ANSM - Mis à jour le : 17/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 200 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, jaune pâle à beige, de 9 mm ± 1,0 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de courte durée :

- des douleurs légères à modérées telles que céphalées dont céphalées migraineuses, douleurs dentaires ;
- des dysménorrhées primaires ;
- de la fièvre.

IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 40 kg de poids corporel (12 ans et plus).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose d'ibuprofène dépend de l'âge et du poids corporel du patient. Utilisation de courte durée uniquement.

Si, chez les enfants et les adolescents, IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL doit être pris pendant plus de 3 jours, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé au patient de consulter un médecin.

Si, chez les adultes, IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL doit être pris pendant plus de 3 jours en cas de fièvre ou de céphalées migraineuses ou pendant plus de 4 jours pour le traitement de la douleur, ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé au patient de consulter un médecin.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

Douleurs légères à modérées et fièvre

Adultes et adolescents à partir de 40 kg de poids corporel (12 ans et plus) :

200 à 400 mg administrés en une dose unique ou 3 à 4 fois par jour avec un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 1 200 mg.

Céphalées migraineuses

Adultes et adolescents à partir de 40 kg de poids corporel (12 ans et plus) :

400 mg administrés en une dose unique, si nécessaire 400 mg administrés avec un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 1 200 mg.

Dysménorrhées primaires

Adultes et adolescentes à partir de 40 kg de poids corporel (12 ans et plus) :

200 à 400 mg 1 à 3 fois par jour, avec un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises, selon les besoins. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 1 200 mg.

Populations particulières

Sujets âgés

Les AINS doivent être utilisés avec une prudence particulière chez les patients âgés qui sont plus sensibles aux événements indésirables et qui présentent un risque accru d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale potentiellement mortelle (voir rubrique 4.4). Si le traitement est jugé nécessaire, la dose la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes doit être utilisée. Le traitement doit être réévalué à intervalle régulier et arrêté en l'absence de bénéfice observable ou en cas d'intolérance.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une réduction légère ou modérée de la fonction rénale, la dose doit être maintenue la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes et la fonction rénale doit être surveillée. (Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une réduction légère ou modérée de la fonction hépatique, la dose doit être maintenue la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes et la fonction hépatique doit être surveillée. (Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL ne doit pas être utilisé chez les adolescents pesant moins de 40 kg ou chez les enfants âgés de moins de 12 ans. D'autres formes pharmaceutiques d'ibuprofène appropriées doivent être utilisées dans ce groupe d'âge.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau, de préférence après un repas. Il est recommandé aux patients qui ont l'estomac sensible de prendre IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL au cours d'un repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Antécédent de réactions d'hypersensibilité (par exemple, bronchospasme, asthme, rhinite, angioœdème ou urticaire) associées à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- Troubles de la formation du sang non élucidés.

- Ulcère ou hémorragie gastroduodénal(e) actif/ive ou antécédent d'ulcère ou d'hémorragie gastroduodénal(e) récurrent(e) (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou de saignement avéré[e]).

- Antécédent de saignement ou de perforation gastro-intestinal(e) lié(e) à un traitement antérieur par AINS.

- Saignement cérébrovasculaire ou autre saignement actif.

- Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire inférieure à 30 mL/min).

- Insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA IV) ou coronaropathie sévère. Voir également rubrique 4.4.

- Pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel fœtal pouvant être associée à une hypertension artérielle pulmonaire. Le travail peut être retardé et allongé avec une tendance accrue aux saignements aussi bien chez la mère que chez l'enfant (voir rubrique 4.6).

- Patients souffrant de déshydratation sévère (causée par des vomissements, une diarrhée ou une prise hydrique insuffisante).

IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL est contre-indiqué chez les adolescents pesant moins de 40 kg ou chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante d'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL avec des AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, augmente le risque d'effets indésirables et doit être évitée.

Les patients asthmatiques doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre de l'ibuprofène (voir ci-dessous).

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 ci-dessous Risques GI et cardiovasculaires). Les patients traités à long terme par AINS doivent faire l'objet d'une surveillance médicale afin de rechercher d'éventuels événements indésirables.

Dans les situations suivantes, IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL doit uniquement être administré après une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque :

- lupus érythémateux disséminé (LED) ou autres maladies auto-immunes ;
- trouble congénital du métabolisme de la porphyrine (par exemple, porphyrie aiguë intermittente) ;
- premier et deuxième trimestres de la grossesse ;
- allaitement.

Des précautions particulières doivent être prises dans les cas suivants :

- maladies gastro-intestinales, y compris maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) ;
- insuffisance cardiaque et hypertension ;
- réduction de la fonction rénale ;
- dysfonction hépatique ;
- trouble hématopoïétique ;
- anomalies de la coagulation du sang ;
- allergies, rhume des foins, gonflement chronique de la muqueuse nasale, végétations adénoïdes, bronchopneumopathie chronique obstructive ou asthme bronchique ;
- immédiatement après des interventions chirurgicales majeures.

Saignement, ulcération et perforation gastro-intestinal(e)

Des cas de saignement, d'ulcération ou de perforation GI, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes d'alerte ou antécédents d'événements GI graves.

Le risque de saignement, d'ulcération ou de perforation GI est plus élevé aux doses plus fortes d'AINS chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complications à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3), et chez les sujets âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible.

L'administration concomitante d'agents protecteurs (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant un traitement concomitant par acide acétylsalicylique à faible dose ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal. (Voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité GI, en particulier les sujets âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (notamment des saignements GI), en particulier pendant les phases initiales du traitement.

La prudence s'impose chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticoïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine ou l'héparine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas de saignement ou d'ulcération GI chez les patients recevant IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) car ces affections peuvent s'aggraver. (Voir rubrique 4.8).

Sujets âgée

Les sujets âgés présentent une fréquence accrue d'effets indésirables liés aux AINS, notamment de saignements et de perforations gastro-intestinaux/ales qui peuvent être fatal(e)s (voir rubrique 4.2).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence (discussion avec un médecin ou un pharmacien) est de mise lors de l'instauration d'un traitement chez des patients présentant 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, en particulier à fortes doses (2 400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Globalement, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faible dose (par exemple, ? 1 200 mg par jour) est associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (classes NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après un examen approfondi et les fortes doses (2 400 mg/jour) doivent être évitées.

Une attention particulière doit également être portée avant l'instauration d'un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme), en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), 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). La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL en cas de varicelle.

Effets rénaux

L'ibuprofène peut entraîner une rétention de sodium, de potassium et de liquides chez les patients n'ayant pas souffert précédemment de troubles rénaux en raison de son effet sur la

perfusion rénale. Cela peut entraîner un œdème ou même provoquer une insuffisance cardiaque ou une hypertension chez les patients prédisposés.

Comme avec d'autres AINS, l'administration prolongée d'ibuprofène chez l'animal a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres modifications pathologiques au niveau rénal. Chez l'être humain, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'une hématurie, d'une protéinurie et occasionnellement d'un syndrome néphrotique ont été rapportés. Des cas de toxicité rénale ont également été observés chez des patients pour lesquels les prostaglandines jouent un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la formation des prostaglandines et, par la suite, du débit sanguin rénal, ce qui peut déclencher une décompensation rénale manifeste. Les patients à risque accru d'une telle réaction sont ceux qui présentent une dysfonction rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et des IEC, ainsi que les sujets âgés. L'arrêt du traitement par AINS est généralement suivi d'un retour à l'état d'avant le traitement.

Dissimulation des symptômes d'infections sous-jacentes

IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL peut masquer les symptômes d'infection, ce qui peut retarder l'instauration d'un traitement approprié et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. Cela a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsqu'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à 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.

Autres précautions

Des réactions sévères d'hypersensibilité aiguë (par exemple, choc anaphylactique) sont observées dans de très rares cas. Dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité après la prise ou l'administration d'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL, le traitement doit être arrêté. Les mesures médicales nécessaires en fonction des symptômes doivent être mises en œuvre par un personnel spécialisé.

Un bronchospasme, une urticaire ou un angiocœdème peut se déclencher chez les patients souffrant ou présentant des antécédents d'asthme bronchique, de rhinite chronique, de sinusite, de polypes nasaux, de végétations adénoïdes ou de maladies allergiques.

L'utilisation prolongée de tout type d'antalgique pour des céphalées peut aggraver ces dernières. Dans ce cas ou en cas de suspicion, il convient de consulter un médecin et d'arrêter le traitement. Le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients qui présentent des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

D'une manière générale, la prise habituelle d'antalgiques, en particulier l'association de plusieurs substances antalgiques, peut entraîner des lésions rénales permanentes 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. Cela doit donc être évité.

Au cours du traitement par l'ibuprofène, quelques cas de symptômes de méningite aseptique, tels que raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation, ont été observés chez des patients présentant des maladies auto-immunes (telles que lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes).

L'ibuprofène peut temporairement inhiber la fonction des plaquettes sanguines et prolonger le temps de saignement. Les patients souffrant de troubles de la coagulation ou traités par anticoagulants doivent donc faire l'objet d'un suivi attentif.

En cas de traitement à long terme par l'ibuprofène, un contrôle régulier de la fonction hépatique et rénale ainsi qu'un hémogramme sont nécessaires, notamment chez les patients à haut risque.

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée car elle pourrait intensifier les effets indésirables des AINS, notamment 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(e), une vision trouble ou d'autres symptômes oculaires, une éruption cutanée, une prise de poids ou un œdème.

Population pédiatrique

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

IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL contient du sodium

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

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

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et des substances suivantes doit être évitée :

Acide acétylsalicylique : l'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont utilisés de manière concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière prolongée de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. La survenue d'un effet cliniquement pertinent est jugée peu probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Autres AINS, y compris salicylés : en raison d'effets synergiques, l'utilisation concomitante de plusieurs AINS peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux/ales. L'administration concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants : les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants tels que la warfarine ou l'héparine (voir rubrique 4.4). En cas de traitement simultané, la surveillance de l'état de coagulation est recommandée.

Méthotrexate : les AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate et certaines interactions métaboliques peuvent se produire et entraîner une diminution de la clairance du méthotrexate. L'administration d'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de méthotrexate peut entraîner une forte concentration de méthotrexate et augmenter ses effets toxiques. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'AINS et de fortes doses de méthotrexate doit être évitée. De même, le risque potentiel d'interactions lors d'un traitement à faible dose par méthotrexate doit être pris en compte, notamment chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale. Lors d'un traitement en association, la fonction rénale doit être surveillée.

L'ibuprofène (comme les autres AINS) doit uniquement être pris avec prudence en association avec les substances suivantes :

Digoxine, phénytoïne et lithium : l'administration concomitante d'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL avec des préparations à base de digoxine, de phénytoïne ou de lithium peut augmenter les taux sériques de ces médicaments. Une vérification du taux sérique de lithium, du taux sérique de digoxine et du taux sérique de phénytoïne n'est généralement pas nécessaire en cas d'utilisation correcte (sur 3 ou 4 jours maximum).

Diurétiques et antihypertenseurs : les diurétiques et les IEC peuvent augmenter la néphrotoxicité des AINS. Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, y compris les IEC et les bêta-bloquants. Chez les patients présentant une réduction de la fonction rénale (par exemple, patients déshydratés ou patients âgés présentant une réduction de la fonction rénale), l'utilisation concomitante d'un IEC, d'un bêta-bloquant et d'un antagoniste de l'angiotensine II avec un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, l'association de ces médicaments doit être utilisée avec prudence, notamment chez les patients âgés. Il faut indiquer aux patients de boire des quantités suffisantes de liquides et une surveillance régulière de la fonction rénale doit être envisagée au tout début du traitement combiné.

L'administration concomitante d'IBUPROFENE ZENTIVA CONSEIL et de diurétiques d'épargne potassique ou d'IEC peut entraîner une hyperkaliémie. Une surveillance attentive des taux de potassium est nécessaire.

Captopril : les études expérimentales indiquent que l'ibuprofène neutralise l'effet d'augmentation de l'excrétion sodique du captopril.

Aminosides : les AINS peuvent ralentir l'élimination des aminosides et augmenter leur toxicité.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : risque accru de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine : le risque d'une atteinte rénale due à la ciclosporine augmente avec l'administration concomitante de certains AINS. Cet effet ne peut être exclu non plus en cas d'association de la ciclosporine avec l'ibuprofène.

Cholestyramine : le traitement concomitant par la cholestyramine et l'ibuprofène entraîne une absorption prolongée et réduite (de 25 %) de l'ibuprofène. Les médicaments doivent être administrés en respectant un intervalle d'au moins une heure.

Tacrolimus : risque accru de néphrotoxicité.

Zidovudine : un risque accru d'hémarthrose et d'hématomes est observé chez les hémophiles infectés par le VIH recevant un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène. Il pourrait exister un risque accru d'hématotoxicité en cas d'utilisation concomitante de zidovudine et d'AINS. La réalisation d'un hémogramme 1 à 2 semaines après le début de l'utilisation concomitante est recommandée.

Ritonavir : peut augmenter les concentrations plasmatiques des AINS.

Mifépristone : si les AINS sont utilisés dans les 8 à 12 jours suivant l'administration de mifépristone, ils peuvent réduire son effet.

Probénécide ou sulfinpyrazone : peuvent retarder l'élimination de l'ibuprofène. L'action uricosurique de ces substances est diminuée.

Antibiotiques de la famille des quinolones : les données obtenues chez l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques de la famille des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de développement de convulsions.

Sulfamides hypoglycémiants : les AINS peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants. En cas de traitement simultané, il est recommandé de surveiller la glycémie.

Corticoïdes : risque accru d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal(e) (voir rubrique 4.4).

Antiagrégants plaquettaires (par exemple, clopidogrel, ticlopidine) : augmentent le risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Alcool, bisphosphonates et oxpentifylline (pentoxifylline) : peuvent potentialiser les effets indésirables GI et le risque de saignement et d'ulcération.

Baclofène : majoration de la toxicité du baclofène.

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 exposition accrue à l'ibuprofène S(+) d'environ 80 à 100 % a été démontrée. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée lorsque des inhibiteurs puissants du CYP2C9 sont administrés de façon concomitante, en particulier lorsque l'ibuprofène à forte dose (2 400 mg/jour) est administré avec du voriconazole ou du fluconazole.

Extraits de plantes : le ginkgo biloba peut potentialiser le risque de saignement lié aux AINS.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement de l'embryon/du fœtus.

Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche ainsi que de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. Le risque semble augmenter 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 pertes pré et post-implantatoires et de la létalité embryonnaire/fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

A partir de la 20ème semaine de grossesse, l'utilisation de l'ibuprofène peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ce phénomène peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés suite à un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux se résolvant après l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'ibuprofène ne doit pas être administré au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme essayant de concevoir un enfant, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit rester la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. La surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. L'ibuprofène doit être arrêté si un oligohydramnios ou une constriction du canal artériel sont constatés.

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

- le fœtus à :
    - une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
    - une dysfonction rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec un oligoamnios (voir ci-dessus) ;
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :

- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut se produire même à des doses très faibles ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail.

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

Allaitement

L'ibuprofène est excrété dans le lait maternel, mais avec les doses thérapeutiques administrées dans le cadre d'un traitement de courte durée le risque d'un effet sur le nourrisson semble peu probable. Si, toutefois, un traitement plus long est prescrit, un sevrage précoce de l'enfant devra être envisagé.

Fertilité

Il existe des preuves suggérant que les médicaments qui inhibent la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation. Cela est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Puisque des effets indésirables sur le système nerveux central tels qu'une fatigue et des sensations vertigineuses peuvent survenir lors de l'utilisation de l'ibuprofène à fortes doses, la capacité à réagir et à prendre activement part à la circulation routière ainsi qu'à utiliser des machines peut être affectée, dans des cas isolés. Ces effets sont majorés en cas d'association avec de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

En ce qui concerne les effets indésirables suivants, il faut noter qu'ils sont essentiellement dose-dépendants et qu'ils varient d'un sujet à l'autre.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont gastro-intestinaux. Des ulcères gastroduodénaux, une perforation ou un saignement GI, parfois d'issue fatale, peuvent survenir, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, une diarrhée, des flatulences, une constipation, une dyspepsie, des douleurs abdominales, un méléna, une hématémèse, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après l'administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée.

En particulier, le risque de saignement gastro-intestinal dépend de l'intervalle posologique et de la durée du traitement.

Des études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à forte dose (2 400 mg par 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).

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Le tableau suivant résume les effets indésirables de l'ibuprofène, répartis en groupes selon la terminologie MedDRA, avec leur fréquence : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000), fréquence

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Infections et infestations

Très rare : une exacerbation d'inflammations liées à une infection (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été décrite. Cela est peut-être associé au mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des symptômes de méningite aseptique avec raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou troubles de la conscience ont été observés sous ibuprofène. Les patients présentant des maladies auto-immunes (LED, connectivites mixtes) semblent être prédisposés.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose, neutropénie). Les premiers signes ou symptômes peuvent être les suivants : fièvre, maux de gorge, ulcères superficiels dans la bouche, symptômes pseudo-grippaux, fatigue sévère, saignement de nez et cutané.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité telles qu'une urticaire, un prurit et un exanthème ainsi que des crises d'asthme (parfois avec une hypotension).

Rare : syndrome de lupus érythémateux.

Très rare : réactions d'hypersensibilité sévères. Les symptômes peuvent inclure : œdème facial, gonflement de la langue, gonflement du larynx interne avec constriction des voies respiratoires, dyspnée, tachycardie, baisse de la pression artérielle pouvant aller jusqu'à un choc menaçant le pronostic vital.

Affections psychiatriques

Rare : dépression, confusion, hallucinations.

Très rare : réactions psychotiques.

Fréquence indéterminée : anxiété.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées, somnolence, vertige, fatigue, agitation, sensations vertigineuses, insomnie, irritabilité.

Très rare : méningite aseptique.

Fréquence indéterminée : névrite optique, paresthésies.

Affections oculaires

Peu fréquent : troubles visuels.

Rare : amblyopie toxique.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare : acouphènes.

Fréquence indéterminée : troubles de l'audition.

Affections cardiaques

Très rare : palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire aigu, œdème.

Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections vasculaires

Très rare : hypertension, vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite, bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : problèmes gastro-intestinaux, tels que brûlures d'estomac, dyspepsie, douleurs abdominales et nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation.

Peu fréquent : ulcères gastro-intestinaux, parfois associés à un saignement et à une perforation (voir rubrique 4.4), pertes de sang occultes pouvant entraîner une anémie, un méléna, une hématémèse, une stomatite ulcéreuse, une colite, une exacerbation de la colite et de la maladie de Crohn, des complications des diverticules coliques (perforation, fistule), gastrite.

Très rare : œsophagite, pancréatite, sténoses intestinales.

Affections hépatobiliaires

Très rare : dysfonction hépatique, atteinte hépatique, notamment lors d'un traitement à long terme, insuffisance hépatique, hépatite aiguë, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : réactions de photosensibilité, diverses éruptions cutanées.

Très rare : réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, réactions bulleuses y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), alopécie, fasciite nécrosante. Dans des cas exceptionnels, des infections cutanées sévères et des complications au niveau des tissus mous peuvent survenir au cours d'une varicelle.

Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : formation d'œdèmes, notamment chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, syndrome néphrotique, une néphrite interstitielle pouvant être associée à une insuffisance rénale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : malaise.

Investigations

Rare : augmentation de l'azote uréique sanguin, des transaminases sériques et des phosphatases alcalines, diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, inhibition de l'agrégation plaquettaire, allongement du temps de saignement, diminution du calcium sérique, augmentation de l'acide urique sérique.

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

Symptômes

La plupart des patients ayant ingéré des quantités cliniquement importantes d'AINS développeront uniquement des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques ou, plus rarement, une diarrhée. Des acouphènes, des céphalées et un saignement gastro-intestinal sont également possibles. Dans des cas plus graves d'intoxication, une toxicité est observée au niveau du système nerveux central, se manifestant par une somnolence, occasionnellement une excitation et une désorientation ou un coma. Certains patients développent occasionnellement

des convulsions. Les enfants peuvent également développer des crampes myocloniques. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut se produire et le temps de prothrombine/l'INR peut être prolongé, probablement par interférence avec les actions des facteurs de coagulation circulants. Une insuffisance rénale aiguë et une atteinte hépatique peuvent se produire. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

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

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement doit être symptomatique et de soutien et inclure le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et une surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à stabilisation du patient. Un lavage gastrique ou l'administration orale de charbon activé est indiqué(e) si le patient est présenté au cours de l'heure qui suit l'ingestion de plus de 400 mg par kg de poids corporel. Si l'ibuprofène a déjà été absorbé, des substances alcalines doivent être administrées afin de favoriser l'excrétion de l'ibuprofène acide dans les urines. Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées avec du diazépam ou du lorazépam par voie intraveineuse. Des bronchodilatateurs doivent être administrés en cas d'asthme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

L'ibuprofène est un AINS qui possède une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Les modèles animaux de douleur et d'inflammation indiquent que l'ibuprofène inhibe efficacement la synthèse des prostaglandines. Chez l'être humain, l'ibuprofène réduit la douleur peut-être causée par l'inflammation ou liée à celle-ci, les gonflements et la fièvre. L'ibuprofène exerce un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase. De plus, l'ibuprofène exerce un effet inhibiteur sur l'ADP (adénosine diphosphate) ou sur l'agrégation plaquettaire stimulée par le collagène.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont utilisés de manière concomitante. Certaines études pharmacodynamiques révèlent que lorsque des doses uniques d'ibuprofène 400 mg sont prises dans les 8 heures qui précèdent ou dans les 30 minutes qui suivent 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 y ait des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière prolongée de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. La survenue d'un effet cliniquement pertinent est jugée peu probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

L'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines dans l'utérus, réduisant ainsi la pression intra-utérine au repos et active, les contractions utérines périodiques et la quantité de prostaglandines libérées dans la circulation. Ces modifications sont supposées expliquer l'atténuation des douleurs menstruelles. L'ibuprofène inhibe la synthèse rénale des prostaglandines, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale, une rétention hydrique et une insuffisance cardiaque chez les patients à risque (voir rubrique 4.3).

Les prostaglandines sont liées à l'ovulation et l'utilisation de médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines pourrait donc affecter la fertilité des femmes (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.3).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ibuprofène est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal, les concentrations sériques maximales étant atteintes 1 à 2 heures après l'administration.

Distribution

L'ibuprofène est rapidement distribué dans l'ensemble de l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %.

Biotransformation

L'ibuprofène est métabolisé dans le foie (hydroxylation, carboxylation).

Elimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 heures chez les individus sains. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont principalement éliminés (90 %) par les reins mais également dans la bile.

Populations particulières

Sujets âgés

A condition qu'il n'y ait pas d'insuffisance rénale, seules de faibles différences cliniquement non significatives existent dans le profil pharmacocinétique et l'excrétion urinaire entre les personnes jeunes et âgées.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, une augmentation de l'ibuprofène (S) non lié, des valeurs de l'ASC pour l'ibuprofène (S) et des rapports des ASC des énantiomères (S/R) ont été rapportés par rapport à des témoins sains.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale traités par dialyse, la fraction libre moyenne d'ibuprofène était d'environ 3 % contre environ 1 % chez les volontaires sains. Une altération sévère de la fonction rénale peut entraîner une accumulation des métabolites de l'ibuprofène. La signification de cet effet n'est pas connue. Les métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

La maladie hépatique alcoolique avec une insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas sensiblement altéré les paramètres pharmacocinétiques.

Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de 6 à 10) traités par ibuprofène racémique, un allongement moyen d'un facteur 2 de la demi-vie a été observé et le rapport des ASC des énantiomères (S/R) était significativement plus

faible que chez les témoins sains, suggérant une altération de l'inversion métabolique de l'ibuprofène(R) en énantiomère (S) actif (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

L'ibuprofène étant un produit bien établi et largement utilisé, sa sécurité préclinique est bien documentée.

La toxicité sub-chronique et chronique de l'ibuprofène lors des expérimentations chez l'animal a principalement été observée sous forme de lésions et d'ulcères du tractus gastrique.

Les tests *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun potentiel mutagène cliniquement significatif de l'ibuprofène. Par ailleurs, aucun effet carcinogène n'a été observé chez le rat et la souris.

L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez les lapines et une altération de l'implantation chez plusieurs espèces animales (lapin, rat et souris). Les études de reproduction menées chez des rates et des lapines ont révélé que l'ibuprofène traversait le placenta. Après l'administration de doses materno-toxiques, une incidence accrue de malformations a été observée (au niveau du septum interventriculaire).

L'ibuprofène peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre granulaire :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous plaquettes (PVC/Aluminium) en boîtes de 10, 12, 20, 24 et 30.

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous plaquettes (PVC/Glassine) en boîtes de 10, 20 et 50.

Le conditionnement secondaire est une boîte pliante en papier.

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 (voir rubrique 5.3).

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

ZENTIVA FRANCE
35 RUE DU VAL DE MARNE
75013 PARIS

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

- 34009 302 775 4 6 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 302 486 7 6 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 486 8 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 486 9 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Glassine).

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.