

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibuprofen EG 400 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé d'Ibuprofen EG 400 mg contient 400 mg d'ibuprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ibuprofen EG contient la substance active ibuprofène, ce qui est un médicament contre la douleur, la fièvre et l'inflammation.

Ibuprofen EG 400 mg comprimés enrobés sont indiqués dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants à partir de 12 ans:

400 mg à administrer en une seule dose ou maximum 3 fois par jour en respectant un intervalle de 4 à 6 heures.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 1200 mg.

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).

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.

Le patient doit consulter son médecin si les symptômes s'aggravent, ou s'ils durent plus de 3 jours en cas de fièvre, ou plus de 5 jours en cas de douleur.

Population pédiatrique

Ibuprofen EG ne sera pas administré aux enfants de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Ibuprofen EG est généralement bien toléré à jeun et est rapidement résorbé. Pour le traitement de la raideur matinale, on prendra donc la première dose quotidienne au lever, à jeun, avec un peu de liquide. Il est conseillé aux patients sensibles de l'estomac de prendre l'ibuprofène au cours d'un repas.

Compte tenu de la durée d'action limitée du produit, on répartira les doses suivantes au cours de la journée, en les prenant de préférence (environ 1 heure) avant les repas.

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).

4.3 Contre-indications

L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients:

- présentant une 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
- présentant des antécédents d'asthme, d'angioœdème, de bronchospasme, d'urticaire, de rhinite ou d'autres réactions allergiques après la prise de salicylés ou d'AINS
- présentant des affections impliquant une tendance hémorragique accrue
- présentant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associée à l'utilisation d'AINS
- présentant une hémorragie/un ulcère gastroduodéal évolutifs ou des antécédents d'hémorragie/d'ulcère gastroduodéal récidivants (au moins deux épisodes clairs d'ulcération ou d'hémorragie avérée)
- présentant un ulcère actif de l'estomac ou du duodénum
- présentant une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min)
- présentant une insuffisance hépatique sévère
- présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV)
- atteints d'un lupus érythémateux disséminé
- enfants de moins de 12 ans (excepté en cas de polyarthrite rhumatoïde juvénile)
- présentant des antécédents de bronchospasme ou d'urticaire lors de la prise d'autres anti-inflammatoires, y compris l'acide acétylsalicylique ou les analgésiques
- pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur chez les patients présentant:

- de l'asthme, car l'ibuprofène peut provoquer des bronchospasmes
- des antécédents d'ulcère gastrique
- des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, car des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été mis en rapport avec l'utilisation d'AINS
- des troubles de coagulation ou des hémorragies
- des troubles rénaux, en particulier chez les sujets âgés
- des troubles de la fonction hépatique

Les AINS peuvent masquer certains symptômes des maladies infectieuses, et retarder ainsi leur diagnostic.

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 (voir rubrique 4.2 et risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Premier et deuxième trimestres de la grossesse.

Ibuprofen EG fait partie d'un groupe de médicaments (les AINS) qui peut altérer la fertilité féminine. L'effet est réversible au moment que le traitement est arrêté.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ≤ 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.

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-dessous). En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Population pédiatrique

Chez les enfants et adolescents déshydratés, il existe un risque d'insuffisance rénale.

Patients âgés

Les effets indésirables associés aux AINS sont plus fréquents; il s'agit principalement d'hémorragies et de perforation gastro-intestinales; ces effets indésirables peuvent avoir une issue fatale (voir rubrique 4.2).

Effets gastro-intestinaux

Des cas d'hémorragies, d'ulcération et de perforation gastro-intestinales, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS à un moment quelconque du traitement, avec ou sans symptômes annonciateurs ou précédents d'incidents gastro-intestinaux sévères.

Le risque d'hémorragies, de perforation ou d'ulcération gastro-intestinales augmente avec des doses plus élevées chez les patients ayant des antécédents d'ulcération, en particulier si cette ulcération est compliquée par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement par la plus faible dose disponible. Un traitement combiné par des agents gastro-protecteurs (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé chez ces patients, ainsi que chez ceux qui prennent en concomitance une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments majorant le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous dans la présente rubrique ainsi que rubrique 4.5).

Éviter l'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2), vu le risque accru d'ulcération ou d'hémorragie (voir rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (principalement hémorragie gastro-intestinale), surtout en début de traitement.

La prudence est de rigueur chez les patients traités en concomitance par des médicaments susceptibles de majorer le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants (notamment la warfarine) les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas de survenue d'une hémorragie ou d'une ulcération gastro-intestinale chez les patients prenant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car ces maladies peuvent s'aggraver (voir rubrique 4.8).

Affections Respiratoires

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

Réactions allergiques

Des réactions d'hypersensibilité sévères et aiguës (par ex. : choc anaphylactique) s'observent très rarement. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité survenant suite à la prise ou à l'administration d'ibuprofène. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré par du personnel médical spécialisé. La prudence est de mise chez les patients ayant déjà présenté des réactions allergiques ou une hypersensibilité à d'autres substances car qu'ils sont plus susceptibles de développer des réactions d'hypersensibilité pendant l'utilisation d'ibuprofène.

La prudence est de mise chez les patients souffrant de rhume des foins, de polypose nasale ou d'insuffisance respiratoire chronique obstructive car ils sont plus susceptibles de développer des réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester par des crises d'asthme (asthme déclenché par la prise d'analgésiques), un œdème de Quincke ou une urticaire.

Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale

L'ibuprofène sera administré avec prudence chez les personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, vu que les A.I.N.S. peuvent provoquer une détérioration de la fonction rénale. L'utilisation habituelle de différents analgésiques pris simultanément peut encore accroître ce risque. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque, il faut utiliser la plus petite dose efficace, pendant la durée la plus courte possible et suivre la fonction rénale, surtout s'il s'agit d'un traitement de longue durée (voir rubrique 4.3).

Effets rénaux

La prudence est recommandée lorsqu'un traitement avec l'ibuprofène est initié chez des patients (adultes ainsi qu'enfants) avec une déshydratation importante.

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

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 rénaux 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.

Effets hématologiques

L'ibuprofène, comme les autres AINS, peut inhiber l'agrégation plaquettaire et s'est avéré prolonger le temps de saignement chez des sujets normaux.

Méningite aseptique

De très rares cas de méningite aseptique ont été observés chez des patients suivant un traitement par l'ibuprofène. Bien que plus probable chez les patients atteints de lupus érythémateux aigu disséminé et de maladies apparentées du tissu conjonctif, cette affection a été rapportée chez des patients ne présentant aucune maladie chronique sous-jacente.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, certaines mortelles, y compris la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début du traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. L'ibuprofène devrait être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Certaines données indiquent que les substances qui inhibent la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine peuvent altérer la fertilité de la femme en exerçant un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous. À ce jour, le rôle des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de l'ibuprofène en cas de varicelle.

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

- AINS et l'acide acétyl-salicylique:

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les salicylés, ne peuvent être associés entre eux qu'à titre exceptionnel: les avantages de ces associations ne l'emportent en effet pas sur leurs inconvénients. Le patient doit être traité par des doses optimales d'un seul de ces médicaments. 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).

- Hypotenseurs, bêtabloquants et diurétiques:

Les AINS peuvent diminuer l'effet des hypotenseurs, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les

bêta-bloquants et les diurétiques. L'association de l'ibuprofène avec le furosémide entraîne une réduction non significative des effets de celui-ci sur la diurèse. Le risque de néphrotoxicité des AINS peut être augmenté par une association avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il est possible d'augmenter le risque d'hyperkaliémie lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine et de diurétiques d'épargne potassique.

- **Lithium:** L'ibuprofène peut provoquer une augmentation des concentrations de lithium, aussi l'utilisation concomitante est-elle contre-indiquée; toutefois, si cette association s'avère nécessaire, il convient de surveiller les taux sanguins de lithium et d'adapter la dose de lithium pendant et après l'association.
- **Phénytoïne:** À dose élevée, l'ibuprofène pourrait augmenter l'effet de la phénytoïne; en cas d'utilisation concomitante, la dose de phénytoïne devra donc être adaptée.
- **Anticoagulants oraux:** Il est conseillé de surveiller le taux de prothrombine et le temps de Quick (PTT), ainsi que le rapport normalisé international (INR) lorsque l'on utilise des doses élevées (plus de 2400 mg), en raison de l'effet antiagrégant des AINS, le risque d'hémorragies est accru.
- **Antibiotiques de type quinolones:** Les données animales indiquent que les AINS peuvent accroître le risque de convulsions associées aux antibiotiques de type quinolone. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent être exposés à un risque accru de développer des convulsions.
- Les AINS peuvent renforcer les effets des **sulfamides hypoglycémisants**. De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients sous sulfamides hypoglycémisants recevant 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.
- **Colestyramine:** L'administration concomitante d'ibuprofène et de colestyramine peut réduire l'absorption de l'ibuprofène au niveau du tractus gastro-intestinal. On ignore néanmoins la signification clinique de cet effet.
- Le risque de néphrotoxicité peut être accru par une association avec **la ciclosporine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le tacrolimus ou les diurétiques**. Le risque d'hyperkaliémie peut être accru en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de diurétiques d'épargne potassique.
- **Héparine:** augmentation du risque d'hémorragies.
- Les AINS peuvent renforcer une insuffisance cardiaque, réduire la filtration glomérulaire et augmenter les taux de **glycosides 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 végétaux:** Le Ginkgo biloba peut accroître le risque d'hémorragies lié aux AINS.
- **Mifépristone:** En théorie, il existe un risque de diminution de l'efficacité de la mifépristone, du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique). Des preuves limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'affecte pas de manière indésirable les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation du col ou la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.
- **Zidovudine:** Risque accru de toxicité hématologique lorsque des AINS sont administrés en association avec la zidovudine. Des données probantes indiquent l'existence d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant à base de zidovudine et d'ibuprofène.
- **Inhibiteurs du CYP2C9:** L'administration concomitante d'ibuprofène avec des inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Lors d'une étude réalisée avec du voriconazole et du fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), on a observé une augmentation d'environ 80 à 100 % de l'exposition à l'ibuprofène S(+). Envisager une réduction de la dose d'ibuprofène en cas de traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP2C9, particulièrement en cas d'administration de doses élevées d'ibuprofène avec du voriconazole ou du fluconazole.

- **L'alcool:** L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec de l'alcool augmente le risque associé de saignement gastro-intestinal.
- Les données issues d'essais indiquent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de l'aspirine à faible dose sur l'agrégation des plaquettes sanguines lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément. Cependant, le caractère limité de ces données et les incertitudes liées à l'extrapolation des données ex vivo à la situation clinique impliquent qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée lorsque l'ibuprofène est utilisé régulièrement et qu'un effet clinique pertinent est considéré comme peu probable lorsque l'ibuprofène est utilisé occasionnellement (voir rubrique 5.1).
- **Acide acétylsalicylique:** l'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables. Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets délétères sur la gestation et/ou sur le développement embryonnaire/fœtal.

Les données issues d'études épidémiologiques ont livré des résultats préoccupants en raison d'un risque accru de fausse couche ou de malformations après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. On suppose que ce risque augmente avec la dose et avec la durée du traitement. Des 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, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Dès lors, durant les 1^{er} et 2^e 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 1^{er} et 2^e 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 20^e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- des troubles de la fonction rénale (voir ci-dessus)

De plus, à la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à:

- un éventuel allongement du temps de coagulation; un effet antiagrégant pouvant survenir même à faible dose.
- une inhibition des contractions utérines, conduisant à un retard ou à un ralentissement de l'accouchement.

L'ibuprofène n'est donc pas indiqué durant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Travail et accouchement

L'emploi d'Ibuprofène EG durant le travail et l'accouchement n'est pas recommandé. Le début du travail peut être retardé et sa durée peut être prolongée ; par ailleurs, une tendance accrue aux hémorragies peut être observée à la fois chez la mère et chez l'enfant.

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites sont présents en faibles concentrations dans le lait maternel. A ce jour, aucun effet délétère n'est connu chez le nourrisson. Par conséquent l'ibuprofène peut être utilisé durant l'allaitement en cas de traitement de courte durée à la dose recommandée. L'innocuité 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 est donc déconseillée chez les femmes tentant de concevoir un enfant. Chez les femmes ayant des difficultés à être enceintes ou subissant des tests d'investigation d'une infertilité, envisager l'interruption du traitement par ibuprofène.

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

Certains patients particulièrement sensibles peuvent être atteints de vertiges ou d'une légère somnolence. Après un traitement par ibuprofène, le temps de réaction des patients peut être altéré. En tenir compte dans les situations nécessitant une vigilance accrue, p. ex. 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 observés 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) 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 ² (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Cystite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Anémie aplastique, thrombocytopénie ³ , Neutropénie, agranulocytoses, anémie hémolytique, éosinophilie, pancytopenie ⁴ , leucopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Très rare	Réaction anaphylactique. Elles peuvent se manifester par : œdème du visage, gonflement de la langue, gonflement du larynx, dyspnée, palpitations, chute de la tension artérielle (anaphylaxie, angio-œdème ou choc sévère).
Troubles du métabolisme et de la	Fréquence indéterminée	Appétit diminué, rétention d'eau

nutrition		
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, anxiété
	Rare	Dépression, état de confusion
	Fréquence indéterminée	Nervosité, labilité émotionnelle
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, étourdissements
	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	Acouphène
	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
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 gastro-intestinale	Fréquent	Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulences, constipation, méléna, hématomèse, saignement gastro-intestina
	Peu fréquent	Gastrite, ulcération de la bouche, perforation gastro-intestinale, inflammations gastro-intestinales, ulcère gastroduodéal ⁵
	Très rare	Pancréatite
	Fréquence indéterminée	Douleur épigastrique, sécheresse de la bouche, sensation de gonflement, duodénite, oesophagite, exacerbation de colite, maladie de Crohn, gêne 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, angio-œdème (œdème de Quincke)
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème polymorphe
	Fréquence indéterminée	Rash maculopapulaire, alopecie, dermatite exfoliative, réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réactions de photosensibilité
Affections du rein et des voies	Peu fréquent	Insuffisance rénale

urinaires	Fréquence indéterminée	Néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë ⁶ , nécrose rénale papillaire, glomérulonéphrite, hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Rare	Oedème
Investigations	Fréquence indéterminée	Sang occulte ⁷ , tests hépatiques anormaux, clairance rénale de créatine diminuée, polyurie, azotémie
<p>¹ Effets indésirables listés selon la terminologie MedDRA</p> <p>² Cet effet indésirable peut être accompagné de fièvre et coma.</p> <p>³ Cet effet indésirable peut survenir avec ou sans purpura.</p> <p>⁴ Chez 20 % des patients une diminution de l'hémoglobine de 0,1 gr par 100 ml ou plus a été décrite.</p> <p>⁵ Cet effet indésirable peut survenir avec saignements et/ou perforation.</p> <p>⁶ Cet effet indésirable peut survenir chez des patients avec une fonction rénale diminuée déjà existante.</p> <p>⁷ Cet effet indésirable peut conduire à une anémie ferriprive.</p> <p>⁸ Une sensation passagère de brûlure dans la bouche ou la gorge peut survenir avec les granulés d'Ibuprofène.</p>		

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (voir rubrique 4.4).

Une méningite aseptique survient plus que probablement chez les patients atteints de lupus érythémateux et d'affections du tissu conjonctif.

L'action inhibitrice des A.I.N.S. sur la synthèse des prostaglandines est responsable de la diminution de la fonction rénale dans certains cas, principalement lorsque la circulation sanguine dans les reins est déjà perturbée comme lors de décompensation cardiaque sévère, de déshydratation, de syndrome néphrotique, de cirrhose du foie ou d'affections rénaux préexistantes.

Infections et infestations

Des cas d'aggravation d'inflammations d'origine infectieuse (par exemple développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS ont été décrits. Il faut conseiller au patient de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue ou d'aggravation de signes infectieux pendant l'utilisation d'ibuprofène.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des cas exceptionnels d'infection cutanée sévère et de complication des tissus mous peuvent survenir au cours d'une varicelle (voir également « infections et infestations »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Toxicité

Aucun signe ou symptôme de toxicité n'a généralement été observé à des doses inférieures à 100 mg/kg chez les enfants et les adultes. Néanmoins, un traitement de soutien peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

Les symptômes suivants peuvent être observés:

- système gastro-intestinal: nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, des douleurs épigastriques
- SNC: agitation en début de traitement, céphalées, étourdissements, léthargie, somnolence, nystagmus, miosis, acouphène, ainsi que, dans des cas sévères, convulsions et coma
- système rénal: diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire, pouvant provoquer une insuffisance rénale.
- métabolisme: acidose, hypoprothrombinémie, hyperkaliémie
- système respiratoire: apnées
- en cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.
- Une toxicité cardiovasculaire a été rapportée et incluait une hypotension, une bradycardie et une tachycardie
- En cas de surdosage significatif, une insuffisance rénale et une atteinte hépatique sont possibles
- une hypothermie, des effets rénaux, une hémorragie gastro-intestinale et une dépression du SNC et du système respiratoire ont également été rarement rapportés.

Aucun traitement spécifique ne s'impose lorsque la dose ingérée par l'enfant est inférieure à 100 mg/kg.

En cas de doses supérieures à 200 mg/kg, une surveillance (hospitalière) est requise jusqu'à disparition des symptômes éventuels. L'utilisation d'ipéca et l'administration de charbon actif sont recommandées.

La prise de doses supérieures à 400 mg/kg peut induire une intoxication sévère chez l'enfant, pouvant se traduire par un coma, une acidose métabolique et des convulsions. L'hospitalisation est indispensable.

Chez l'adulte, l'hospitalisation est indiquée en cas d'ingestion de doses supérieures à 7 à 10 g, ou en présence de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Un traitement symptomatique doit en outre être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Code ATC: M01AE01

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques, appartenant à la classe des dérivés de l'acide propionique. Des études pharmacologiques ont montré que l'ibuprofène est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (cyclooxygénase). Des études cliniques contrôlées ont montré que les propriétés anti-inflammatoires de l'ibuprofène sont comparables à celles des anti-inflammatoires non stéroïdiens ordinaires.

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

Ibuprofen (Retard) EG présente une pharmacocinétique linéaire aux doses thérapeutiques, qui n'est pas modifiée de façon significative chez l'adolescent, l'adulte ou le sujet âgé. La biodisponibilité n'est pas influencée par la prise d'Ibuprofen (Retard) EG en association avec de la nourriture; toutefois, en cas de prise après le repas, les pics plasmatiques sont moins élevés et sont atteints moins rapidement. Ibuprofen (Retard) EG est rapidement résorbé, les pics plasmatiques étant atteints après 1 heure ½ environ. L'ibuprofène se lie à 99% aux protéines plasmatiques et la concentration synoviale maximale est atteinte après 2 heures ½ h et se maintient 4 à 5 heures. La demi-vie du produit est de 2 heures.

L'inclusion de composants retard dans Ibuprofen Retard EG 800 mg comprimés à libération prolongée permet d'obtenir des taux plasmatiques stables.

Avec Ibuprofen Retard EG 800 mg comprimés à libération prolongée, la résorption dans le tractus gastro-intestinal est pratiquement complète et progressive: dans l'heure qui suit la prise d'Ibuprofen Retard EG 800 mg comprimés à libération prolongée, on observe des taux plasmatiques mesurables, qui augmentent jusqu'à atteindre un pic environ 10 heures après la prise.

Ce pic est suivi par des taux plasmatiques relativement constants, qui se maintiennent pendant environ 15 heures après la prise, puis diminuent progressivement. Vingt-quatre heures après la prise, les taux plasmatiques sont encore mesurables.

En cas d'administration chronique d'un comprimé toutes les 12 heures, on obtient un taux plasmatique relativement élevé et quasi constant, avec une concentration maximale de l'ordre de 22 mcg/ml et une concentration minimale d'environ 17 mcg/ml.

Sur le plan statistique, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps (ASC) de l'ibuprofène présent dans Ibuprofen Retard EG 800 mg comprimés à libération prolongée ne diffère quasi pas de l'ASC observée avec 2 x 400 mg des comprimés ordinaires d'ibuprofène.

La majeure partie de l'ibuprofène est métabolisée au niveau du foie en un dérivé hydrolysé et un dérivé carboxylé. L'excrétion rapide de l'ibuprofène s'effectue essentiellement (à plus de 90%) par voie urinaire, et est quasi totale après 24 heures; il ne se produit donc pas d'accumulation. Cette excrétion s'effectue pour 10% sous forme inchangée et pour 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

Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale hydratée
Glycolate d'amidon sodique
Polyéthylène glycol 400
Polyéthylène glycol 6000

Hydroxypropylméthylcellulose

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

Boîte de 30 et de 100 comprimés enrobés sous plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BE135581

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

Date de première autorisation: 15 octobre 1986

Date de dernier renouvellement: 18 juillet 2008

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 12/2022

Date de mise à jour du texte: 12/2022