

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène ..... 400,00 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : 26,67 mg de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc pelliculé, oblongue.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au :

- traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses,
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
  - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
  - arthroses,
  - arthrites microcristallines,
  - lombalgies,
  - radiculalgies,

- o affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur,
- o dysménorrhées après recherche étiologique,
- o traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

## **4.2. Posologie et mode d'administration**

### **Posologie**

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

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

- Indications rhumatologiques :

- o traitement d'attaque : 2 comprimés à 400 mg, 3 fois par jour, soit 2400 mg par jour.

- o traitement d'entretien : 1 comprimé à 400 mg, 3 à 4 fois par jour, soit 1200 à 1600 mg par jour.

- Dysménorrhée :

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 4 comprimés à 400 mg par jour (soit 1600 mg par jour).

- Affections douloureuses et/ou états fébriles :

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

### **Sujets âgés**

En cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, la posologie devra être adaptée individuellement. Des précautions sont à prendre pour cette population.

### **Fréquence et moment d'administration**

Pour permettre une action plus rapide, IBUPROFENE VIATRIS SANTE peut être pris à jeun. Pour les patients présentant une sensibilité gastrique, IBUPROFENE VIATRIS SANTE est à prendre de préférence au cours d'un repas.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Prendre les comprimés d'ibuprofène avec un grand verre d'eau.

Les comprimés d'ibuprofène doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, cassés, écrasés, ni sucés, afin d'éviter une gêne buccale ou une irritation de la gorge.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,
- en cas d'ulcère peptique évolutif ou de saignement gastro-intestinal (au moins deux épisodes objectivés d'ulcère ou de saignement),
- antécédents de saignement digestif ou de perforation survenus au cours d'un traitement par AINS,
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 30 ml/min),
- insuffisance cardiaque sévère (NYHA de Classe IV),
- lupus érythémateux disséminé,
- autre situation augmentant le risque de saignement,
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale

IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).

Effets chez l'enfant à naître

IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).

IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).

En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée nécessaire la plus courte.

#### Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

IBUPROFENE VIATRIS SANTE peut masquer les symptômes d'une l'infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des

complications bactériennes de la varicelle. Lorsque IBUPROFENE VIATRIS SANTE est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

En cas d'utilisation prolongée d'antalgiques, des maux de tête peuvent apparaître. Ils ne doivent pas être traités avec des doses supérieures à celles recommandées pour ce médicament.

En cas de consommation concomitante d'alcool, les effets indésirables liés à la substance active, en particulier ceux qui concernent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central, peuvent être augmentés en cas de prise d'AINS.

### Troubles respiratoires

Des précautions sont à prendre lors de la prise d'ibuprofène chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'asthme, de polypose nasale, de rhinite chronique ou des manifestations allergiques car l'ibuprofène a été signalé comme provoquant des bronchospasmes, de l'urticaire ou des angioedèmes chez ces patients.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS ([voir rubrique 4.3](#)).

### Patients présentant des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations ou des perforations

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents gastro-intestinaux (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de ces conditions ([voir rubrique 4.8](#)).

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents d'ulcère peptique ou de pathologie digestive.

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations (pouvant être fatals) peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ([voir rubrique 4.5](#)).

Les patients présentant des antécédents de maladie digestive, en particulier s'ils sont âgés, doivent rapporter, en début de traitement, tous les symptômes digestifs (particulièrement les saignements gastro-intestinaux).

Le risque de saignement gastroduodéal, d'ulcération ou de perforation est plus élevé lorsque les doses d'ibuprofène sont augmentées chez les patients ayant un antécédent d'ulcère, compliqué notamment d'une hémorragie ou d'une perforation et chez les patients âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible.

Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine, ou traités par tout autre médicament susceptible d'augmenter le risque gastro-intestinal ([voir rubrique 4.5](#)). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2) doit être évitée en raison du risque d'ulcération ou de saignement ([voir rubrique 4.5 Interactions](#)).

Des précautions sont nécessaires chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'ulcération ou de saignement tels que les corticoïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'aspirine ([voir rubrique 4.5](#)

Interactions).

### Insuffisance cardiaque, rénale et hépatique

Des précautions sont à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque car l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale.

La prise habituelle et simultanée de plusieurs antalgiques augmente le risque.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, utiliser la dose efficace la plus faible, pour la durée la plus courte possible et surveiller en particulier les patients traités à long terme (voir rubrique 4.3).

### Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament

### Sujet âgé

L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre.

Les patients âgés ont une augmentation du risque d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier de saignements et de perforations au niveau gastro-intestinal pouvant être fatals.

### Effets sur le rein

Des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par ibuprofène est mis en route chez des patients présentant une déshydratation importante.

Il y a un risque d'insuffisance rénale particulièrement en cas de déshydratation chez les enfants, les adolescents et les personnes âgées.

Comme avec les autres AINS, l'administration au long cours d'ibuprofène a pu conduire à une nécrose papillaire rénale et à d'autres modifications pathologiques rénales.

Une toxicité rénale a également été observée chez les patients pour lesquels les prostaglandines rénales ont un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion du rein. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut entraîner une diminution dose-dépendante de la formation de prostaglandines et secondairement une réduction du débit sanguin rénal, pouvant précipiter la décompensation de la fonction rénale. L'arrêt du traitement est généralement suivi d'un retour à l'état avant traitement.

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés. En cas d'insuffisance cardiaque sévère, une aggravation de l'état du malade peut survenir.

### Effets hématologiques (sur la coagulation)

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire et il a été montré une prolongation du temps de saignement chez des sujets normaux.

### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ? 1200 mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en ?uvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par IBUPROFENE VIATRIS SANTE. 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 (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). Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle contributeur des AINS dans la dégradation de ces infections ne peut être exclu. Par conséquent, il est conseillé d'éviter la prise d'ibuprofène en cas de varicelle.

### Autres précautions d'emploi

En cas de troubles de la vue apparaissant au cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

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

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

### **Risque lié à l'hyperkaliémie**

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémifiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

#### **+ Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### **+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (1 g par prise et/ou 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4), l'acénocoumarol, l'apixaban, l'argatroban, le dabigatran, le fluindione, la phenindione, le rivaroxaban et le tiocloमारol.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

#### **+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

#### **+ Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

#### **+ Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

#### **+ Pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min**

Risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **+ Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

#### **+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

#### **+ Méthotrexate (utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine)**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

#### **+ Pémétréxed chez les patients ayant une fonction rénale normale**

Risque de majoration de la toxicité du pémétréxed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

#### **+ Ténofovir disoproxil**

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir. En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

#### **+ Voriconazole, fluconazole**

Augmentation des concentrations plasmatiques d'ibuprofène par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antifongique. Surveillance clinique et éventuellement diminution de la posologie d'ibuprofène pendant l'association.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données ex vivo et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 5.1).

#### **+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

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

#### **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

#### **+ Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### **+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

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

## **+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

A partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.

Sauf nécessité absolue, IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

En cas de prise à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.

En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par IBUPROFENE VIATRIS SANTE 400 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1<sup>er</sup> trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre

- A partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- In utero (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.

- A partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de constriction du canal artériel (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée :

Le risque de toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

### **Allaitement**

Les AINS passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

### **Fertilité**

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. 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**

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

La prise de IBUPROFENE VIATRIS SANTE peut altérer le temps de réaction des patients. Cela doit être pris en compte lorsqu'une vigilance accrue est nécessaire, notamment lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci s'applique d'autant plus en cas d'association avec de l'alcool.

### **4.8. Effets indésirables**

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

Le profil des effets indésirables rapporté pour l'ibuprofène est similaire à celui de la classe des AINS.

#### **Effets cardiaques et vasculaires :**

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir

rubrique 4.4).

#### Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, melaena, hématomèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites, des ulcères gastro-duodénaux et des perforations gastro-intestinales ont été rapportées.

#### Affections hépato-biliaires :

Anomalie de la fonction hépatique, ictère, hépatite, insuffisance hépatique.

#### Effets du système immunitaire :

- Cutanées : éruptions, rash, prurit, ?dème, aggravation d'urticaire chronique, purpura, angioedème et très rarement érythème polymorphe, dermatose bulleuse (notamment le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique).
- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme, d'aggravation de l'asthme, de bronchospasme ou dyspnée chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'ibuprofène ([voir rubrique 4.3](#)).
- Générales : ?dème de Quincke.

#### Infections et infestations :

Une aggravation de l'inflammation liée à une infection a été rapportée (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Il est donc recommandé au patient de consulter immédiatement un médecin si les signes d'une infection surviennent ou s'aggravent lors de l'utilisation de IBUPROFENE VIATRIS SANTE.

#### Effets cutanés et du tissu sous-cutané :

Dans des cas exceptionnels, de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous peuvent survenir au cours d'une varicelle (voir aussi « Infections et infestations »).

#### Investigations :

Les effets indésirables suivants potentiellement liés à l'ibuprofène sont présentés selon la convention MedDRA et la classification système organe.

La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (?1/1 000 à <1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Système Classe Organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénements indésirables</b>
Infections et infestations	Peu fréquent	Rhinite

<b>Système Classe Organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénements indésirables</b>
Rare	Méningite aseptique (voir rubrique 4.4)	
Affections du système lymphatique et sanguin	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Rare	Réaction anaphylactique
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie, anxiété
	Rare	Dépression, confusion
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, vertiges
	Peu fréquent	Paresthésie, somnolence
	Rare	Névrite optique
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles de la vision
	Rare	Neuropathie optique toxique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Déficiences auditives, bourdonnement d'oreille, vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Asthme, bronchospasme, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulence, constipation, méléna, hématurie, hémorragie gastro-intestinale
	Peu fréquent	Gastrite, ulcère duodénal, ulcère gastrique, ulcération de la bouche, perforation gastro-intestinale
	Très rare	Pancréatite
	Fréquence indéterminée	Exacerbation d'une rectocolite et maladie de Crohn
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, ictère, fonction hépatique anormale
	Très rare	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash

<b>Système Classe Organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénements indésirables</b>
Peu fréquent	Urticaire, prurit, saignement cutané (purpura), angioedème, réaction photosensibilisante	
Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)	
Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Diverses formes de néphrotoxicité, par exemple, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Rare	?dème
Affections cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir aussi rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension

### **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

### Toxicité :

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

En général, aucun signe ni symptôme de toxicité n'ont été observés à des doses inférieures à 100 mg/kg chez l'enfant et l'adulte. Cependant, une prise en charge symptomatique peut être nécessaire dans certains cas. Des enfants ont présenté des signes et symptômes de toxicité après ingestion de 400 mg/kg ou plus.

### Symptômes :

La plupart des patients qui ont ingéré des quantités importantes d'ibuprofène manifestent des symptômes dans les 4 à 6 heures.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'un surdosage sont : nausées, vomissements, douleurs abdominales, léthargie et somnolence. Les effets sur le système nerveux central sont céphalées, acouphène, vertiges, convulsions, perte de conscience. Nystagmus, acidose métabolique, hypothermie, effets rénaux, saignements gastro-intestinaux, coma, apnée et dépression du système nerveux central et du système respiratoire ont été rarement observés. Une toxicité cardiovasculaire comprenant hypotension, bradycardie ou tachycardie a également été rapportée. En cas de surdosage important, une insuffisance rénale et une altération hépatique sont possibles. Les surdosages importants sont généralement bien tolérés lorsque d'autres médicaments ne sont pas pris concomitamment.

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

### Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. Les patients doivent recevoir un traitement symptomatique adapté, selon les besoins. Dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, le recours au charbon activé est à envisager. La pertinence du recours au lavage gastrique doit quant à elle être discutée au cas par cas, en fonction notamment de la quantité de produit ingérée et du délai entre l'ingestion et la prise en charge. Si nécessaire, l'équilibre électrolytique doit être corrigé. Pour une information la plus actualisée, contacter le centre antipoison.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STEROIDIENS, code ATC : M01AE01.**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

### **Absorption**

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose ( $C_{max}$   $30,3 \pm 4,7$  µg/ml pour la dose de 400 mg).

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 pour cent.

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 des 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 pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

### **Élimination**

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugés.

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

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

### **Populations particulières**

## Sujet âgé

Seules de petites et insignifiantes différences dans le profil pharmacocinétique et l'élimination urinaire existent entre les sujets jeunes et les sujets âgés lorsqu'il n'y a aucune atteinte de la fonction rénale.

## Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une altération légère de la fonction rénale, une augmentation de la concentration sérique de l'ibuprofène sous sa forme énantiomère (S), de sa valeur de l'ASC pour l'ibuprofène (S) et du rapport énantiomérique (S/R) de l'ASC par rapport à des sujets sains a été rapportée.

Chez des patients dialysés en stade terminal d'insuffisance rénale, la fraction libre de l'ibuprofène était d'environ 3% comparé à environ 1% chez des sujets sains. Une altération sévère de la fonction rénale peut conduire à une accumulation des métabolites d'ibuprofène. La portée de cet effet est inconnue. Les métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.4).

## Insuffisance hépatique

Une maladie alcoolique du foie associée à une insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas substantiellement altéré les paramètres pharmacocinétiques.

Chez les patients cirrhotiques ayant une altération modérée de la fonction hépatique (score 6-10 de Child Pugh's) traités avec un mélange racémique d'énantiomères de l'ibuprofène, une prolongation moyenne de 2 fois la demi-vie a été observée et le rapport énantiomérique (S/R) de l'ASC était significativement plus bas comparé à des sujets sains. Cela peut indiquer une déficience de l'inversion métabolique de la forme d'ibuprofène (R) vers la forme active d'ibuprofène (S) de l'énantiomère (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.4).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Noyau : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, talc, OPASPRAY blanc M-1-7111B (hypromellose, dioxyde de titane (E171)).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

10, 20, 30, 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

30, 100 comprimés en flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon en polypropylène (PP).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**VIATRIS SANTE**  
1 RUE DE TURIN  
69007 LYON

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 302 630 5 1 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 630 6 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 630 8 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 920 6 3 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 959 3 9: 30 comprimés en flacon polyéthylène haute densité (PEHD).
- 34009 550 920 7 0 : 100 comprimés en flacon polyéthylène haute densité (PEHD).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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**

Liste II.