.

Il est possible de réduire les effets indésirables en utilisant une dose légère efficace pendant le plus bref délai.

Des maux de tête peuvent apparaître pendant le traitement à long terme avec des doses élevées d'analgésiques. Ils ne doivent jamais être traités en montant la dose.

Chez les patients ayant de la porphyrie aiguë intermittente l'ibuprofène ne doit être utilisé qu'après d'avoir mesuré rigoureusement le bénéfice/risque.

#### Interférences avec des tests analytiques

- Durée d'une hémorragie (elle peut se prolonger pendant une semaine après avoir conclu le traitement).
- Concentration de glucose dans le sang (elle peut diminuer).
- Clairance de la créatinine (elle peut diminuer)
- Hématocrite ou hémoglobine (elle peut diminuer)
- Concentrations de nitrogène uréique dans la sang et concentrations sériques de créatine et potassium (ils peuvent augmenter).
- Avec le test de la fonction hépatique ; augmentation des transaminases.

#### Avertissement concernant les excipients.

Les patients ayant de l'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou avec des problèmes d'absorption du glucose ou du galactose, ne doivent jamais prendre ce médicament.

#### **4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'usage concomitant des AINS avec d'autres médicaments qui augmentent le risque de souffrir une ulcération gastro-intestinale, une hémorragie gastro-intestinale ou une insuffisance rénale, doit toujours se faire avec précaution.

Des interactions avec les médicaments suivants ont été rapportées :

- Acide acétylsalicylique ou autres antiinflammatoires/analgésiques : Il augmente le risque d'ulcères gastro-intestinaux et d'hémorragies.
- Antihypertensifs (bêtabloquantes, inhibiteurs de la ECA et antagonistes de l'angiotensine II) et diurétiques : Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertensifs. Chez les patients ayant la fonction rénale diminuée (par ex. patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'un inhibiteur de la ECA ou des antagonistes de l'angiotensine II et les agents inhibiteurs de la cyclooxygénase peuvent augmenter la détérioration de la fonction rénale, une insuffisance rénale aiguë réversible incluse. La combinaison doit donc s'administrer avec précaution, notamment chez les patients âgés. Les patients doivent être dûment hydratés et il faut considérer la surveillance de la fonction rénale au début du traitement concomitant et d'une façon périodique après. Le risque d'effets rénaux tel que l'hyperkaliémie, peut augmenter. L'administration concomitante de l'ibuprofène avec des diurétiques épargneurs de potassium, peut provoquer de l'hyperkaliémie.
- Anticoagulants : Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants du type des dicumariniques (voir rubrique 4.4)
- Antiagrégants plaquettaires augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) Les AINS ne doivent pas se combiner avec de la ticlopidine dû au risque de souffrir un effet addictif sur l'inhibition de la fonction plaquettaire.
- Acide Acétylsalicylique ; En général l'administration concomitante de l'ibuprofène et l'Acide Acétylsalicylique n'est pas recommandée dû à la possible augmentation des effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber d'une façon compétitive l'effet de doses faibles de l'Acide Acétylsalicylique concernant l'agrégation plaquettaire lors de leur administration concomitante. On ne peut pas exclure la possibilité d'une réduction

des effets cardioprotecteurs de l'Acide Acétylsalicylique à doses faibles lors de l'utilisation habituelle de l'ibuprofène. Il est jugé probable qu'il n'existe pas d'effet relevant dû à l'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (voir rubrique 5.1)

- Corticoïdes : Ils peuvent aussi augmenter le risque d'ulcère ou de saignements de l'appareil digestif (voir rubrique 4.4)
- Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) : Ils peuvent aussi augmenter le risque de saignements de l'appareil digestif (voir rubrique 4.4)
- Méthotrexate pris à doses de 15mg/semaine ou supérieures : La prise de méthotrexate et AINS dans un délai de 24 heures peut causer une augmentation du niveau plasmatique de méthotrexate (apparemment sa clairance rénale peut se réduire par les effets des AINS) avec le risque de souffrir une toxicité par méthotrexate. C'est pour cela qu'on devra éviter l'emploi de l'ibuprofène chez les patients traités avec méthotrexate à doses élevées.
- Méthotrexate pris à doses inférieures à 15mg/semaine : L'ibuprofène augmente les niveaux de méthotrexate. Lors de son emploi combiné avec le méthotrexate à des doses faibles, il faudra surveiller les niveaux hépatiques des patients, surtout pendant les premières semaines de l'administration simultanée. De même, il faudra augmenter la surveillance en cas de détérioration de la fonction rénale bien qu'il soit minimum et chez les patients âgés, ainsi que surveiller la fonction rénale pour prévenir une diminution potentielle de la clairance du méthotrexate.
- Hydantoïnes et sulfamides : Les effets toxiques de ces substances peuvent augmenter. Pendant le traitement simultané avec l'ibuprofène, les niveaux plasmatiques de la phénytoïne peuvent augmenter.
- Digoxine, phénytoïne et lithium : L'administration concomitante de la digoxine, de la phénytoïne et du lithium, peuvent augmenter les niveaux sériques de ces médicaments dans le sang et leur toxicité, bien que la vérification régulière des niveaux sériques de la phénytoïne et du lithium n'est pas nécessaire pour les traitements de moins de 3 jours.
- Mifépristone : Les AINS ne doivent pas s'administrer pendant les 8-12 jours après l'administration de la mifépristone, étant donné que les AINS peuvent réduire son effet.
- Glucosides cardiotoniques (digoxine) : Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le débit de filtration glomérulaire et augmenter les niveaux des glucosides cardiotoniques.
- Pentoxifylline : Chez les patients traités avec l'ibuprofène combiné avec la pentoxifylline, le risque d'hémorragie peut augmenter. Il est donc recommandé de surveiller le temps de saignement.
- Probenécide et sulfinpyrazone : Ces médicaments peuvent retarder l'excrétion de l'ibuprofène.
- Antibiotiques quinolones : Les données sur animaux montrent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions liés aux antibiotiques quinolones. Les patients qui prennent des AINS et quinolones risquent de développer des convulsions.
- Thiazides, substances liées aux thiazides, diurétiques du asa et diurétiques d'épargne potassique : Les AINS peuvent contrebalancer l'effets diurétiques de ces médicaments. L'emploi simultané des AINS et des diurétiques, peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité à cause d'une réduction du flux sanguin rénal. Comme avec d'autres AINS, le traitement concomitant avec des diurétiques

d'épargne potassique peut être lié à une augmentation des niveaux de potassium, ce qui veut dire qu'il faut les niveaux plasmatiques de cet ion.

- Sulfonylurées : Les recherches cliniques ont démontré des interactions entre les AINS et les antidiabétiques (Sulfonylurées). Bien que les interactions entre l'ibuprofène et les sulfonylurées ne soit pas encore décrites jusqu'à présent, il est recommandé de vérifier les niveaux du glucose dans le sang comme mesure de précaution après la prise concomitante.
- Ciclosporine : Il y a des signes d'une possible interaction qui implique une augmentation du risque de toxicité rénale.
- Tacrolimus : L'administration concomitante avec l'ibuprofène augmente le risque de toxicité rénal.
- Antihypertensifs (les inhibiteurs de la ECA ou les bêtabloquantes inclus) : Les AINS peuvent réduire l'efficacité des antihypertensifs. L'administration concomitante des AINS et inhibiteurs de la ECA peut se lier au risque d'insuffisance rénale aiguë.
- Thrombolytiques : Ils peuvent augmenter le risque d'hémorragie.
- Zidovudine : Il y a des signes d'une augmentation du risque de toxicité hématologique à cause de la prise conjointe des AINS et de la zidovudine. Chez les patients hémophiliques VIH (+) traités avec zidovudine et ibuprofène, le risque d'hémarthroses et d'hématomes est plus grand.
- Aminoglycosides : Les AINS peuvent diminuer l'excrétion des aminoglycosides.
- Inhibiteurs du CYP2C9 : L'administration concomitante de l'ibuprofène avec les Inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Dans une étude faite avec le voriconazole et le fluconazole (Inhibiteurs du CYP2C9) on a pu constater une augmentation de l'exposition à S(+)-ibuprofène de 80 à 100%. On doit donc considérer une réduction de la dose de l'ibuprofène lors de son administration concomitante avec un puissant inhibiteur du CYP2C9, notamment si on utilise des doses élevées d'ibuprofène autant avec le voriconazole qu'avec le fluconazole.
- Extraits végétaux : Ginkgo biloba peut incrémenter le risque d'hémorragie avec les AINS.
- Aliments : L'administration de l'ibuprofène avec les aliments, retarde son absorption. (Voir rubrique 5.2.)

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### 4.6.1 Grossesse

#### *Premier et deuxième trimestre de la gestation*

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peut affecter négativement la gestation et/ou le développement du fœtus/embryon. Des données provenant d'études épidémiologiques, suggèrent une augmentation du risque d'avortement, de malformations cardiaques et de laparoschisis, après la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines dans les premières étapes de la gestation. Le risque de malformations cardiaques a augmenté de 1% jusqu'à 1,5% environ. Il semble que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Des études sur animaux ont montré la toxicité reproductive (voir rubrique 5.3)

Pendant les deux premiers trimestres de la gestation on ne doit pas prendre l'ibuprofène sauf s'il est tout à fait nécessaire. Les femmes qui essaient de tomber enceinte, doivent réduire au minimum la dose et la durée du traitement avec l'ibuprofène.

#### *Troisième trimestre de la gestation.*

Pendant le troisième trimestre de la gestation, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

Les fœtus à :

- Toxicité cardio-vasculaire (avec de la fermeture prématurée du *ductus arteriosus* et d'hypertension pulmonaire)
- Dysfonction rénale, que peut devenir une insuffisance rénale avec un manque du liquide amniotique)

La mère et le nouveau-né à la fin de la grossesse.

- Possible prolongation de la période de l'hémorragie dû à un effet antiagrégant qui peut arriver même à de faibles doses.
- Inhibition des contractions utérines, que peut provoquer un retard ou une prolongation de l'accouchement (avec une plus grande tendance du saignement de la mère et de l'enfant)

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse. (Voir rubrique 4.3)

#### 4.6.2 Allaitement

Bien que les concentrations de l'ibuprofène dans le lait maternel soit très minimale et qu'effets indésirables sur le nourrisson ne se présentent pas, l'utilisation de l'ibuprofène pendant la période d'allaitement n'est pas recommandée, dû au risque potentiel de causer une inhibition de la synthèse des prostaglandines au nouveau-né.

#### 4.6.3 Fertilité

L'ibuprofène peut altérer la fertilité de la femme et il n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient tomber enceinte. Les femmes qui ont des difficultés pour tomber enceinte ou qui sont soumises à un traitement de fertilité ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les patients souffrant de vertige, de troubles de la vue ou de troubles du système nerveux central, ne doivent jamais conduire de véhicules et/ou utiliser des machines pendant le traitement avec l'ibuprofène.

En cas d'une seule prise ou de son administration pendant un période court, il ne faut pas prendre de précautions spéciales.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois mortelles, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, mélæna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

#### Liste d'effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'ibuprofène sont présentés par type d'organe ou système et fréquence selon la classification suivante : 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 ( $<1/10.000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

##### *Infections*

Très rares : Exacerbation des inflammations liées à l'infection. (par ex. le développement de la fasciite nécrosante), coïncidant avec l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens\*.

Note : Si pendant le traitement avec l'ibuprofène des signes d'infection apparaissent, il est recommandé d'aller chez médecin immédiatement.

##### *Troubles gastro-intestinaux*

Fréquents : Troubles gastro-intestinaux comme pyrosis, douleur abdominale, nausées vomissements, flatulences, diarrhée, constipation, et petites hémorragies gastro-intestinales qui peuvent exceptionnellement provoquer une anémie.

Peu fréquents : Ulcères gastro-intestinaux potentiellement avec hémorragie et perforation, stomatite ulcéreuse, exacerbation de la colite et maladie de Crohn (voir rubrique « avertissements et précautions particulières d'emploi », gastrites.

Très rares : Oesophagite, pancréatite, sténose intestinale.

##### *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané.*

Fréquents : éruption cutanée.

Peu fréquents : urticaire, prurit, purpura (même purpura allergique)

Très rares : réactions d'ampoules le syndrome de Stevens-Johnson inclus et le syndrome de Lyell, infections sévères de la peau et complications dans le tissu mou pendant la varicelle.

#### *Troubles du système immunologique*

Peu fréquents : hypersensibilité avec des éruptions cutanées et prurit, ainsi que crises d'asthme (probablement avec une diminution de la tension artérielle).

Très rares : réactions graves d'hypersensibilité, elles peuvent être caractérisées par le gonflement du visage, de la langue, et du larynx avec un bronchospasme, une dyspnée, une tachycardie et une hypotension qui peut inclure une crise potentiellement fatale.

Note.- Si ces symptômes apparaissent, même avec la première utilisation du médicament, l'assistance médicale est immédiatement nécessaire.

#### *Troubles du système nerveux.*

Fréquents : fatigue, somnolence, céphalée, vertige.

Peu fréquents : céphalée, vertige, insomnie, excitation, irritabilité.

Rares : paresthésie

Très rares : méningite aseptique, dans la plupart de cas rapportés de méningite aseptique liés à un traitement avec l'ibuprofène, le patient avait une forme de maladie auto-immune (tel que lupus érythémateux disséminé, ou d'autres maladies du collagène), ce qui suppose un facteur de risque. Les symptômes de la méningite aseptique rapportés ont été la raideur de la nuque, le mal de tête, les nausées, les vomissements, la fièvre ou la désorientation.

#### *Troubles psychiatriques*

Peu fréquents : insomnie, anxiété, inquiétude

Rares : réaction psychotique, inquiétude, irritabilité, dépression, confusion ou désorientation.

#### *Affections de l'oreille et du labyrinthe.*

Fréquents : vertige.

Peu fréquents : acouphène

Rares : troubles auditifs

#### *Troubles oculaires*

Peu fréquents : Perturbations visuelles

Rares : amblyopie toxique réversible

#### *Troubles du sang et du système lymphatique*

Très rares : Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopenie, agranulocytoses). Les premiers symptômes peuvent être la fièvre, le mal de gorge, les ulcères superficiels dans la bouche, les symptômes pseudo-grippaux, fatigue extrême, hémorragie nasale et cutanée.

#### *Troubles cardiaques*

Très rares : palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

Des études cliniques suggèrent que l'usage de l'ibuprofène, notamment à doses élevées (2400mg/jour) peut être associé à une augmentation du risque de thrombose artérielle (par ex. infarctus du myocarde ou ictus) (voir rubrique 4.4.)

#### *Troubles vasculaires*

Très rares : Hypertension artérielle.

#### *Troubles du rein et du système urinaire*

Très rares : œdème (signes de souffrir une maladie du rein qui parfois peut inclure une insuffisance rénale). Lésions du tissu rénal (nécrose papillaire) augmentation de la concentration de l'acide urique sérique.

Sur la base de l'expérience générale avec les AINS, on ne peut pas exclure certains cas d'une néphrite interstitielle, ou d'une insuffisance rénale.

#### *Troubles hépatobiliaires*

Rares : Lésion hépatique, anomalies de la fonction hépatique et de la jaunisse.

#### *Troubles en général*

Rarement on peut aggraver les inflammations liées aux infections.

#### **Notification de soupçons d'effets indésirables.**

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 la santé sont invités à signaler les effets indésirables présumés.

#### **4.9. Surdosage**

La plupart de cas de surdose ont été asymptomatiques. Il y a un risque de présenter des symptômes à partir de doses supérieures à 80-100mg/kg d'ibuprofène.

Les symptômes pour surdose apparaissent d'habitude dans un délai de 4 heures.

Les symptômes pour surdose peuvent inclure le mal de ventre, les nausées et les vomissements, ainsi que des troubles du système nerveux central, tels que les céphalées, les vertiges, et l'étourdissement. À part une descente de la pression artérielle, on peut observer des troubles du fonctionnement des reins et une perte de conscience. Rarement des cas de nystagmus, de l'acidose métabolique, de l'hypothermie, des altérations de la fonction rénale, de l'hémorragie gastrointestinale, du coma, de l'apnée et de la dépression du SNC et du système respiratoire ont été rapportés. Des cas de toxicité cardiovasculaire, incluant l'hypotension, la bradycardie et la tachycardie ont été rapportés.

Dans de cas importants de surdose, une insuffisance rénale et une lésion hépatique peuvent apparaître.

##### Mesures thérapeutiques en cas de surdose

Le traitement est symptomatique et il n'existe pas d'antidote spécifique. Pour des quantités asymptomatiques (moins de 50mg/kg d'ibuprofène) on peut administrer de l'eau pour réduire les nuisances gastrointestinales. En cas d'ingestion de grandes quantités, on devra administrer au patient du charbon actif. On ne doit provoquer le vomissement que pendant les 60 minutes après l'ingestion. De sorte qu'on ne doit jamais faire un lavage gastrique, sauf si le patient a pris une quantité d'ibuprofène qui puisse devenir fatale et pendant les 60 minutes après la prise. L'efficacité de mesures telles que la diurèse forcée, l'hémodialyse, ou l'hémoperfusion, ne sont pas probants, étant donné que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques.

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

#### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

##### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmaco-thérapeutique : Anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS), code ATC : M01AE01 – ibuprofène.

L'ibuprofène est un médicament non stéroïdien dérivé de l'acide propionique avec des propriétés antiinflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

Son mécanisme de fonctionnement peut être dû à l'inhibition des prostaglandines. Les prostaglandines ont un rôle très important dans le développement de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut faire une inhibition compétitive de l'effet de l'acide acétylsalicylique à doses faibles par rapport à l'agrégation plaquettaire lors de son administration concomitante. Quelques études pharmacodynamiques démontrent que la prise de l'ibuprofène 400mg dans les 8 heures antérieures ou dans les 30 minutes ultérieures à la prise de l'acide acétylsalicylique (81mg) à la libération immédiate a fait descendre l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire. Bien que les études ne soient pas concluantes, on ne peut pas exclure que l'ibuprofène utilisé de façon habituelle et à long terme puisse causer une inhibition de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique, ce qui n'est pas le cas avec une utilisation occasionnelle de l'ibuprofène. (Voir rubrique 4.5)

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'action pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéale.

### 5.2.1 Absorption

80% de l'absorption de l'ibuprofène prise par voie orale est rapide et elle a lieu dans le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1-2 heures après l'administration.

### 5.2.2 Distribution

Le volume apparent de la distribution de l'ibuprofène après son administration est entre 0.1 et 0.2L/kg. Il se lie fortement aux protéines plasmatiques (99%)

### 5.2.3. Métabolisme ou Biotransformation

L'ibuprofène est métabolisé dans le foie par l'hydroxylation et la carboxylation du groupe isobutyle. Ses métabolites n'ont pas d'activité pharmacologique.

### 5.2.4 Elimination

L'élimination de l'ibuprofène a lieu dans les reins dans un délai de 24 heures. 10% est éliminé sans altération et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugés.

L'administration de l'ibuprofène avec des aliments retarde le Tmax (entre  $\pm 2$  h à jeun à  $\pm 3$  h après la prise des aliments), bien que ceci n'ait pas d'effets sur l'absorption du médicament.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'ibuprofène n'a pas eu d'effets tératogéniques chez les différents animaux. De même, les études sur la mutagénèse ainsi que celles sur les carcinogénèses ont eu des résultats négatifs.

Certaines études sur animaux à propos la reproduction, ont rapporté une augmentation de la dystocie et retards de l'accouchement, liés à l'action inhibitoire de la synthèse des prostaglandines des AINS.

Chez les animaux on a pu observer que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines produit une augmentation des pertes pré et post-implantation de l'embryon ainsi que la mortalité de l'embryon ou du fœtus.

De même, on a rapporté une plus grande incidence des malformations, incluant les malformations cardiovasculaires chez les animaux qui prenaient un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique (voir rubrique 4.6)

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste d'excipients**

Noyau. - hypromellose, croscarmellose sodique, lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, silice colloïdal anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage. - hypromellose, dioxyde de titane (E-171), talc, propylène glycol.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation.**

Conserver dans un endroit sec au-dessous de 25° C. Préserver de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Blister PVC-PVDC/Aluminium.

Chaque emballage contient 20 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas de précaution spéciale pour son élimination ni pour d'autres manipulations.

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

INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR, S.A.

C/Laguna 66-70. Polígono Industrial Urtinsa II

28923 Alcorcón. Madrid. Espagne

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

Espagne. - 66.455

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

Novembre 2004

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Février 2018