RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 08/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 400 mg
Sous forme d'Ibuprofène-DL-lysine..... 684 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe. Le comprimé pelliculé mesure 20,2 mm de long, 9,2 mm de large et 6,2 à 6,8 mm de haut.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de courte durée :

- des douleurs légères à modérées telles que céphalées, douleurs dentaires et règles douloureuses ;
- de la fièvre et des douleurs associées au rhume.

Indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 20 kg de poids corporel (âgé de 6 ans et plus).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

Le produit est dosé comme indiqué dans le tableau ci-dessous. La posologie de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé chez l'enfant et l'adolescent est basée sur le poids corporel et l'âge et elle est généralement comprise entre une dose unique de 7 à 10 mg/kg de poids corporel et une dose maximale quotidienne de 30 mg/kg de poids corporel.

L'intervalle entre les prises varie en fonction des symptômes et de la dose maximale quotidienne. Laisser au moins 6 heures entre les prises. Ne pas dépasser la dose recommandée.

Poids corporel (Âge)	Dose unique	Dose maximale quotidienne
20 - 29 kg (Enfant de 6 à 9 ans)	200 mg d'ibuprofène	600 mg d'ibuprofène
30 - 39 kg (Enfant de 10 à 11 ans)	200 mg d'ibuprofène	800 mg d'ibuprofène
? 40 kg (Adolescent à partir de 12 ans et adulte)	200 ou 400 mg d'ibuprofène	1200 mg d'ibuprofène

Utiliser sur une courte durée uniquement.

Si ce médicament est nécessaire plus de 3 jours en cas de fièvre, ou plus de 4 jours en cas de douleurs, ou si les symptômes s'aggravent, le patient doit consulter un médecin.

Populations particulières de patients

Sujets âgés :

Aucune modification posologique particulière n'est nécessaire. Les sujets âgés doivent être étroitement surveillés en raison des effets indésirables potentiels (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale :

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) :

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Enfants et adolescents :

IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les enfants pesant moins de 20 kg ou âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 4.3). Si la prise de ce médicament s'avère nécessaire pendant plus de 3 jours pour les enfants (de plus de 6 ans) et/ou les adolescents (de plus de 12 ans) ou si les symptômes s'aggravent, consulter un médecin.

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec une quantité d'eau suffisante, pendant ou après un repas.

Les patients avec un estomac sensible doivent prendre IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé avec de la nourriture.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents de bronchospasme, d'asthme, de rhinite, d'œdème de Quincke ou d'urticaire déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Troubles hématopoïétiques inexpliqués.
- Ulcère gastroduodénal évolutif, antécédents d'ulcère gastroduodénal récurrent, hémorragie digestive ou antécédents d'hémorragie digestive récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale au cours d'un précédent traitement par AINS.
- Hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA).
- Déshydratation sévère (due à des vomissements, une diarrhée ou une ingestion insuffisante de liquides).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

- IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les enfants pesant moins de 20 kg ou âgés de moins de 6 ans car cette posologie ne convient pas en raison de la teneur élevée en substance active.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et ci-dessous Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires).

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente :

IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé 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 IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Tolérance gastro-intestinale :

L'utilisation concomitante de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, doit être évitée.

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier d'hémorragies et de perforations gastro-intestinales pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

Hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables GI graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI augmente avec la dose d'AINS utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements GI), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'une hémorragie ou d'une ulcération GI chez un patient recevant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires :

La prudence est de rigueur (à discuter avec le médecin ou le pharmacien) avant de débuter le traitement chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, car une rétention hydrique, une hypertension et un œdème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, notamment à forte dose (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Globalement, les études épidémiologiques ne montrent pas d'association entre les faibles doses d'ibuprofène (? 1200 mg par jour) et un risque augmenté d'événement thrombotique.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (classes II-III NYHA), de cardiopathie ischémique établie, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif et l'utilisation de fortes doses (2400 mg/jour) doit être évitée.

Une attention particulière doit également être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé. 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)

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous (voir rubrique 4.8). À ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4,8). La plupart de ces réactions sont survenues au cours du premier mois de traitement.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Autres mises en garde et précautions d'emploi :

IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé, sauf si le bénéfice potentiel l'emporte clairement sur le risque potentiel, chez les patients présentant un :

- Trouble congénital du métabolisme des porphyrines (p. ex. porphyrie aiguë intermittente)
- Lupus érythémateux disséminé (LED) et une connectivite mixte (voir rubrique 4.8)

Il convient de se montrer particulièrement prudent chez les patients qui présentent l'un des problèmes suivants :

- troubles gastro-intestinaux ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) (voir rubrique 4.8),
- hypertension et/ou insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale (car une détérioration aiguë de la fonction rénale peut se produire chez les patients qui souffrent déjà d'une maladie rénale),
- déshydratation,
- insuffisance hépatique,
- directement après une intervention chirurgicale majeure,
- rhume des foins, polypes nasaux ou bronchopneumopathie chronique obstructive, car il existe un risque accru de réactions allergiques. Ces réactions peuvent se manifester par des crises d'asthme (phénomène appelé « asthme analgésique »), un œdème de Quincke ou une urticaire.
- chez les patients ayant déjà présenté des réactions allergiques à d'autres substances, car ils sont plus susceptibles de développer des réactions d'hypersensibilité pendant l'utilisation de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé.

Des réactions d'hypersensibilité sévère et aiguë (par exemple, choc anaphylactique) ont été très rarement observées. Interrompre le traitement dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité survenant suite à la prise/l'utilisation de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé. En fonction des symptômes, toute mesure clinique requise doit être instaurée par un personnel spécialisé.

L'ibuprofène, la substance active contenue dans IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé, prolonge le temps de saignement par une inhibition réversible de l'agrégation plaquettaire. Les patients avec des troubles de la coagulation doivent donc être étroitement surveillés pendant le traitement.

En cas d'administration prolongée de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé, il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique et rénale et la formule sanguine.

Une ingestion suffisante de liquides doit être assurée pendant le traitement afin d'éviter une déshydratation et la majoration éventuelle de la toxicité rénale de l'ibuprofène.

L'utilisation prolongée de tout type d'analgésique pour les céphalées risque d'aggraver celles-ci. En cas de présence ou de suspicion d'une telle situation, solliciter un avis médical et interrompre le traitement. Le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux (CAM) doit être envisagé chez les patients présentant des maux de tête fréquents ou quotidiens malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les maux de tête.

En général, l'utilisation habituelle d'analgésiques, en particulier en association avec plusieurs substances actives destinées à soulager la douleur, peut entraîner une atteinte rénale permanente accompagnée d'un risque d'insuffisance rénale (néphropathie des analgésiques).

En cas d'utilisation d'AINS, la consommation concomitante d'alcool peut renforcer les effets indésirables induits par la substance active, en particulier au niveau du système gastro-intestinal ou du système nerveux central.

Les AINS peuvent masquer les symptômes d'une infection et la fièvre.

Enfants et adolescents : les enfants et adolescents déshydratés présentent un risque d'insuffisance rénale.

Voir rubrique 4.6 concernant la fertilité féminine.

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

L'ibuprofène (comme les autres AINS) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent les médicaments suivants :

Autres AINS, y compris les salicylés :

L'administration concomitante de plusieurs AINS pourrait augmenter le risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux en raison d'un effet synergique. En conséquence, l'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Digoxine, phénytoïne, lithium :

L'administration concomitante de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé et de traitements contenant de la digoxine, de la phénytoïne ou du lithium peut augmenter les concentrations sériques de ces médicaments. Une surveillance des taux sériques de lithium, de digoxine et de phénytoïne n'est généralement pas nécessaire en cas d'utilisation correcte (maximum de 4 jours).

Diurétiques, IEC, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs l'angiotensine II :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient réduire les effets des diurétiques et de certains autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une altération de la fonction rénale (par exemple, patients déshydratés ou sujets âgés avec une altération de la fonction rénale), la co-administration d'IEC, de bêtabloquants ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs des cyclo-oxygénases pourrait entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, des précautions doivent être prises en cas d'association, spécialement chez les sujets âgés. Conseiller au patient de boire une quantité suffisante de liquides et envisager de surveiller la fonction rénale au début de l'association et régulièrement pendant le traitement et périodiquement par la suite.

L'administration concomitante de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé et de diurétiques épargneurs de potassium peut conduire à une hyperkaliémie (contrôle du potassium sérique recommandé).

Glucocorticoïdes :

Augmentation du risque d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Acide acétylsalicylique :

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

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Bien que ces données présentent des incertitudes quant à l'extrapolation à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation à long terme d'ibuprofène réduise l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut être exclue. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 5.1).

Méthotrexate :

L'administration de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé dans les 24 heures avant ou après l'administration de méthotrexate peut conduire à des concentrations plasmatiques élevées de méthotrexate et à une augmentation de son effet toxique.

Ciclosporine :

Augmentation du risque de lésions rénales en cas d'administration concomitante avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ce risque ne peut être exclu pour l'association de ciclosporine et d'ibuprofène.

Anticoagulants :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).

Sulfonylurées :

Des études cliniques ont montré des interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulfonylurées). Bien que les interactions entre l'ibuprofène et les sulfonylurées n'aient pas été décrites à ce jour, un contrôle de la glycémie est recommandé par précaution lors de l'administration concomitante.

Tacrolimus :

Augmentation du risque de néphrotoxicité en cas d'administration concomitante des deux spécialités.

Zidovudine :

Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthrose et d'hématome chez les hémophiles infectés par le VIH (+) recevant un traitement concomitant avec la zidovudine et l'ibuprofène.

Probénécide et sulfinpyrazone :

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

Antibiotiques quinolones :

Les données chez l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones pourraient avoir un risque accru de convulsions.

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 réalisée avec le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation de l'exposition à l'ibuprofène S(+) d'environ 80 à 100 % a été observée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée en cas d'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP2C9, en particulier lors de l'administration de doses fortes d'ibuprofène avec du voriconazole ou du fluconazole.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet défavorable sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du fœtus. Les données issues des études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un

risque accru d'avortement spontané, de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryonnaire et fœtale. De plus, une incidence accrue de malformations diverses, incluant des malformations cardiovasculaires, a été signalée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse.

À partir de la 20e semaine de grossesse, l'utilisation de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé 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. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, à moins d'être absolument nécessaire. Si IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé est utilisé par une femme qui tente de concevoir ou pendant les deux premiers trimestres de sa grossesse, la dose devra être la plus faible possible et la durée du 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 IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. Le traitement par IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé 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 cardiopulmonaire (avec constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus) ;

en fin de grossesse, la mère et le nouveau-né à :

- un éventuel allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même en cas d'administration de doses très faibles ;
- une inhibition des contractions utérines, entraînant un retard ou un allongement du travail.

Par conséquent, IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

Seules de faibles concentrations d'ibuprofène et de ses métabolites sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet néfaste n'étant à ce jour connu pour le nourrisson, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement pendant un traitement à court terme à la dose recommandée pour le traitement des douleurs et de la fièvre.

Fertilité

Certaines données indiquent que les médicaments qui inhibent la synthèse des cyclo-oxygénases/prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine par le biais d'un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Comme des effets indésirables peuvent affecter le système nerveux central, provoquant de la fatigue, des troubles visuels et des étourdissements, lors de l'utilisation d'ibuprofène à fortes doses, l'aptitude à réagir et la capacité à rester vigilant sur la route et à utiliser des machines peuvent être réduites dans certains cas isolés. Ceci s'applique dans une plus grande mesure en association avec l'alcool.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes, en utilisant la convention 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).

La liste des effets indésirables suivants comprend tous les effets indésirables observés sous traitement par ibuprofène, même ceux survenus lors d'un traitement prolongé à fortes doses chez les patients atteints de

rhumatisme. Les fréquences indiquées, allant au-delà de cas très rares, renvoient aux utilisations de courte durée de doses quotidiennes ne dépassant pas 1200 mg d'ibuprofène pour les formes orales (= 3 comprimés pelliculés de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé).

Concernant les effets indésirables suivants, tenir compte du fait qu'ils dépendent principalement de la dose et qu'ils varient d'un individu à l'autre.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastro-duodénaux, des perforations ou hémorragies GI, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématémèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une rectocolite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après l'administration. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. En particulier, le risque de survenue d'hémorragie gastro-intestinale dépend de la posologie et de la durée du traitement.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à fortes doses (2400 mg/jour), 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).

Infections et infestations

Très rare : Une exacerbation d'inflammations liées à l'infection (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Si des signes d'infection apparaissent ou s'aggravent pendant l'utilisation de IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé, il est donc recommandé au patient de consulter immédiatement un médecin, qui devra établir s'il existe une indication pour un traitement anti-infectieux/antibiotique.

Des symptômes de méningite aseptique, tels que raideur de nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou obscurcissement de la conscience, ont été observés pendant la prise d'ibuprofène. Les patients ayant des troubles auto-immuns préexistants (LED, connectivite mixte) semblent prédisposés.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose).

Les premiers signes sont : fièvre, mal de gorge, ulcères superficiels dans la bouche, symptômes pseudo-grippaux, épuisement sévère, saignements de nez et de peau.

Dans ces cas, conseiller au patient d'arrêter immédiatement ce médicament, d'éviter toute automédication avec d'autres analgésiques ou des antipyrétiques et de consulter un médecin.

Contrôler régulièrement la formule sanguine pendant tout traitement à long terme.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité se manifestant par des éruptions cutanées et un prurit ainsi que des crises d'asthme (avec une diminution possible de la pression artérielle).

Dans ce cas, conseiller au patient d'informer immédiatement un médecin et de ne plus prendre IBUPROFENE SET 400 mg, comprimé pelliculé.

Très rare : Réactions d'hypersensibilité sévère. Les symptômes peuvent aller d'un œdème du visage, de la langue et du larynx interne associé à une bronchoconstriction, un essoufflement, une tachycardie et une diminution de la pression artérielle jusqu'à un choc engageant le pronostic vital.

Si l'un de ces symptômes survient, ce qui peut parfois arriver dès la première utilisation, l'assistance immédiate d'un médecin est nécessaire.

Affections psychiatriques

Très rare : Réactions psychotiques, dépression.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Céphalées, étourdissements, insomnie, agitation, irritabilité, fatigue et autres troubles du système nerveux central.

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles visuels. Dans ce cas, conseiller au patient d'informer immédiatement un médecin et de ne plus prendre l'ibuprofène.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare : Acouphènes.

Affections cardiaques

Très rare : Palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

Non connue : Syndrome de Kounis.

Affections vasculaires

Très rare : Hypertension artérielle.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Symptômes gastro-intestinaux tels que brûlures épigastriques, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation et légères pertes de sang au niveau gastro-intestinal pouvant provoquer une anémie dans des cas exceptionnels.

Peu fréquent : Ulcères gastro-intestinaux pouvant s'accompagner d'une hémorragie et d'une perforation. Stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), gastrite.

Très rare : Œsophagite, pancréatite, formation de sténoses intestinales en diaphragme.

Conseiller au patient d'arrêter le médicament et de consulter immédiatement un médecin dès l'apparition d'une douleur relativement sévère dans la région abdominale supérieure, ou en cas de méléna ou d'hématémèse.

Affections hépatobiliaires

Très rare : Dysfonction hépatique, atteinte hépatique, particulièrement en cas de traitement à long terme, insuffisance hépatique, hépatite aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Diverses éruptions cutanées.

Très rare : Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique).

Non connue : Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisé (PEAG), réactions de photosensibilité.

Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir également « Infections et infestations »).

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Lésions du tissu rénal (nécrose papillaire), concentrations élevées d'acide urique dans le sang.

Très rare : Réduction de la diurèse et formation d'œdèmes (particulièrement chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale). Il peut y avoir des signes de maladie rénale, voire même d'insuffisance rénale. Si ces symptômes apparaissent ou s'aggravent, conseiller au patient d'arrêter de prendre l'ibuprofène et de contacter immédiatement un médecin ; syndrome néphrotique, néphrite interstitielle pouvant s'accompagner d'une insuffisance rénale aigüe.

Vérifier régulièrement la fonction rénale en cas de traitement prolongé.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

Symptômes

Des troubles du système nerveux central, tels que céphalées, étourdissements, sensation vertigineuse et perte de conscience (également convulsions myocloniques chez l'enfant), ainsi que des douleurs abdominales, nausées et vomissements peuvent se produire à la suite d'un surdosage. De plus, une hémorragie gastro-intestinale ainsi que des troubles des fonctions hépatique et rénale sont possibles. Par ailleurs, une hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent se produire.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est axé sur les symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX NON STÉROÏDIENS ; dérivés de l'acide propionique, Code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire et antirhumatismal non stéroïdien (AINS) qui a démontré son efficacité par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dans des modèles animaux expérimentaux conventionnels d'inflammation. Chez l'Homme, l'ibuprofène réduit la douleur, l'œdème et la fièvre liés à l'inflammation. De plus, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et par le collagène de manière réversible.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de façon compétitive l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Des études pharmacodynamiques ont montré une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 81 mg d'acide acétylsalicylique à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne peuvent pas exclure que l'usage régulier, à long terme, de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 4.5).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration orale, l'ibuprofène est partiellement absorbé dans l'estomac, puis complètement absorbé dans l'intestin grêle. Après métabolisation hépatique (hydroxylation, carboxylation), les métabolites pharmacologiquement inactifs sont complètement éliminés, principalement par voie rénale (90 %), mais également par voie biliaire. La demi-vie d'élimination est de 1,8 à 3,5 heures, tant chez les sujets sains que chez ceux ayant une maladie hépatique ou rénale. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Les pics plasmatiques se produisent environ 45 minutes après l'administration d'ibuprofène-DL-lysine à jeun dans une formulation orale à libération immédiate.

Biodisponibilité :

Paramètres	Statistiques	Ibuprofène-DL-Lysine Test (a)	Ibuprofène-DL-Lysine Référence (b)	Ibuprofène Réference (c)
ASC_{0-tz} (?g/(ml x h))	N	18	18	18
	moyenne	114,85	112,76	115,44
	ET	26,98	26,83	25,22
C_{max} (?g/ml)	N	18	18	18
	moyenne	40,328	41,684	35,917
	ET	7,139	7,109	6,947
T_{max} (h)	N	18	18	18
	moyenne	0,71	0,75	1,15
	ET	0,17	0,19	0,45
	Médiane	0,67	0,67	1,13

Paramètres pharmacocinétiques (ASC0-tz, C_{max} et T_{max}) après l'administration orale d'ibuprofène-DL-lysine à jeun versus ceux d'un produit de référence contenant respectivement de l'ibuprofène-DL-lysine ou 400 mg d'ibuprofène (n = 18 volontaires sains).

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les expériences animales, la toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène a principalement été observée sous la forme de lésions et d'ulcérations au niveau du tractus gastro-intestinal.

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

L'ibuprofène a induit une inhibition de l'ovulation chez les lapines, ainsi qu'un trouble de l'implantation dans diverses espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène traverse le placenta. Suite à l'administration chez les rats de doses toxiques pour la mère, une augmentation de l'incidence de malformations (communication interventriculaire) a été constatée pour leur progéniture.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium (Ph. Eur.) [d'origine végétale], silice colloïdale anhydre.
Pelliculage : alcool (poly)vinylique, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol 3000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 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

Plaquettes (PVC/Aluminium) de 10, 12, 20, 30 et 50 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 301 792 7 7 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 301 792 8 4 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.