

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 avril 2013

ADVIL 5% gel

1 tube de 100 g (CIP : 34009 360 944 0 6)

ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon

1 flacon de 200 ml avec seringue pour administration orale (CIP : 34009 336 406 2 0)

ADVIL 100 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 34009 358 459 1 7)

ADVIL 200 mg, comprimé enrobé

B/20 (CIP : 34009 329 593 5 8)

B/30 (CIP : 34009 332 315 2 1)

ADVIL 400 mg, comprimé enrobé

B/20 (CIP : 34009 329 594 1 9)

Laboratoire PFIZER SANTE FAMILIALE

DCI	ibuprofène
Code ATC	ADVIL 5% gel : M02AA13 (Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique) Autres présentations : N02B (Autre analgésique et antipyrétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

<p>Indications concernées</p>	<p>ADVIL 5% gel : « Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions. Traitement symptomatique des tendinites superficielles. »</p> <p>ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1ml, suspension buvable en flacon : « Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles. »</p> <p>ADVIL 100 mg, comprimé enrobé : « Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses. »</p> <p>ADVIL 200 mg, comprimé enrobé : « Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maux de tête, • états grippaux, • douleurs dentaires, • courbatures, • règles douloureuses. » <p>ADVIL 400 mg, comprimé enrobé : « • Traitement symptomatiques des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. • Dysménorrhées après recherche étiologique. • Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura. • Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou). »</p>
-------------------------------	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédures nationales) ; ADVIL 5% gel : 18 septembre 2001 ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1ml, suspension buvable en flacon : 24 août 1993 ADVIL 100 mg, comprimé enrobé : 15 novembre 2001 ADVIL 200 mg et 400 mg, comprimé enrobé : 29 mai 1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II (ADVIL 400 mg, comprimé enrobé uniquement)

Classement ATC	2012	
	M	Muscle et squelette
	M02	Topiques pour douleurs articulaire et musculaire
	M02A	Topique pour douleurs articulaire et musculaire
	M02AA	Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique
	M02AA13	ibuprofène
	N	Système nerveux
	N02	Analgésiques
	N02B	Autres analgésiques et antipyrétiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14 juin 2007 (JO du 4 avril 2008).

A noter que les spécialités ADVIL 200 mg font l'objet d'une demande de radiation conjointe avec le dossier de renouvellement d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ADVIL 5% gel :

« Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions.
Traitement symptomatique des tendinites superficielles. »

ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1ml, suspension buvable en flacon :

« Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles. »

ADVIL 100 mg, comprimé enrobé :

« Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène.

Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses. »

ADVIL 200 mg, comprimé enrobé :

« Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène.

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que:

- maux de tête,
- états grippaux,
- douleurs dentaires,
- courbatures,
- règles douloureuses. »

ADVIL 400 mg, comprimé enrobé :

«- Traitement symptomatiques des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

- Disménorrhées après recherche étiologique.
- Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.
- Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou). »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques :

- une revue Cochrane¹, qui a porté sur l'efficacité et la tolérance des AINS topiques dans le traitement des troubles musculo-squelettiques chez l'adulte ;
- quatre études cliniques^{2,3,4,5} qui ont porté sur l'utilisation de l'ibuprofène 200 et 400 mg dans la prise en charge de la douleur (dentaire, lors d'une interruption médicale de grossesse, post-intervention chirurgicale esthétique faciale) chez l'adulte ;
- quatre études^{6,7,8,9} qui ont porté sur l'utilisation de l'ibuprofène dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre chez l'enfant ;
- une revue Cochrane¹⁰ qui a porté sur l'utilisation des AINS dans la prise en charge des dysménorrhées.

Dans l'ensemble, ces données confirment l'intérêt de l'utilisation de l'ibuprofène dans ses indications.

¹ Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6):CD007402

² Bradley RL, Ellis PE, Thomas P et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007;132:511-517

³ Lau SL, Chow RLK, Yeung RWK et al. Pre-emptive ibuprofen arginate in third molar surgery: a double-blind randomized controlled crossover clinical trial. Austrian Dental Journal 2009; 54:355-360

⁴ Livshits A, Ronit Machtinger MD, David LB et al. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. Fertility and sterility 2009; 91: 1877-1880

⁵ Chen T et al. Comparison of ibuprofen and acetaminophen with codeine following cosmetic facial surgery. Journal of otolaryngology-Head & Neck Surgery 2009; 38:580-586

⁶ Autret-Leca L, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. Current Medical Research and Opinions 2007; 23:2205-211

⁷ Clark E, Plint AC, Correll R et al. A randomized, controlled Trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. Pediatrics 2007; 119: 460-467

⁸ Gazal G et al. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. International journal of Paediatric Dentistry 2007; 17: 169-177

⁹ Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ et al. A randomized Clinical Trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. Annals of emergency medicine 2009; 54: 553-560

¹⁰ Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub2

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19 avril 2006 au 30 novembre 2010 pour la forme topique et PSUR couvrant la période du 22 février 2006 au 18 février 2011 pour les formes orales).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, les RCP des spécialités ADVIL ont été modifiés (cf. tableaux en annexe). Concernant ADVIL 5%, gel, aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

Des modifications ont été effectuées dans le cadre de l'harmonisation européenne des RCP des AINS suite à la réévaluation de classe de 2005. En particulier, des précisions ont été apportées sur les effets indésirables de type cutané, gastro-intestinal et cardio-vasculaire.

L'information relative aux effets rénaux des AINS a été actualisée (cf 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Par ailleurs, une harmonisation pour l'ensemble des médicaments à base d'ibuprofène de l'expression de la posologie en mg/kg/jour, permettant d'administrer la forme la plus adaptée en fonction du poids, a été réalisée.

Comme les autres AINS^{11,12}, afin de limiter les effets indésirables, les spécialités ADVIL doivent être prescrites à la posologie minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), il a été observé 4 237 824 prescriptions d'ADVIL (98% pour les formes orales et 2% pour la forme topique). Pour les formes orales, les présentations en comprimé enrobé concernent 47% des prescriptions (59% pour le dosage à 400 mg, 28% pour le dosage à 200 mg et 13% pour le dosage à 100 mg) et la présentation en solution buvable concerne 53% des prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les symptômes concernés et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{13,14,15,16}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 18 avril 2007 et le 27 mai 2009, la place d'ADVIL dans la stratégie thérapeutique de ces différents symptômes n'a pas été modifiée.

¹¹ AFSSAPS. Rappel des règles de bon usage des AINS mise à jour du 31 mars 2008

¹² EMA. Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk EMA/653433/2012. 18 October 2012.

¹³ AFSSAPS. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses: Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène/paracétamol/caféine. Mise au point (actualisée) du 04/08/2011

¹⁴ AFSSAPS. Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Janvier 2005

¹⁵ CNAM. Antalgiques. Prise en charge des douleurs nociceptives de l'adulte en dehors des douleurs d'origine cancéreuse après avis de la HAS. Décembre 2010

¹⁶ ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Octobre 2002

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18 avril 2007 et du 27 mai 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

▮ Les tendinites superficielles, les entorses et les contusions ne présentent pas de caractère habituel de gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
Les affections douloureuses peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
La fièvre n'entraîne que très rarement des complications mais peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit...).

L'arthrose est potentiellement grave et invalidante.

La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

La dysménorrhée n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap mais peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen dans le traitement des tendinites, dans la traumatologie bénigne (entorses et contusions), dans le traitement des dysménorrhées et de l'arthrose et important dans les autres indications.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.

Comme les autres AINS, ces spécialités doivent être réservées aux poussées douloureuses et être prescrites à la posologie minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible.

Chez l'enfant, en cas de varicelle ou de suspicion de varicelle, le paracétamol, associé aux moyens physiques habituels (notamment déshabillage et hydratation) est le traitement de première intention en raison de sa bonne tolérance à doses thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ADVIL 5% gel reste :

- faible dans l'indication « traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusion »
- modéré dans l'indication « traitement symptomatique des tendinites superficielles ».

Le service médical rendu par ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1ml (suspension buvable), ADVIL 100, 200 et 400 mg (comprimé enrobé) est :

- important dans leurs indications.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposés : 65 % (comprimé et suspension buvable) et 30% (gel)

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1ml, suspension buvable en flacon : principales modifications de RCP

RCP en vigueur lors du dernier avis de Transparence en avril 2007 (rectificatif AMM du 31 janvier 2007)	RCP en vigueur (juin 2012)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie et mode d'administration:</u></p> <p>Réservé au nourrisson et à l'enfant, de 3 mois à 12 ans (soit environ 30 kg). Voie orale. Bien agiter le flacon avant l'emploi. Faire boire de l'eau après absorption de la solution.</p> <p><u>Posologie:</u> La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises sans dépasser 30 mg/kg/jour. Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 7,5 mg/kg par prise. La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Pour chaque prise: · Jusqu'à 25 kg: remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant. · Entre 25 kg et 30 Kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 25 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 30 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à graduation 25 kg puis une deuxième fois jusqu'à 5 kg). · Au-delà de 30 kg (soit environ 12 ans): il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.</p> <p><u>Fréquence d'administration:</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: · au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),</p> <p>· antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, aspirine</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie et mode d'administration:</u> La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). Réservé au nourrisson et à l'enfant, de 3 mois à 12 ans (soit environ 30 kg). Voie orale. Bien agiter le flacon avant l'emploi. Faire boire de l'eau après absorption de la solution.</p> <p><u>Posologie:</u> La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises sans dépasser 30 mg/kg/jour. Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 7,5 mg/kg par prise. La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Pour chaque prise: · Jusqu'à 25 kg: remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant. · Entre 25 kg et 30 Kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 25 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 30 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à graduation 25 kg puis une deuxième fois jusqu'à 5 kg). · Au-delà de 30 kg (soit environ 12 ans): il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.</p> <p><u>Fréquence d'administration:</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. Sujets âgés Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant, toutefois en cas d'utilisation chez le sujet âgés, il est à noter que l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4).</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: · au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), · hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit, · antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, acide acétylsalicylique, · antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, · hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, · ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts,</p>

- ulcère gastro-duodéal en evolution
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

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

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de 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).

En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

- ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

L'utilisation concomitante d'ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

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

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

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon, le traitement doit être arrêté.

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

<p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL enfant et nourrisson 20mg/1ml en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux</p>	<p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (≤ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.</p> <p>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.</p> <p>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</p> <p><u>Effets cutanés</u></p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u></p> <p>Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> · sujets âgés, · médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), · hypovolémie quelle qu'en soit la cause, · insuffisance cardiaque, · insuffisance rénale chronique, · syndrome néphrotique, · néphropathie lupique, · cirrhose hépatique décompensée. <p><u>Rétention hydro-sodée:</u></p> <p>Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas</p>
--	--

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. En raison de la présence de saccharose et de sorbitol, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase isomaltase.

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...);

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 de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (0,5mg par ml)

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 hyperkaliémisants, 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 triméthoprim.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

▮ Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

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

d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie:

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières d'emploi

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en 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 du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

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 hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim.

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 triméthoprim, 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

+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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

+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du 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 15 mg/semaine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 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.

stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

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).

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

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires 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 du 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 notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (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 pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS)

Associations nécessitant des 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 (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité notamment 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.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

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

<p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques Augmentation du risque hémorragique.</p> <p>+ Autres hyperkaliémants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime) Risque d'hyperkaliémie.</p> <p>+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p> <p>+ Ciclosporine, tacrolimus Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p>	<p>Surveillance biologique de la fonction rénale.</p> <p>Associations à prendre en compte + Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (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 <i>ex vivo</i> 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.</p> <p>+ Antiagréants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale. (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p>+ Déférasirox Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.</p>
<p>4.8. Effets indésirables <u>LIES A L'IBUPROFENE</u></p> <p>Effets gastro-intestinaux Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.</p>	<p>4.8. Effets indésirables <u>LIES A L'IBUPROFENE</u></p> <p>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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melaena, hématurie, exacerbation d'une recto-colite 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 ont été observées.</p> <p>Cœdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Effets gastro-intestinaux Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.</p>

Réactions d'hypersensibilité

- ▣ Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- ▣ Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).
- ▣ Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke

Effets cutanés

Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell)

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

- ▣ Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle
- ▣ Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- ▣ Oligurie, insuffisance rénale.
- ▣ La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

- ▣ Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- ▣ Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

LIES AUX EXCIPIENTS

- Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de glycérol et de sorbitol).
- Risque de réactions allergiques (en raison de la présence du rouge cochenille A).

Réactions d'hypersensibilité

- Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
- Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).
- Générales: choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.
Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

- quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,
- oligurie, insuffisance rénale,
- la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

- hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite,
- hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

LIES AUX EXCIPIENTS

- Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de glycérol et de sorbitol).
- Risque de réactions allergiques (en raison de la présence du rouge cochenille A).

ADVIL 100 mg, comprimé enrobé : principales modifications de RCP

RCP en vigueur lors du dernier avis de Transparence (avril 2007) (rectificatif du 9 février 2005)	RCP en vigueur (novembre 2011)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Mode d'administration Réservé à l'enfant de 6 à 12 ans (soit environ 40 kgs) Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. Posologie</p> <p>la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour, soit 1 comprimé pour 10 kg de poids par prise- ne pas dépasser 30 mg/kg/jour A titre indicatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfant de 20 à 30 kg (soit de 6 à 10 ans) : 2 comprimés par prise, 3 fois par jour. • Enfant de 30 à 40 kg (soit de 10 à 12 ans) : 3 comprimés par prise, 3 fois par jour. • Enfant de plus de 40 kg (soit de plus de 12 ans) : il existe des dosages plus adaptés. <p>Fréquence d'administration Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: · au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), · antécédents d'allergie à l'un des excipients · antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, aspirine</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Mode d'administration Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. Posologie La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). ADAPTE A L'ENFANT DE 20 KG A 30KG (soit environ 6 ans à 11-12 ans). Affections douloureuses et/ou fébriles Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour). Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans): 2 comprimés (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (600 mg). Chez l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans): il existe des dosages plus adaptés. Sujets âgés: l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4). Fréquence d'administration Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. Durée du traitement Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: · au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), · hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit, · antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, acide acétylsalicylique, · antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, · hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, · ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts,</p>

-ulcère gastro-duodéal en evolution

- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé

-enfant de moins de 8 ans (contre indication liée à la forme pharmaceutique)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

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

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de 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).

En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),

- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé.

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante d'ADVIL 100 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

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

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

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ADVIL 100 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant

<p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL 100 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux</p>	<p>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).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (\leq 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.</p> <p>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.</p> <p>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</p> <p><u>Effets cutanés</u></p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ADVIL 100 mg, comprimé enrobé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL 100 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u></p> <p>Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> · sujets âgés, · médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), · hypovolémie quelle qu'en soit la cause, · insuffisance cardiaque, · insuffisance rénale chronique, · syndrome néphrotique, · néphropathie lupique, · cirrhose hépatique décompensée. <p><u>Rétention hydro-sodée:</u></p>
--	--

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

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.

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...);

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 de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

En présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

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 hyperkaliémiant, 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.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

▣ Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie:

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiant (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en 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 du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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 hyperkaliémiant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou 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 hyperkaliémiant, il

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

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

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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

+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du 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 15 mg/semaine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate

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 favorisants 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).

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

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires 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 du 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 notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (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 pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS)

Associations nécessitant des 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 (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

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

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale

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.

Associations à prendre en compte

+ Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques

Augmentation du risque hémorragique.

+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine)

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

+ Autres hyperkaliémants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprim)

Risque d'hyperkaliémie.

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

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.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

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

Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (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.

+ Antiagrégants plaquettaires et 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 et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ 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.

4.8. Effets indésirables

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

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématurie, 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 ont été observées.

Cœdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

4.8. Effets indésirables

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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) ([voir rubrique 4.4](#)).

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

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématurie, 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 ont été observées.

Cœdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

▣ Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique. ▣ Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).

▣ Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke

Effets cutanés

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

▣ Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.

▣ Oligurie, insuffisance rénale.

▣ La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

▣ Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

▣ Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

· Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.

· Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).

· Générales: choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

· Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.

· Oligurie, insuffisance rénale.

· La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

· Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

· Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

ADVIL 200 mg, comprimé enrobé : principales modifications de RCP

RCP en vigueur lors du dernier avis de Transparence (avril 2007) (rectificatif du 9 février 2005)	RCP en vigueur
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. <u>Posologie</u></p> <p>RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 40 KG ,soit environ 12 ans 1 comprimé (200mg) à renouveler si besoin au bout de 6 heures. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 200mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures;</p> <p>Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg).</p> <p><u>Fréquence d'administration</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: · au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), · antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, aspirine</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que: maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. <u>Posologie</u> La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4) ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 20 KG (environ 6 ans). <u>Affections douloureuses et/ou fébriles</u> Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour). <u>Chez l'enfant de 20 à 30 kg</u> (environ 6 à 11 ans): 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg). <u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg</u> (environ 11-12 ans): 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg). <u>Sujets âgés</u>: l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4). <u>Fréquence d'administration</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <u>Durée de traitement</u> Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: · au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), · hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit, · antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, acide acétylsalicylique,</p>

<p>-antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé</p> <p>-ulcère gastro-duodéal en evolution</p> <ul style="list-style-type: none"> · insuffisance hépatocellulaire sévère, · insuffisance rénale sévère, · insuffisance cardiaque sévère, · lupus érythémateux disséminé <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u></p> <p>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.</p> <p>L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de 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).</p> <p>En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> · antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, · hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, · ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), · insuffisance hépatique sévère, · insuffisance rénale sévère, · insuffisance cardiaque sévère, · lupus érythémateux disséminé. <p>La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>L'utilisation concomitante d'ADVIL 200 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.</p> <p>La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).</p> <p>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.</p> <p>L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Sujets âgés</u></p> <p>Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u></p> <p>Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.</p> <p>Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</p> <p>Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.</p> <p>Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les</p>
--	--

<p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL 200 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéo-muqueux</p>	<p>anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ADVIL 100 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance 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).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u></p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (≤ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.</p> <p>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.</p> <p>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</p> <p><u>Effets cutanés</u></p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ADVIL 200 mg, comprimé enrobé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ADVIL 200 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u></p> <p>Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> · sujets âgés,
---	---

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

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.

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...);

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 de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

En présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

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 hyperkaliémiants, 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.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

▣ Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes

- médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques ([voir rubrique 4.5](#)),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée:

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible ([voir rubrique 4.5](#)).

Hyperkaliémie:

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants ([voir rubrique 4.5](#)).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée ([voir rubrique 4.5](#)).

Précautions particulières d'emploi

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en 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 du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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 hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou 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

plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eftifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

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

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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

+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du 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 15 mg/semaine

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

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

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 hyperkaliémiants, 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 favorisants 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).

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

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires 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 du 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 notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (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 pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS)

Associations nécessitant des 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 (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

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

<p>Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 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.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques Augmentation du risque hémorragique.</p> <p>+ Autres hyperkaliémants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprimé) Risque d'hyperkaliémie.</p> <p>+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p> <p>+ Ciclosporine, tacrolimus Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p>	<p>Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment 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.</p> <p>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (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 <i>ex vivo</i> 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.</p> <p>+ Antiagréants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale. (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p>+ Déférasirox Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématomèse, 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 ont été observées.</p> <p>Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématomèse, 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 ont été observées.</p> <p>Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p>

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

▣ Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique. ▣ Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien ([voir rubrique 4.3](#)).

▣ Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke

Effets cutanés

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle ([voir rubrique 4.4](#)).

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

▣ Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.

▣ Oligurie, insuffisance rénale.

▣ La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

▣ Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

▣ Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

· Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.

· Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien ([voir rubrique 4.3](#)).

· Générales: choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle ([voir rubrique 4.4](#)).

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

· Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.

· Oligurie, insuffisance rénale.

· La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

· Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

· Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique

ADVIL 400 mg, comprimé enrobé : principales modifications de RCP

RCP en vigueur lors du dernier avis de Transparence (avril 2007) (rectificatif du 9 février 2005)	RCP en vigueur (janvier 2013)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. <u>Posologie</u></p> <p>. RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).</p> <p>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)</p> <p><u>Fréquence d'administration</u> Les comprimés sont à prendre de préférence au cours des repas Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques · Traitement symptomatiques des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. · Dysménorrhées après recherche étiologique. · Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura. · Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou).</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. <u>Posologie</u> La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4) RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans). <u>Dysménorrhées:</u> 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), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours. <u>Crise de migraine:</u> 1 comprimé à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine <u>Affections douloureuses et/ou états fébriles:</u> 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). <u>Douleurs dans l'arthrose (hanche, genou)</u> 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). <u>Sujets âgés</u> L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4). <u>Fréquence d'administration</u> Les comprimés sont à prendre de préférence au cours des repas Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.</p>

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) ([voir rubrique 4.6](#)),
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, aspirine
- antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé

-ulcère gastro-duodéal en évolution

- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposse nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

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

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de 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](#)).

En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) ([voir rubrique 4.6](#)),
- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit,
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante d'ADVIL 400 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes ([voir rubrique 4.2](#) et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposse nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

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

Sujets âgés

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales ([voir rubrique 4.2](#) et ci-dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation ([voir rubrique 4.3](#)) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal ([voir ci-dessous et rubrique 4.5](#)).

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

<p>Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux</p>	<p>notamment en début de traitement.</p> <p>Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ADVIL 400 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance 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).</p> <p><i>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</i></p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (≤ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.</p> <p>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.</p> <p>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</p> <p><i>Effets cutanés</i></p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ADVIL 400 mg, comprimé enrobé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p><i>Insuffisance rénale fonctionnelle</i></p> <p>Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> · sujets âgés,
--	--

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

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.

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...);

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 de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

En présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

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 hyperkaliémisants, 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.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

▮ Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab,

- médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques ([voir rubrique 4.5](#)),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée:

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible ([voir rubrique 4.5](#)).

Hyperkaliémie:

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants ([voir rubrique 4.5](#)).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée ([voir rubrique 4.5](#)).

Précautions particulières d'emploi

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en 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 du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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 hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou 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

l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

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

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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

+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du 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 15 mg/semaine

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

recommandées.

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

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque.

Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants 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).

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

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires 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 du 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 notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (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 pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS)

Associations nécessitant des 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 (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 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.

Associations à prendre en compte

+ Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques
Augmentation du risque hémorragique.

+ Autres hyperkaliémants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime)
Risque d'hyperkaliémie.

+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine)
Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

+ Ciclosporine, tacrolimus
Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine
Augmentation de la toxicité notamment 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.
+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)
Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (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.

+ Antiagrégants plaquettaires et 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 et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ 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.

4.8. Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

▣ Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique. ▣ Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).

▣ Générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke

Effets cutanés

Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

▣ Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.

▣ Oligurie, insuffisance rénale.

▣ La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

▣ Hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

▣ Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

4.8. Effets indésirables

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'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

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

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématurie, 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 ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

· Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.

· Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).

· Générales: choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Effets cutanés

Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres

· Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.

· Oligurie, insuffisance rénale.

· La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

· Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

· Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique