

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBUPROFENE ARROW CONSEIL 400 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 400 mg

Pour une capsule molle

Excipient à effet notoire : chaque capsule contient 79,20 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules de gélatine molle, incolores, transparentes, de forme ovale, de taille « 12 » portant l'inscription « I400 » à l'encre comestible noire, contenant un liquide visqueux incolore à jaune pâle. La taille est 14,85 x 10 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IBUPROFENE ARROW est indiqué dans le traitement symptomatique à court terme des douleurs légères à modérées, telles que maux de tête, grippe, douleurs dentaires, douleurs musculaires, dysménorrhées et fièvre chez les adultes et les adolescents ? 40 kg (12 ans et plus).

IBUPROFENE ARROW est également indiqué chez l'adulte pour le traitement des douleurs légères à modérées au cours de la migraine avec ou sans aura.

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).

Douleur légère à modérée et/ou fièvre

Adultes et adolescents ? 40 kg (plus de 12 ans)

La dose unique recommandée est de 400 mg (1 capsule), qui peut être prise, si nécessaire, jusqu'à 3 fois par jour avec un intervalle de 6 à 8 heures. La dose quotidienne maximale de 1 200 mg (3 capsules) ne doit pas être dépassée au cours d'une période de 24 heures.

Chez l'adolescent, si ce médicament est nécessaire pendant plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé de prendre un avis médical.

Chez l'adulte, si la douleur persiste pendant plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste pendant plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

Migraine

Adultes

Une capsule de 400 mg à prendre le plus tôt possible, dès le début de la crise de migraine. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois, la crise peut être traitée avec un autre traitement qui n'est pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'acide acétylsalicylique.

Si un patient a été soulagé, mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 doses.

La durée du traitement ne doit pas dépasser 3 jours.

Population pédiatrique

IBUPROFENE ARROW n'est pas destiné aux adolescents de moins de 40 kg ou aux enfants de moins de 12 ans.

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus adaptés à cette population.

Sujets âgés

Aucun ajustement particulier de la dose n'est nécessaire. Les personnes âgées doivent être surveillées avec une attention particulière en raison du profil d'effets indésirables possibles (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, mais la prudence s'impose (voir rubrique 4.4). L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, mais la prudence s'impose (voir rubrique 4.4). L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Pour une utilisation à court terme uniquement.

Les capsules doivent être avalées entières avec beaucoup d'eau, de préférence pendant un repas. Les capsules ne doivent pas être croquées.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité (par exemple, bronchospasme, angioœdème, rhinite, urticaire ou asthme) en réponse à l'acide acétylsalicylique (AAS) ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Ulcère/hémorragie peptique actif(ve) ou antécédent d'ulcère/hémorragie peptique récurrent(e) (deux épisodes distincts ou plus d'ulcération ou de saignement avéré).
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales, liés à un traitement antérieur par AINS.
- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère ou insuffisance cardiaque sévère (classe IV NYHA) (voir rubrique 4.4).
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres hémorragie active.
- Troubles de la formation du sang non identifiés.
- Déshydratation sévère (causée par des vomissements, des diarrhées ou un apport hydrique insuffisant).
- Au cours du dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir les effets sur le tractus gastro-intestinal et le système cardiovasculaire).

Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'ibuprofène chez les patients souffrant des affections suivantes, qui peuvent être aggravées :

- trouble congénital du métabolisme de la porphyrine (par exemple, porphyrie aiguë récurrente) ;
- troubles de la coagulation sanguine (l'ibuprofène peut prolonger le temps de saignement) ;
- directement après une intervention chirurgicale majeure ;
- lupus érythémateux disséminé et maladie du tissu conjonctif mixte (par exemple, augmentation du risque de méningite aseptique) (voir rubrique 4.8) ;
- hypertension et/ou insuffisance cardiaque, car la fonction rénale peut se détériorer (voir rubriques 4.3 et 4.8) ;
- chez les patients souffrant de rhume des foins, de polypes nasaux ou de troubles respiratoires obstructifs chroniques. Il existe une augmentation du risque de réactions allergiques pour ces patients. Celles-ci peuvent se présenter sous la forme de crises

d'asthme (appelées asthme analgésique), d'œdème de Quincke ou d'urticaire ;

- chez les patients ayant des réactions allergiques à d'autres substances, car une augmentation du risque de réactions d'hypersensibilité survient également chez eux lors de l'utilisation de l'ibuprofène.

Population pédiatrique

Il existe un risque d'insuffisance rénale chez les enfants et les adolescents déshydratés.

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales.

Affections respiratoires

Un bronchospasme peut être précipité chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou de maladie allergique.

Autres AINS

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et d'AINS, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, augmente le risque d'effets indésirables et doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Masquage des symptômes d'infections sous-jacentes

IBUPROFENE ARROW peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder l'instauration d'un traitement approprié et, par conséquent, aggraver l'issue de l'infection. Ceci a été observé dans la pneumonie bactérienne extrahospitalière et les complications bactériennes de la varicelle. Lorsqu'IBUPROFENE ARROW est administré pour soulager la fièvre ou la douleur en relation avec une infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent.

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale car la fonction rénale peut se détériorer davantage (voir rubriques 4.3 et 4.8). D'une manière générale, la prise fréquente d'analgésiques, en particulier l'association de plusieurs substances actives analgésiques, peut entraîner une atteinte rénale permanente avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique). Ce risque peut être accru en cas d'effort physique associé à une perte de sel et à une déshydratation. Il convient donc de l'éviter.

Insuffisance hépatique

Dysfonctionnement hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Il convient d'interrompre le traitement par ibuprofène en cas de détérioration des fonctions hépatiques liée à son administration. Après l'arrêt du traitement, l'état de santé se normalise généralement. Une surveillance occasionnelle de la glycémie est également appropriée.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence (discussion avec le médecin ou le pharmacien) est requise avant de commencer le traitement chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance

cardiaque, des cas de rétention hydrosodée, d'hypertension et d'œdème ayant été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, notamment à forte dose (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque de thrombose artérielle (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Globalement, les données épidémiologiques ne montrent pas d'association entre les faibles doses d'ibuprofène (par exemple, ? 1 200 mg/jour) et un risque augmenté de thrombose artérielle.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive (classe II-III NYHA), de cardiopathie ischémique, 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 doses élevées (2 400 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 cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par ibuprofène. 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.

Altération de la fertilité féminine

En ce qui concerne l'altération potentielle de la fertilité féminine, voir rubrique 4.6.

Troubles digestifs

Les AINS doivent être administrés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), ces affections pouvant être exacerbées (voir rubrique 4.8).

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales, parfois fatales, ont été rapportés 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 gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients présentant des antécédents d'ulcères, 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 en association avec des agents protecteurs (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'AAS ou d'autres substances actives susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

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

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

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

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

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 (AGEP), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées 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

Des réactions aiguës d'hypersensibilité graves (par exemple, choc anaphylactique) sont très rarement observées. Le traitement par ibuprofène doit être arrêté dès les premiers signes de réaction d'hypersensibilité après la prise/administration. Les mesures médicales nécessaires, en fonction des symptômes, doivent être initiées par un personnel spécialisé.

L'ibuprofène peut inhiber temporairement la fonction plaquettaire (agrégation des thrombocytes). Par conséquent, il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant des troubles de la coagulation.

Lors d'une administration prolongée d'ibuprofène, un contrôle régulier des valeurs hépatiques, de la fonction rénale ainsi que de la numération formule sanguine est nécessaire.

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si ce cas est avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux. La CAM ne doit pas être traitée en augmentant la posologie du médicament.

Au cours du traitement par ibuprofène, certains cas présentant des symptômes de méningite aseptique, tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation, ont été observés chez des patients présentant des troubles auto-immuns existants (tels que lupus érythémateux disséminé, maladie du tissu conjonctif mixte).

La consommation d'alcool doit être évitée, car elle peut intensifier les effets secondaires des AINS, en particulier ceux affectant le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central.

Les patients sous ibuprofène doivent signaler à leur médecin les signes ou symptômes d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal, de vision trouble ou d'autres symptômes oculaires, d'éruption cutanée, de prise de poids ou d'œdème.

Si des problèmes de vision, une vision floue, des scotomes ou des dysfonctionnements de la perception des couleurs apparaissent, l'interruption du traitement est nécessaire.

Ce médicament contient 79,20 mg de sorbitol par capsule molle. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

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

Acide acétylsalicylique

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du risque d'augmentation des 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 régulière et à long terme de l'ibuprofène réduise l'effet cardio-protecteur 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).

Autres AINS, dont les salicylates et les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2

Eviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus car cela peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales en raison d'un effet synergique (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants

Les AINS peuvent renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).

Diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, bêtabloquants et antagonistes de l'angiotensine II

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple, les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de bêtabloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après le début du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Diurétiques épargneurs de potassium

L'administration concomitante d'ibuprofène et de diurétiques épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie (un contrôle du potassium sérique est recommandé).

Corticoïdes

Augmentation du risque d'effets indésirables, en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal (ulcération ou hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)).

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

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

Digoxine

Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de digoxine. Un contrôle de la digoxine sérique n'est généralement pas nécessaire en cas d'utilisation correcte (maximum sur 4 jours).

Moclobémide

Renforce l'effet de l'ibuprofène.

Phénytoïne

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de préparations de phénytoïne peut augmenter les taux sériques de phénytoïne. Un contrôle de la phénytoïne sérique n'est généralement pas requis en cas d'utilisation correcte (maximum sur 4 jours).

Lithium

Des données indiquent une augmentation potentielle des taux plasmatiques de lithium. Un contrôle du lithium sérique n'est généralement pas requis en cas d'utilisation correcte (maximum sur 4 jours).

Méthotrexate

L'administration d'ibuprofène dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de méthotrexate peut entraîner des concentrations élevées de méthotrexate et une augmentation de son effet toxique.

Ciclosporine

L'utilisation concomitante de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens augmente le risque d'effets néfastes de la ciclosporine sur les reins. Cet effet ne peut pas non plus être exclu en cas d'association de ciclosporine et d'ibuprofène.

Cholestyramine

Le traitement concomitant par la cholestyramine et l'ibuprofène entraîne une absorption prolongée et réduite (25 %) de l'ibuprofène. Les médicaments doivent être administrés à au moins une heure d'intervalle.

Mifépristone

Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifépristone car ils peuvent réduire l'effet de la mifépristone.

Sulfinpyrazone

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

Probénécide

Les médicaments contenant du probénécide peuvent réduire la clairance des AINS et augmenter leur concentration sérique.

Tacrolimus

Augmentation possible du risque de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec du tacrolimus.

Zidovudine

Risque accru de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec de la zidovudine. Des analyses sanguines sont recommandées 1 à 2 semaines après le début de l'utilisation concomitante.

Des données indiquent un risque accru d'hémarthrose et d'hématome chez les hémophiles VIH (+) recevant un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène.

Ritonavir

Peut augmenter les concentrations plasmatiques des AINS.

Extraits de plantes

Le ginkgo biloba peut potentialiser le risque de saignement en association avec des AINS.

Inhibiteurs du CYP2C9

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Dans une étude portant sur le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation de l'exposition au S(+)-ibuprofène d'environ 80 à 100 % a été démontrée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée lorsque des inhibiteurs du CYP2C9 puissants sont administrés de façon concomitante, en particulier lorsque l'ibuprofène à haute dose est administré avec du voriconazole ou du fluconazole.

Sulfonylurées

Les AINS peuvent augmenter ou diminuer l'effet hypoglycémique des sulfonylurées. La prudence est recommandée en cas de traitement simultané.

Antibiotiques à base de quinolone

Des données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent avoir un risque accru de développer des convulsions.

Alcool, bisphosphonates, oxpentifylline (pentoxifylline) et sulfinpyrazone

Peuvent potentialiser les effets secondaires gastro-intestinaux et le risque d'hémorragie ou d'ulcération.

Baclofène

Toxicité élevée du baclofène.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou le développement embryon-fœtal. Les données d'études épidémiologiques soulèvent des inquiétudes à l'égard d'une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des

prostaglandines au début de la grossesse. Il est considéré que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des fausses couches avant et après l'implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de diverses malformations a été signalée, dont des malformations cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique. A partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée, l'utilisation de l'ibuprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. 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 le traitement, au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme qui tente de concevoir, ou pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. L'ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus) ;

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

- un allongement possible du temps de saignement, un effet anti-agrégant pouvant se produire même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation de l'accouchement.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer en faibles concentrations dans le lait maternel. Aucun effet nocif pour les nourrissons n'est connu à ce jour. Par conséquent, l'ibuprofène peut être utilisé pendant l'allaitement pour le traitement à court terme de la douleur et de la fièvre à la dose recommandée. La sécurité après une utilisation à long terme n'a pas été établie.

Fertilité

Certaines données indiquent que les médicaments qui inhibent la synthèse des cyclo-oxygénases/prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine par 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

L'ibuprofène n'a aucune incidence ou une incidence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, étant donné qu'à forte dose, des effets secondaires tels que fatigue, somnolence, vertiges et troubles visuels (rapportés comme peu fréquents) peuvent être ressentis, la capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner des machines peut être altérée dans des cas individuels. Cet effet est potentialisé par la consommation simultanée d'alcool.

4.8. Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

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

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après administration. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Les effets indésirables sont principalement dose-dépendants et varient d'un individu à l'autre. En particulier, le risque de survenue de saignements gastro-intestinaux dépend de l'intervalle posologique et de la durée du traitement. Pour les autres facteurs de risque connus, voir rubrique 4.4.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Un œdème, une hypertension et une insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Certains des effets indésirables mentionnés ci-dessous sont moins fréquents lorsque la dose quotidienne maximale est de 1 200 mg par rapport au traitement à forte dose chez les patients atteints de rhumatismes.

L'évaluation des effets indésirables est normalement basée sur les fréquences suivantes :

Très fréquents (? 1/10)

Fréquents (? 1/100 à 1/10)

Peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100)

Rares (? 1/10 000 à 1/1 000)

Très rares (1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Voir « Description des effets indésirables sélectionnés » ci-dessous.

| | Très fréquents | Fréquents | Peu fréquents | Rares |
|--|----------------|-----------|---------------|-------|
|--|----------------|-----------|---------------|-------|

| | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------------|
| Infections et infestations | | | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Affections du système immunitaire | | | Réactions d'hypersensibilité, comme le prurit, l'urticaire, le purpura et l'exanthème, ainsi que crises d'asthme (parfois avec hypotension) (voir rubrique 4.4) | Syndrome du lupus érythémateux |
| Troubles endocriniens | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|-------------------------------|---|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Affections psychiatriques | | | | Dépression, confusion, hallucinations, réactions psychotiques |
| Affections du système nerveux | | Céphalées (voir rubrique 4.4), somnolence, vertiges, fatigue, agitation, étourdissements, insomnie, irritabilité | | |
| Affections oculaires | | | Troubles visuels [#] | Amblyopie toxique |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | | Acouphènes |
| Affections cardiaques | | | | |
| Affections vasculaires | | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Rhinite, bronchospasme | |

| | | | | |
|---------------------------------------|--|--|----------|--|
| Affections gastro-intestinales | Troubles gastro-intestinaux, tels que brûlures d'estomac, dyspepsie, douleur abdominale et nausées, vomissements, flatulences, diarrhées, constipation | Ulcères gastro-intestinaux, parfois avec saignement et perforation (voir rubrique 4.4), perte de sang occulte pouvant conduire à une anémie, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, colite, exacerbation d'une maladie intestinale inflammatoire, complications de diverticules coliques (perforation, fistule) | Gastrite | |
| Affections hépatobiliaires | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | Développement d'un œdème, en particulier chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique ou une néphrite interstitielle, pouvant être associé à une insuffisance rénale [#] | Nécrose papillaire rénale [#] |
| Grossesse, suites de couches et affections périnatales | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Investigations | | | | Augmentation de l'azote uréique sanguin, des transaminases sériques et de la phosphatase alcaline, diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, inhibition de l'agrégation plaquettaire, prolongation du saignement, diminution de la calcémie, augmentation de l'acide urique sérique |

Les études cliniques suggèrent que l'ibuprofène, en particulier des doses élevées (2 400 mg/jour), peut être associé à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections hématologiques et du système lymphatique

Les premiers symptômes ou signes possibles sont : fièvre, maux de gorge, aphtes superficiels, symptômes pseudo-grippaux, fatigue intense, saignements nasaux et cutanés. Ces dyscrasies sanguines peuvent survenir en particulier après une utilisation à long terme de doses élevées. Dans le cadre d'un traitement à long terme, un bilan sanguin doit être effectué régulièrement (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire

Cela peut être lié au mécanisme d'action des AINS. Si, pendant l'administration d'ibuprofène, des signes d'infection apparaissent ou s'aggravent, il est recommandé aux patients de consulter immédiatement un médecin. Il convient de vérifier si un traitement anti-infectieux/antibiotique est indiqué.

Affections du système nerveux

Au cours du traitement par ibuprofène, des symptômes de méningite aseptique ont été observés, tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou altération de la conscience. Les patients atteints de troubles auto-immuns du collagène (LED, maladie mixte du tissu conjonctif) y semblent prédisposés.

Affections oculaires

Des troubles oculaires réversibles, tels que l'amblyopie toxique, une vision floue et des modifications de la perception des couleurs, ont été observés. En cas de telles réactions, l'utilisation de l'ibuprofène doit être interrompue.

Affections du rein et des voies urinaires

Différents degrés d'altération de la fonction rénale peuvent survenir, en particulier lors de l'utilisation à long terme de doses élevées. Une diminution soudaine de l'insuffisance rénale peut également être associée à une réaction d'hypersensibilité généralisée.

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

Chez l'enfant, l'ingestion de plus de 400 mg/kg peut provoquer des symptômes. Chez l'adulte, l'effet dose-réponse est moins net. La demi-vie de surdosage est comprise entre 1,5 et 3 heures.

Symptômes

La plupart des patients ayant ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS ne développent que des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques des diarrhées. Le nystagmus, les acouphènes, les maux de tête, la confusion et les saignements gastro-intestinaux sont également possibles. En cas d'intoxication plus grave, la toxicité est observée dans le système nerveux central. Elle se manifeste par une agitation, des étourdissements, une somnolence, parfois une désorientation, une perte de conscience (chez les enfants, également des crises myocloniques) ou un coma. Parfois, les patients développent des convulsions. En cas d'intoxication grave, des douleurs thoraciques, des palpitations, des convulsions (principalement chez les enfants), une faiblesse et des vertiges, du sang dans les urines, une hypothermie, des problèmes respiratoires, une acidose métabolique peuvent également survenir et le temps de prothrombine/INR peut être prolongé, probablement en raison d'une interférence avec les actions des facteurs de coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques peuvent survenir. L'exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques. De

plus, l'hypotension et la dépression respiratoire sont également possibles.

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

Conduite à tenir

Le traitement doit être symptomatique et de soutien, et inclure le maintien d'une voie respiratoire dégagée et la surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à ce qu'ils soient stables. La vidange gastrique ou l'administration orale de charbon actif est indiquée si le patient se présente dans l'heure qui suit l'ingestion plus de 400 mg par kg de poids corporel. Si l'ibuprofène a déjà été absorbé, des substances alcalines doivent être administrées pour favoriser l'excrétion de l'ibuprofène dans les urines. Si elles sont fréquentes ou prolongées, les convulsions doivent être traitées avec du diazépam ou du lorazépam par voie intraveineuse. Des bronchodilatateurs doivent être administrés en cas d'asthme. Aucun antidote spécifique n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, dérivés de l'acide propionique, code ATC : M01AE01.

Mécanisme d'action

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui, dans les modèles conventionnels d'expérimentation animale, s'est avéré efficace par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez l'homme, l'ibuprofène réduit la douleur, les gonflements et la fièvre liés à l'inflammation. De plus, l'ibuprofène inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

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 de 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

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques. IBUPROFENE ARROW renferme 400 mg d'ibuprofène sous forme de solution contenue dans une capsule de gélatine.

Absorption

La concentration sérique maximale est atteinte très rapidement, 30 minutes environ après administration par voie orale.

Après une prise unique d'une dose de 1 capsule à 400 mg, la concentration sérique maximale est d'environ 50 µg/mL. L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{\max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{\max} plasmatique. Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par les femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures

Biotransformation

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé à 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement des glucuro-conjugués. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène ne sont pas significativement altérés en cas d'insuffisance rénale et hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas de changement de posologie.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène dans les expériences animales a été observée principalement sous forme de lésions et d'ulcérations dans le tractus gastro-intestinal. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont fourni aucune preuve cliniquement significative d'un potentiel mutagène de l'ibuprofène. Dans des études chez les rats et les souris, aucune preuve d'effets cancérogènes de l'ibuprofène n'a été observée. L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez les lapins ainsi qu'une perturbation de l'implantation chez diverses espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène traverse le placenta et, à des doses toxiques pour la mère, une augmentation de l'incidence des malformations (par exemple, des anomalies septales ventriculaires) a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Macrogol 600
Hydroxyde de potassium

Enveloppe de la capsule :

Gélatine
Sorbitol liquide

Encre d'impression : composants de l'encre d'impression (noire) :

Oxyde de fer noir (E 172)
Propylène glycol (E1520)
Hypromellose 2910 (6 cP)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches opaques en PVC/PVdC-Aluminium conditionnées dans des cartons préimprimés.

Ce médicament est conditionné sous plaquettes de 10, 12, 14, 20, 30, 36 et 50 capsules molles. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

L'ibuprofène peut présenter un risque pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 302 359 7 3 : 10 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVdC-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.