

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBUPROFENE BIOGARAN 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 72,9 mg de sorbitol liquide partiellement déshydraté (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules molles en gélatine de forme ovale (15,5 x 10 mm environ), incolores, avec soudure longitudinale et surface lisse et régulière, contenant une solution incolore et légèrement opalescente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL 400 mg est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans pour le soulagement des symptômes de douleur légère à modérée, notamment en cas de maux de tête, douleurs dentaires, règles douloureuses/dysménorrhée, douleurs musculaires (contractures) ou maux de dos.

Etats fébriles.

4.2. Posologie et mode d'administration

La dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

Posologie

Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans (chez l'adolescent pesant ? 40 kg)

Une dose de 400 mg (1 capsule) à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures.

Ne pas dépasser 1200 mg par 24 heures.

Patients âgés de plus de 65 ans

La posologie doit être évaluée car une réduction de la dose habituelle peut être nécessaire.

Patients insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques

Une réduction de la dose est nécessaire (voir rubrique 4.4). L'ibuprofène ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale. La capsule molle ne doit pas être mâchée.

IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL doit être pris au cours des repas, en particulier en cas de problèmes digestifs.

Il est recommandé de ne pas prendre d'ibuprofène en même temps que de l'alcool pour éviter d'endommager l'estomac. La prise d'ibuprofène par des patients consommant régulièrement de l'alcool (3 verres ou plus par jour de bière, vin ou autre boisson alcoolisée) peut entraîner des saignements au niveau de l'estomac.

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 5 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 l'ibuprofène, à d'autres AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent de réactions d'hypersensibilité (par exemple, asthme, rhinite, angio-œdème ou urticaire) en réponse à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- 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.
- Maladie intestinale inflammatoire évolutive.
- Insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).
- Diathèse hémorragique ou autres troubles de la coagulation.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

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

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

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

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 personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible.

Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement concomitant par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

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

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

En cas d'apparition d'une hémorragie ou d'une ulcération GI chez un patient recevant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.3).

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

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Pour éviter la survenue de problèmes cardiovasculaires, la dose journalière maximale de 1 200 mg ne doit pas être dépassée.

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, notamment à forte dose (2400 mg par jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Globalement, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faible dose (par exemple, 1 200 mg/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 toute instauration d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

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

Risques dermatologiques

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 (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 ayant 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 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 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 (TGOS et TGPS). 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

IBUPROFENE BIOGARAN 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. Lorsque IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL est administré pour soulager la fièvre ou la douleur associées 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 également survenir en l'absence d'exposition antérieure au médicament.

Troubles respiratoires

Un bronchospasme peut se déclencher chez les patients souffrant ou ayant 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).

Les AINS peuvent masquer les signes et symptômes d'une infection (fièvre, douleur et gonflement).

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.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de sévères complications infectieuses cutanées 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'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.

Autres remarques

Il existe des preuves suggérant que les médicaments qui inhibent la synthèse des cyclo-oxygénases et des prostaglandines peuvent réduire la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible lors de l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

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 72,9 mg de sorbitol (sous forme de sorbitol liquide partiellement déshydraté) par capsule, équivalant à 1,04 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).
- Hématocrite ou hémoglobine (possible réduction).
- Concentrations d'azote uréique sanguin, de créatinine sérique 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 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 AINS ou plus (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 ainsi que 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 et donc le risque de toxicité de ce médicament.

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 glucuroconjugaison 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 hypoglycémiantes : les AINS peuvent majorer l'effet des sulfamides hypoglycémiantes 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 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'ulcération ou d'hémorragie GI (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 20^e semaine d'aménorrhée, 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 20^{ème} semaine d'aménorrhée. 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).

La mère et le nouveau-né, en fin de grossesse 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 BIOGARAN 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 peptiques, perforations ou 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 hématomérose, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation de 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 donnés ci-dessous, répertoriés par classe de système 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. La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et au niveau des tissus.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, ulcères superficiels dans la bouche, symptômes pseudo-grippaux, épuisement sévère, saignements et ecchymoses inexpliqués. Dans ces cas, conseiller au patient d'arrêter ce médicament, d'éviter toute automédication avec d'autres 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 : ?dème facial, gonflement de la langue, gonflement du larynx interne avec constriction des voies respiratoires, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, angio-?dème 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 ?dème, infarctus du myocarde.
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension, vascularite.

Affections gastro-intestinales	Fréquent	Manifestations gastro-intestinales telles que douleur abdominale, nausées et dyspepsie. Diarrhée, flatulence, constipation, brûlures d'estomac, vomissements, léger saignement pouvant exceptionnellement entraîner une anémie.
	Peu fréquent	Ulcères digestifs, perforations ou hémorragies gastro-intestinales. Stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), gastrite.
	Très rare	?sophagite 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 érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). Alopecie.
	Fréquence indéterminée	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). 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 ?dème, en particulier chez les patients ayant de l'hypertension ou une 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) réactions anaphylactiques et réactions allergiques non spécifiques, (b) hyperréactivité bronchique comprenant asthme, asthme aggravé, bronchospasme et dyspnée ou (c) atteintes cutanées diverses incluant diverses éruptions cutanées, prurit, urticaire, purpura, ?dème de Quincke, et plus rarement, dermatoses exfoliatives et bulleuses (incluant 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 signes et symptômes 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 douleur abdominale, 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.

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 activé 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 ; dérivés 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 PGE₁ dans l'hypothalamus.

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

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'aggrégation 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'aggrégation 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 BIOGARAN 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 se 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 médicaments 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

L'ibuprofène n'a pas été tératogène dans différentes espèces animales. Les résultats des études de mutagenèse et de carcinogenèse étaient également négatifs.

Dans certaines études sur la reproduction chez l'animal, une augmentation de la dystocie et des retards dans la mise bas ont été observés, en lien avec l'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule

Macrogol 600, hydroxyde de potassium, silice colloïdale anhydre, eau purifiée.

Enveloppe de la capsule

Gélatine, sorbitol liquide partiellement déshydraté (E420), eau purifiée, triglycérides à chaîne moyenne.

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 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

IBUPROFENE BIOGARAN CONSEIL est conditionné sous plaquettes.
10, 20 ou 30 capsules molles sous plaquettes opaques (PVC/PVDC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 302 586 1 3 : 10 capsules molles sous plaquettes opaques (PVC/PVDC/Aluminium).

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

Médicament non soumis à prescription médicale.