ANSM - Mis à jour le : 27/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 400 mg

Pour une capsule molle.

Excipient à effet notoire : chaque capsule molle contient 72,4 mg de sorbitol liquide partiellement déshydraté (E 420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules molles en gélatine de forme ovale (environ 16 mm x 10 mm), incolores ou légèrement jaunes et remplies d'une solution transparente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle est indiqué chez les adultes et les adolescents pesant au moins 40 kg (12 ans et plus) dans le traitement symptomatique de courte durée des douleurs légères à modérées, telles que maux de tête, douleurs dentaires, règles douloureuses et fièvre.

4.2. Posologie et mode d'administration

Utilisation orale à court terme seulement.

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

Posologie

Adultes et adolescents pesant au moins 40 kg (12 ans et plus).

La dose unique recommandée est de 400 mg (1 capsule), pouvant être prise jusqu'à 3 fois par jour, si nécessaire.

L'intervalle entre les prises doit être d'au moins 6 heures.

La dose quotidienne maximale de 1 200 mg ne doit pas être dépassée sur une période de 24 heures.

Population pédiatrique

IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle n'est pas destiné aux adolescents pesant moins de 40 kg ni aux enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées

Les personnes âgées présentent un risque accru de conséquences graves liées aux effets indésirables. Si un AINS est jugé nécessaire, il convient d'utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter d'éventuelles hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par AINS.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose doit être maintenue aussi faible que possible et la fonction rénale doit être surveillée (voir rubrique 4.4). Le médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

La prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose doit être maintenue aussi faible que possible (voir rubrique 4.4). Le médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

La capsule molle doit être prise avec un verre d'eau et ne doit pas être mâchée.

Il est recommandé aux patients ayant une fragilité gastrique de prendre IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle pendant les repas.

Durée du traitement

Si un adolescent de 12 à 18 ans a besoin de ce médicament pendant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent, un médecin doit être consulté.

Chez l'adulte, si la douleur dure plus de 4 jours, ou si la fièvre dure plus de 3 jours, ou si la douleur ou la fièvre s'aggravent ou d'autres symptômes apparaissent, un bilan clinique de la situation doit être effectué.

4.3. Contre-indications

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

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

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

- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale liés à un traitement antérieur par AINS.

- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Troubles de l'hématopoïèse d'origine inconnue.
- Hémorragie cérébrovasculaire ou d'une autre hémorragie active.
- Affections impliquant une tendance accrue aux saignements.
- Déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, de la diarrhée ou un apport liquidien insuffisant).

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).

Effets gastro-intestinaux

Des cas de saignements, d'ulcères ou de perforations gastro-intestinaux, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes d'avertissement ni d'antécédents de troubles gastro-intestinaux.

Le risque de saignement, d'ulcère ou de perforation au niveau gastro-intestinal augmente avec les doses d'AINS administrées chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication hémorragique ou de perforation (voir rubrique 4.3) et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible possible.

Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par ex. le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à proton) doit être envisagé pour ces patients, mais également pour les patients nécessitant un traitement concomitant par une faible dose d'acide acétylsalicylique ou par d'autres médicaments 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'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (notamment en cas de saignement gastro-intestinal) et particulièrement au stade initial du traitement.

La prudence est recommandée chez les patients suivant un traitement concomitant qui pourrait augmenter le risque d'ulcère ou de saignement, comme les corticoïdes par voie orale, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'un saignement ou un ulcère gastro-intestinal survient chez les patients prenant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.3).

Les AINS doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant des antécédents de troubles gastro-intestinaux (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), car ces affections peuvent être exacerbées (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence (discussion avec le médecin ou le pharmacien) est de mise avant de commencer un traitement chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, au vu des cas de rétention hydrique, d'hypertension et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2 400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par ex. infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faible dose (par ex. ≤1 200 mg/jour) est associé à une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels.

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

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

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle. Le syndrome de Kounis se caractérise par des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant provoquer un infarctus du myocarde.

Risques dermatologiques

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), telles 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 médicamenteuse) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), 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).

Insuffisance rénale et/ou hépatique

L'ibuprofène doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie hépatique ou rénale et en particulier en cas de traitement diurétique simultané, dans la mesure où l'inhibition des prostaglandines peut provoquer une rétention hydrique et une détérioration de la fonction rénale. En cas d'administration chez ces patients, la dose d'ibuprofène doit être aussi faible que possible et la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance régulière (voir rubriques 4.3 et 4.8).

En cas de déshydratation, un apport hydrique suffisant doit être assuré.

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

D'une manière générale, la prise régulière 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 est élevé chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, ainsi que ceux traités par diurétiques ou IEC. L'arrêt du traitement par AINS entraîne généralement le retour à l'état antérieur au traitement.

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner de légères augmentations transitoires de certains paramètres hépatiques, ainsi que des augmentations significatives des transaminases (SGOT et SGPT). En cas d'élévation significative de ces paramètres, le traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Dissimulation des symptômes d'infections sous-jacentes

L'ibuprofène 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. Lorsque IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle est administré pour soulager la fièvre ou la douleur associée à une infection, une surveillance de l'infection est recommandée. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent.

Sujets âgés

Les personnes âgées présentent une fréquence accrue d'effets indésirables liés aux AINS, notamment de saignement et de perforation gastro-intestinal(e) pouvant être fatal(e) (voir rubrique 4.2).

Autres

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, telles que des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent survenir sans exposition préalable au médicament. Les réactions d'hypersensibilité aiguë sévères (par exemple, un choc anaphylactique) sont très rares. Dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité après la prise d'ibuprofène, le traitement doit être interrompu. Des mesures médicales appropriées, adaptées aux symptômes, doivent être mises en place par un personnel spécialisé.

Troubles respiratoires

Un bronchospasme peut se déclencher chez les patients souffrant ou présentant des antécédents d'asthme bronchique ou de pathologie allergique (voir rubrique 4.3).

LED et maladie du tissu conjonctif mixte

De rares cas de méningite aseptique ont été observés chez des patients traités par ibuprofène. Bien que cela soit probablement plus susceptible de se produire chez des patients souffrant de lupus érythémateux disséminé (LED) et de connectivites liées à cette affection, des cas de méningite aseptique ont été rapportés chez des patients qui ne présentent pas de pathologie chronique sous-jacente, et ce risque doit donc être pris en compte en cas d'administration de ce médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Les enfants et adolescents déshydratés présentent un risque d'insuffisance rénale.

Autres AINS

L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients recevant un traitement à long terme par ibuprofène, la fonction rénale, la fonction hépatique, la fonction hématologique et les paramètres hématologiques doivent être surveillés par mesure de précaution.

Une surveillance médicale particulière est requise lors de l'administration à des patients immédiatement après une intervention chirurgicale majeure.

Durant le traitement à long terme à doses élevées d'antalgiques, des céphalées peuvent survenir et celles-ci ne doivent pas être traitées par une augmentation de la dose du médicament.

Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine d'infections cutanées graves et de complications des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Il est donc conseillé d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle.

L'ibuprofène ne doit être utilisé chez les patients atteints de porphyrie aiguë intermittente qu'après une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque.

La consommation concomitante d'alcool et d'AINS, y compris l'ibuprofène, peut augmenter le risque d'effets indésirables affectant le tractus gastro-intestinal, comme une hémorragie gastro-intestinale, ou le système nerveux central, probablement en raison d'un effet additif.

Avertissements relatifs aux excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par capsule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce médicament contient 72,4 mg de sorbitol (sous forme de sorbitol liquide partiellement déshydraté) par capsule, équivalant à 1,03 mg/kg.

Interactions avec des tests diagnostiques

- Temps de saignement (allongement possible jusqu'à 1 jour après l'arrêt du traitement).
- Glycémie (possible réduction).
- Clairance de la créatinine (possible réduction).
- Tests cutanés utilisant des allergènes.
- Hématocrite ou hémoglobine (possible réduction).
- Concentrations sanguines d'azote uréique et concentrations sériques de créatinine et de potassium (possible élévation).
- Tests de la fonction hépatique : élévation des transaminases.

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

De façon générale, les AINS doivent être utilisés avec prudence lors d'une association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcères ou de saignements gastro-intestinaux ou de dysfonction rénale.

Associations déconseillées

- *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 pourrait inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces médicaments 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 inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 :* éviter l'utilisation concomitante de deux ou plusieurs AINS (y compris l'acide acétylsalicylique), car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• *Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :* risque accru de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4). Les AINS ne doivent pas être associés à la ticlopidine en raison du risque d'effet cumulatif d'inhibition de la fonction plaquettaire.

• *Anticoagulants* : les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).

• *Mifépristone* : les AINS ne doivent pas être administrés dans les 8 à 12 jours suivant l'administration de mifépristone, car ils peuvent réduire son effet.

• *Hydantoïnes et sulfamides* : les effets toxiques de ces substances pourraient être majorés. Les taux plasmatiques de phénytoïne peuvent être augmentés en cas de traitement simultané par ibuprofène.

• *Lithium* : les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques de lithium, possiblement en réduisant la clairance rénale. La co-administration doit être évitée, à moins de surveiller la lithémie. Envisager de réduire la dose de lithium.

• *Méthotrexate administré à des doses supérieures ou égales à 15 mg/*semaine : en cas d'administration d'AINS et de méthotrexate à moins de 24 heures d'intervalle, une augmentation du taux plasmatique de méthotrexate est possible (la clairance rénale semble réduite par l'effet des AINS), entraînant une augmentation du risque de toxicité du méthotrexate. L'utilisation d'ibuprofène doit donc être évitée chez les patients recevant un traitement par méthotrexate à dose élevée.

• *Méthotrexate utilisé à des doses faibles, inférieures à 15 mg/semaine* : l'ibuprofène augmente les taux de méthotrexate. En cas d'association avec le méthotrexate à faible dose, les paramètres hématologiques du patient doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des premières semaines d'administration simultanée. Une surveillance accrue sera également nécessaire en cas de détérioration, même légère, de la fonction rénale et chez les patients âgés, ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale pour prévenir une réduction

possible de la clairance du méthotrexate.

• *Glycosides cardiaques (digoxine)* : les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides. Les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques de digoxine, augmentant ainsi le risque de toxicité de la digoxine.

• *Pentoxifylline* : chez les patients recevant un traitement par ibuprofène en association avec de la pentoxifylline, le risque hémorragique peut être accru ; il est donc recommandé de surveiller le temps de saignement.

• *Probénécide et sulfinpyrazone* : peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'ibuprofène. Cette interaction peut être liée à un mécanisme inhibiteur au site de sécrétion tubulaire rénale et de glucuronoconjugaison et peut nécessiter un ajustement de la dose d'ibuprofène.

• *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.

• *Thiazides et substances apparentées, diurétiques de l'anse et diurétiques épargneurs de potassium* : les AINS peuvent neutraliser l'effet diurétique de ces médicaments. L'utilisation simultanée d'un AINS et d'un diurétique peut augmenter le risque de néphrotoxicité, causée par les AINS, du fait de la diminution de la circulation sanguine dans les reins. Comme pour les autres AINS, le traitement concomitant par diurétiques épargneurs de potassium peut être associé à une augmentation des taux de potassium ; il est donc nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de cet ion.

• *Sulfamides hypoglycémiants* : les AINS peuvent majorer l'effet des sulfamides hypoglycémiants par déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces médicaments.

• *Ciclosporine, tacrolimus* : leur administration simultanée avec des AINS peut augmenter le risque de néphrotoxicité liée à la diminution de la synthèse rénale de prostaglandines. En cas d'administration concomitante, la fonction rénale doit être étroitement surveillée.

• *Antihypertenseurs (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et diurétiques* : les AINS peuvent réduire les effets de ces médicaments. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (par exemple, patients déshydratés ou patients âgés présentant une altération de la fonction rénale), la co-administration d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase pourrait entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, incluant possiblement une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients recevant simultanément un coxib et des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, des précautions doivent être prises en cas d'association, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être convenablement hydratés et il faut envisager de surveiller la fonction rénale au début de l'association et régulièrement par la suite. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.

- *Thrombolytiques* : peuvent augmenter le risque hémorragique.

- *Zidovudine* : risque accru de toxicité hématologique en cas de traitement simultané par AINS et 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 par zidovudine et ibuprofène.

- *Aminosides* : les AINS peuvent diminuer l'excrétion des aminosides.

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

- *Corticoïdes* : risque accru d'ulcères ou de saignements gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

- *Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)* : peuvent augmenter le risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

- *Aliments* : l'administration d'ibuprofène avec de la nourriture ralentit son taux d'absorption (voir rubrique 5.2).

- *Baclofène* : l'ibuprofène peut augmenter la toxicité du baclofène en raison de la possibilité d'accumulation liée à l'insuffisance rénale causée par l'ibuprofène.

- *Résines échangeuses d'ions* : l'administration d'ibuprofène avec des résines échangeuses d'ions (cholestyramine) diminue l'absorption de l'ibuprofène et, possiblement, son effet en fixant le médicament aux points anioniques de la résine.

- *Tacrine* : l'administration d'ibuprofène avec de la tacrine augmente la toxicité de la tacrine, provoquant des épisodes de délire, en raison de la possibilité de déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

- *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 en cas d'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP2C9, en particulier lors de l'administration de fortes doses d'ibuprofène avec du voriconazole ou du fluconazole.

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.

À partir de la 20ème semaine de grossesse, l'utilisation d'ibuprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. 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, l'ibuprofène ne doit pas être administré au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé lorsqu'une femme planifie une grossesse ou au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, il faut maintenir la dose à un niveau le plus faible possible, et le traitement doit être le plus court possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20ème semaine de gestation. Le traitement par ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

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 (voir ci-dessus).

En fin de grossesse, ils peuvent exposer la mère et le nouveau-né à :

- un possible allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines, entraînant un travail retardé ou allongé.

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

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent se retrouver dans le lait maternel à de très faibles concentrations. Il n'existe pas d'effets nocifs connus sur les nourrissons ; il n'est donc pas nécessaire d'arrêter l'allaitement lors de traitements à court terme aux doses recommandées en cas de douleur et fièvre légères ou modérées.

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. Ce médicament est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

En cas d'utilisation d'ibuprofène chez une femme souhaitant débuter une grossesse, il convient d'utiliser les doses les plus faibles pendant la durée la plus courte possible. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement

doit être envisagé.

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

En cas d'administration d'une dose unique d'ibuprofène ou pendant une courte durée, IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.

Les patients présentant des sensations vertigineuses, des vertiges, des troubles visuels ou d'autres troubles du système nerveux central lors de la prise d'ibuprofène ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables couvre tous les effets indésirables connus du traitement par ibuprofène, y compris à dose élevée et à long terme chez les patients atteints de rhumatismes. Les fréquences indiquées, allant au-delà de cas très rares, renvoient aux utilisations de courte durée de doses quotidiennes ne dépassant pas 1 200 mg d'ibuprofène pour les formes orales.

Il est à noter que les effets indésirables suivants sont principalement dépendants de la dose et varient d'un individu à l'autre.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale.

Des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des hémorragies gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, peuvent survenir, en particulier chez les patients 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, l'exacerbation d'une colite et de la maladie de Crohn ont également été rapportés (voir rubrique 4.4). La survenue d'une gastrite a été observée moins fréquemment.

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

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

L'exacerbation d'une inflammation liée à une infection (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) a été décrite dans le contexte de l'administration d'AINS. Cet effet est peut-être associé au mécanisme d'action de ces médicaments.

Les effets indésirables qui ont été associés à l'ibuprofène sont indiqués ci-dessous, répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Evénement indésirable

Infections et infestations	Très rare	Des cas d'inflammation aiguë liée à une infection (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) ont été décrits. Exceptionnellement, lors d'une infection par la varicelle, des infections cutanées graves et des complications des tissus peuvent survenir.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux superficiels, symptômes pseudo-grippaux, épuisement sévère, saignements et ecchymoses inexpliqués. Dans ces cas, conseiller au patient d'arrêter ce médicament, d'éviter toute automédication avec des analgésiques ou des antipyrétiques et de consulter un médecin.
Affections psychiatriques	Très rare	Réactions psychotiques, dépression.
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité comprenant[1] :
	Peu fréquent	Urticaire et prurit.
	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, hypotension (anaphylaxie, angiœdème ou choc sévère). Aggravation de l'asthme.
	Fréquence indéterminée	Réactivité des voies respiratoires incluant de l'asthme, un bronchospasme ou une dyspnée.
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Céphalées, sensations vertigineuses, insomnie, agitation, irritabilité ou fatigue.
	Très rare	Méningite aseptique[2].
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Acouphènes.
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, palpitations et œdème, infarctus du myocarde.
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension, vascularite.

Affections gastro-intestinales	Fréquent	Manifestations gastro-intestinales telles que douleurs abdominales, nausées et dyspepsie. Diarrhée, flatulences, constipation, brûlures d'estomac, vomissements, léger saignement pouvant exceptionnellement entraîner une anémie.
	Peu fréquent	Ulcères gastro-intestinaux, saignement ou perforation gastro-intestinal(e). Stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), gastrite.
	Très rare	Œsophagite et formation d'une sténose intestinale en diaphragme, pancréatite.
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 syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative et nécrolyse épidermique toxique). Alopécie.
	Fréquence indéterminée	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), érythème pigmenté fixe.
		Réactions de photosensibilité.
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Lésions des structures rénales (nécrose papillaire) et augmentation de la concentration d'urée dans le sang.
	Très rare	Formation d'un œdème, en particulier chez les patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance rénale, syndrome néphrotique ou néphrite interstitielle, pouvant s'accompagner d'une insuffisance rénale aiguë.
Investigations	Rare	Diminution des taux d'hémoglobine.

[1] Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après un traitement par ibuprofène. Celles-ci peuvent consister en : (a) des réactions anaphylactiques et des réactions allergiques non spécifiques, (b) une hyperréactivité bronchique comprenant asthme, asthme aggravé, bronchospasme et dyspnée ou (c) des atteintes cutanées variées incluant diverses éruptions cutanées, prurit, urticaire, purpura, angiœdème, et plus rarement, dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème

polymorphe).

[2] Le mécanisme pathogénique de la méningite aseptique induite par les médicaments n'est pas complètement élucidé. Cependant, les données disponibles sur la méningite aseptique liée aux AINS suggèrent une réaction d'hypersensibilité (en raison de la relation temporelle avec la prise de médicament et la disparition des symptômes à l'arrêt du traitement). A noter que des cas isolés de symptômes de méningite aseptique (tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation) ont été observés pendant le traitement par ibuprofène chez les patients présentant des troubles auto?immuns (tels qu'un lupus érythémateux disséminé ou une maladie du tissu conjonctif mixte).

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

La plupart des cas de surdosage sont asymptomatiques. Il existe un risque de symptomatologie avec des doses supérieures à 80– 100 mg/kg d'ibuprofène.

Les symptômes de surdosage apparaissent généralement dans un délai de 4 heures. Les symptômes légers sont les plus fréquents et incluent douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie, somnolence, céphalées, nystagmus, acouphènes et ataxie.

Rares sont les symptômes modérés ou sévères, tels qu'hémorragie gastro-intestinale, hypotension, hypothermie, acidose métabolique, convulsions, altération de la fonction rénale, coma, dyspnée/syndrome de dyspnée aiguë de l'adulte, et épisodes transitoires d'apnée (chez les enfants ayant ingéré de grandes quantités).

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

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 de la perméabilité des voies respiratoires et une surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à stabilisation du patient. Aucun antidote spécifique n'est disponible. Pour des quantités peu susceptibles de produire des symptômes (moins de 50 mg/kg d'ibuprofène), il est possible d'administrer de l'eau pour minimiser la gêne gastro-intestinale.

Envisager l'administration orale de charbon actif si le patient se présente dans l'heure suivant l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique. La vidange gastrique par émèse ne doit être envisagée qu'au cours des 60 minutes suivant l'ingestion. Par conséquent, le lavage gastrique ne doit pas être envisagé à moins que le patient n'ait ingéré une quantité de médicament engageant le pronostic vital et dans un délai de 60 minutes maximum après l'ingestion du médicament.

Le bénéfice de mesures telles que la diurèse forcée, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion est incertain compte tenu de la forte liaison de l'ibuprofène aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques et agit en inhibant la synthèse des prostaglandines par le biais de l'inhibition compétitive et réversible des diverses isoformes de la cyclo-oxygénase (COX), à la fois au niveau périphérique et dans le système nerveux central.

L'effet analgésique des AINS est lié à l'inhibition de la production excessive de prostaglandines (PG). Celles-ci semblent avoir un effet sensibilisant significatif sur les terminaisons des nocicepteurs au niveau périphérique, ce qui potentialise l'effet algogène de la bradykinine. Au niveau central, l'ibuprofène est capable d'inhiber la synthèse de la COX-3, qui est considérée comme la fraction catalytique de la COX-1 et l'isoforme la plus fréquente des PG dans le système nerveux central.

L'action anti-inflammatoire est également liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, dans la mesure où la réponse inflammatoire s'accompagne toujours de la libération de divers prostanoïdes, dotés de propriétés vasodilatatrices puissantes, provoquant une augmentation du calibre des artérioles pré-capillaires, responsable de la couleur rouge typique de la peau au niveau des zones d'inflammation. Ils potentialisent en outre l'effet de la bradykinine et de l'histamine sur la perméabilité vasculaire, favorisant la formation de l'œdème inflammatoire caractéristique.

L'action antipyrétique est liée à l'inhibition de la synthèse de PGE_1 dans l'hypothalamus.

De plus, l'ibuprofène inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire.

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 lorsque ces médicaments 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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire.

Absorption

IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle contient 400 mg d'ibuprofène dissout dans un solvant hydrophile dans une enveloppe en gélatine.

Après l'ingestion, l'enveloppe en gélatine de désintègre dans les sucs gastriques et libère l'ibuprofène solubilisé immédiatement en vue de son absorption. La concentration plasmatique maximale médiane est atteinte 30 minutes environ après administration à jeun.

Une étude pharmacocinétique a révélé que la concentration plasmatique maximale moyenne était atteinte plus rapidement avec 1 capsule liquide de 400 mg d'ibuprofène (32,5 minutes) qu'avec 2 comprimés de 200 mg d'ibuprofène (90 minutes). Cette étude a également révélé que l'ibuprofène en capsule liquide avait le même taux d'absorption que les comprimés et que les deux produits pouvaient être considérés comme thérapeutiquement équivalents.

La prise avec de la nourriture peut retarder l'obtention des concentrations plasmatiques maximales.

Elimination

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

L'ibuprofène est métabolisé dans le foie en deux métabolites qui n'ont pas d'activité pharmacologique. L'ibuprofène et ses métabolites sont en partie conjugués à l'acide glucuronique. Il est principalement éliminé par les reins et majoritairement dans l'urine, 90 % sous forme de métabolites inactifs conjugués à l'acide glucuronique et 10 % sous forme inchangée. L'excrétion du médicament est pratiquement complète 24 heures après la dernière dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité sous-chronique et chronique de l'ibuprofène lors des expérimentations animales a été observée principalement sous forme de lésions et d'ulcérations du tractus gastro-intestinal.

Des études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucune preuve cliniquement pertinente d'effets mutagènes de l'ibuprofène. Dans des études chez le rat et la souris, aucun effet carcinogène de l'ibuprofène n'a été observé.

L'ibuprofène entraîne une inhibition de l'ovulation chez les lapins ainsi que des troubles de l'implantation chez plusieurs espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales menées chez le rat et le lapin ont démontré que l'ibuprofène passe la barrière placentaire. Suite à l'administration de doses toxiques à la mère, une incidence accrue de malformations (communication interventriculaire) a été observée chez la progéniture des rates.

Des études d'évaluation des risques environnementaux ont montré que l'ibuprofène peut présenter un risque pour le milieu aquatique, en particulier pour les poissons.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Macrogol 600

Hydroxyde de potassium (E525)

Eau purifiée

Enveloppe de la capsule :

Gélatine (E441)

Sorbitol liquide partiellement déshydraté (E420)

Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

IBUPROFENE VIATRIS CONSEIL 400 mg, capsule molle est disponible sous plaquettes opaques blanches (PVC/PVDC/Aluminium).

Boîtes de 10, 12, 15, 20 ou 30 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament peut présenter un risque pour l’environnement (voir section 5.3).

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 303 274 9 4 : 10 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

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.