

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

*ibuprofène***SPIFEN 200 mg, comprimé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 360 819 1 8)

**SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 20 (CIP : 34009 362 513 7 3)

**SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose**

Boîte de 20 (CIP : 34009 347 509 2 2)

Laboratoire ZAMBON FRANCE

Code ATC	<b>M01AE01 (Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien) N02B (Autres analgésiques et antipyrétiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>SPIFEN 200 mg</b> « 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.»  <b>SPIFEN 400 mg</b> « Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : SPIFEN 200 mg, comprimé : 23/01/2003 SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé : 12/11/2003 SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose : 06/01/1999  Rectificatifs : 30/03/2018 suite aux conclusions au PRAC sur le syndrome DRESS et le risque d'acidose lactique en cas de surdosage
Conditions de prescription et de délivrance	200 mg : Non listé (médicament non soumis à prescription médicale) 400 mg : Liste II
Classement ATC	M            Muscle et squelette M01        Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A      Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AE    Dérivés de l'acide propionique M01AE01  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 18/11/2013.

Le dernier avis de renouvellement d'inscription de la Commission date du 20/05/2015. La Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### SPIFEN 200 mg comprimé

« 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. »

#### SPIFEN 400 mg comprimé et granulé

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

Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup> qui ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de l'ibuprofène dans le cadre de ses indications.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni le rapport périodique de pharmacovigilance couvrant la période du 19/02/2012 au 18/02/2017 ainsi que des données complémentaires couvrant la période du 19/02/2017 au 18/02/2018.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. tableau en annexe applicable aux spécialités SPIFEN) notamment suite aux recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC)<sup>9</sup> sur les syndromes DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), l'utilisation d'une forte dose d'ibuprofène, le risque d'acidose lactique en cas de surdosage et l'interaction médicamenteuse avec l'acide acétylsalicylique :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » ;
- 4.3 « Contre-indications » ;
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » ;
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » ;
- 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » en précisant une contre-indication au 3ème trimestre de la grossesse et une administration seulement qu'en cas d'absolue nécessité durant le 1er et le 2ème trimestre de la grossesse ;
- 4.8 « Effets indésirables » ;
- 4.9 « Surdosage ».

---

<sup>1</sup> Chang AK et al. Effect of a Single Dose of Oral Opioid and Nonopioid Analgesics on Acute Extremity Pain in the Emergency Department. JAMA 2017; 318 (17):1661-7.

<sup>2</sup> Poonai N et al. Oral morphine versus ibuprofen administered at home for postoperative orthopedic pain in children: a randomized controlled trial. CMAJ 2017; 189(40):E1252-E1258.

<sup>3</sup> Best AD et al. Efficacy of Codeine When Added to Paracetamol (Acetaminophen) and Ibuprofen for Relief of Postoperative Pain After Surgical Removal of Impacted Third Molars: A Double-Blinded Randomized Control Trial. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2017; 75(10):2063-9.

<sup>4</sup> Gordo AC et al. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. J Int Med Re 2017; 45(1):59-74.

<sup>5</sup> Jayawardena S et al. Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen Versus Acetaminophen Suspension in Febrile Children: Results of 2 Randomized, Double-Blind, Single-Dose Studies. Clin Pediatr 2017; 56(12):1120-7.

<sup>6</sup> Gazal G et al. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. Saudi Med J 2017; 38(3):284-91.

<sup>7</sup> May SL et al. Oral Analgesics Utilization for Children With Musculoskeletal Injury (OUCH Trial): An RCT. Pediatrics 2017;140(5):e20170186.

<sup>8</sup> Vigil-De Gracia P et al. Ibuprofen versus acetaminophen as a post-partum analgesic for women with severe pre-eclampsia: randomized clinical study. J Matern Fetal Neonatal Med 2017; 30(11):1279-82.

<sup>9</sup> PRAC. PSUR assessment report Active substance(s): ibuprofen, ibuprofen lysine (not indicated in ductus arteriosus) Procedure No.: PSUSA/00010345/201702. 26-10-2017

► A noter que l'ANSM a informé, lors du Comité technique de Pharmacovigilance de l'ANSM du 6 mars 2018<sup>10</sup>, qu'une enquête de pharmacovigilance sur l'ibuprofène et le kétoprofène limitée aux infections bactériennes le plus fréquemment rapportée (cutanées, pulmonaires et ORL) est en cours, avec la collaboration d'experts infectiologues.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités et les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2018), les spécialités SPIFEN ont fait l'objet de 3 748 054 prescriptions (400 mg comprimé pelliculé : 3 369 179, 400 mg granulé pour suspension buvable : 128 041, comprimé à 200 mg : 250 834). La majorité des prescriptions ont été réalisées par un médecin généraliste.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>11,12,13</sup>. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 mai 2015, la place de SPIFEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Comme les autres AINS, la Commission rappelle que le respect des règles de bon usage est nécessaire compte tenu du profil de tolérance de cette classe de médicaments<sup>14</sup>.

En particulier 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.

Chez l'adulte, comme chez l'enfant, compte tenu du risque de survenue de complications, le paracétamol doit être utilisé en première intention en cas de fièvre<sup>15</sup>.

Enfin, la Commission rappelle que comme pour les autres AINS, ces spécialités doivent être prescrites à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible.

---

<sup>10</sup> ANSM. Comité technique de Pharmacovigilance de l'ANSM du 6 mars 2018. [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/8ef78d196ab8efcd32ce58e6a3ac0791.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/8ef78d196ab8efcd32ce58e6a3ac0791.pdf). Consulté le 14/11/2018

<sup>11</sup> HAS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Fiche mémo. Janvier 2016

<sup>12</sup> HAS. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Fiche mémo. Octobre 2016

<sup>13</sup> Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant- revue neurologique – M. Lanteri Minet et al. – juillet 2012- recommandations SFETD

<sup>14</sup> ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 2013.

<sup>15</sup> Société française de pneumologie de langue française. AINS et pleurésies purulentes : il faut limiter, voire proscrire leur prescription. Janvier 2017.

## 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 20 mai 2015 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. 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...).

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

► Les spécialités SPIFEN entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives notamment les autres AINS.

► Il s'agit de médicament de première ou de deuxième intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPIFEN 200 mg et 400 mg reste important dans l'ensemble de 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 proposé : 65 %**

► **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<p align="center"><b>Précédent Résumé des caractéristiques produit</b></p> <p align="center"><b>Version du 08 septembre 2011</b></p> <p align="center"><i>RCP présenté lors de la dernière commission de transparence du 26 mai 2015</i></p>	<p align="center"><b>Résumé des caractéristiques produit en vigueur</b></p> <p align="center"><b>Version du 30 mars 2018</b></p> <p align="center"><i>Sont notées en caractère de couleur bleue les modifications apportées au RCP</i></p>
<p align="center"><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p>	
<p><b>Mode d'administration</b> Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels à l'aide d'un verre d'eau.</p> <p><b>Posologie</b> <del>La survenue</del> 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).</p> <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans). [...]</p>	<p><b>Posologie</b> Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose <b>efficace</b> la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au <b>contrôle</b> des symptômes (voir rubrique 4.4).</p> <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans). [...]</p>
<p align="center"><b>4.3 Contre-indications</b></p>	
<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),</li> <li>- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit,</li> <li>- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, acide acétylsalicylique,</li> <li>- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,</li> <li>- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,</li> <li>- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),</li> <li>- insuffisance hépatique sévère,</li> <li>- insuffisance rénale sévère,</li> <li>- insuffisance cardiaque sévère,</li> <li>- lupus érythémateux disséminé.</li> </ul>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),</li> <li>- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés <b>à la rubrique 6.1,</b></li> <li>- patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, asthme, rhinite, <b>angioœdème ou urticaire</b>) <b>associées à la prise d'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),</b></li> <li>- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,</li> <li>- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, <b>telles que rectocolite hémorragique,</b></li> <li>- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),</li> <li>- insuffisance hépatique sévère,</li> <li>- insuffisance rénale sévère,</li> <li>- <b>diathèse hémorragique,</b></li> </ul>

- insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV),
- lupus érythémateux disséminé

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

##### Mises en garde

[...]

##### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

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.

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

~~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 doivent être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.~~

~~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).~~

##### Effets cutanés

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).

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. SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout

##### Mises en garde spéciales

[...]

##### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

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.

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

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

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

##### Effets cutanés

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).

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. SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout

autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des A.I.N.S. dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

#### Insuffisance rénale fonctionnelle

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.

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:

- 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.

#### 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 hyperkaliémians (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-

autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des A.I.N.S. dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

#### Insuffisance rénale fonctionnelle

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.

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:

- 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.

#### 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 hyperkaliémians (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. ~~Se~~ 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 sodium. Ce médicament contient 83 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du saccharose (16,7 mg par comprimé). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un

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 via un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible lors de l'arrêt du traitement. L'utilisation de l'ibuprofène n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

La prudence est recommandée chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

Une attention particulière doit être portée en cas d'instauration du traitement par ibuprofène chez des patients très déshydratés.

L'utilisation régulière et prolongée d'analgésiques entraîne un risque de céphalées et de néphropathie analgésique.

Un bronchospasme peut se déclencher chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou de pathologie allergique.

L'ibuprofène peut masquer les signes objectifs et subjectifs d'une infection. Dans des cas isolés, une aggravation de l'inflammation infectieuse (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) a été décrite en lien temporel avec l'utilisation d'AINS. L'ibuprofène doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une infection.

La prudence s'impose chez les patients présentant des maladies du collagène autres que le lupus érythémateux systémique (voir rubrique 4.3).

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 83 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 4,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase

<p>syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p>	<p>(maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p><u>Population pédiatrique (âge ≥ 12 ans et &lt; 18 ans)</u></p> <p>Il existe un risque de lésion rénale chez les enfants/adolescents déshydratés.</p>
--	---

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

<p><b><u>Risque lié à l'hyperkaliémie</u></b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+ Ciclosporine, tacrolimus</b></p> <p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p> <p>Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</p> <p><b>+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</b></p> <p>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).</p> <p>Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.</p> <p>Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p><b>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine</b></p> <p>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.</p> <p>Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <p><b>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)</b></p> <p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p> <p>Surveillance biologique de la fonction rénale.</p>	<p><b><u>Risque lié à l'hyperkaliémie:</u></b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+ Ciclosporine, tacrolimus</b></p> <p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p> <p>Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</p> <p><b>+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</b></p> <p>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).</p> <p>Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.</p> <p>Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p><b>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine</b></p> <p>Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.</p> <p>Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <p><b>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)</b></p> <p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).</p> <p>Surveillance biologique de la fonction rénale.</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 antiagrégant 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~~

**+ Zidovudine**

L'administration concomitante de zidovudine et d'ibuprofène peut augmenter le risque d'hémarthroses et d'hématomes chez les patients hémophiles infectés par le VIH.

**+ Les antibiotiques du groupe des quinolones**

L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est susceptible d'augmenter le risque de crises convulsives.

**+ Aminosides**

Les AINS peuvent réduire l'excrétion des aminosides.

**+ Hypoglycémiant**

L'ibuprofène potentialise l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiant oraux et de l'insuline. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.

**+ Mifépristone**

L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est susceptible d'augmenter l'exposition aux AINS. Une réduction de l'efficacité du mifépristone est théoriquement possible en raison des propriétés anti-prostaglandines des AINS. Les études menées sur les effets de l'ibuprofène en administration unique ou en administrations répétées débutant le jour de l'administration des prostaglandines (ou en cas de nécessité) n'ont montré aucun effet délétère sur l'action du mifépristone ni sur l'efficacité clinique générale du protocole d'interruption de grossesse.

**+ Voriconazole ou fluconazole**

L'utilisation concomitante d'ibuprofène pourrait accroître l'exposition à l'ibuprofène ainsi que ses concentrations plasmatiques.

**+ Produits de phytothérapie**

L'association de ginkgo biloba et d'AINS peut majorer le risque hémorragique.

**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.

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets

~~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)**

Augmentation 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.

indésirables.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène **inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire** en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

**+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Augmentation 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.

**Impact sur les résultats de tests diagnostiques :**

Temps de saignement (possible allongement du temps de saignement jusqu'à 1 jour après l'arrêt du traitement)

Glycémie (possible réduction)

Clairance de la créatinine (possible réduction)

Hématocrite ou hémoglobine (possible réduction)

Concentrations d'azote uréique sanguin, de créatinine sérique, de potassium

(possible élévation)

Test de la fonction hépatique (possible élévation des transaminases)

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

*Aspect malformatif : 1<sup>er</sup> trimestre*

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

*Aspect fœtotoxique et néonatal : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres*

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale :
  - *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire :  
Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire.

#### Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter négativement la grossesse et/ou le développement embryonnaire et/ou fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, ainsi que de malformation cardiaque et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardio-vasculaire était augmenté de moins de 1%, pour atteindre environ 1,5%. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines engendre une augmentation de la perte fœtale pré- et post-implantatoire et de la mortalité embryofœtale. En outre, une incidence accrue de diverses malformations, notamment cardio-vasculaires, a été décrite chez les animaux traités par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse. Durant le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, l'ibuprofène ne doit être administré qu'en cas d'absolue nécessité. Lors d'utilisation d'ibuprofène chez une femme qui tente de concevoir un enfant ou au cours du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines :  
une toxicité cardio-pulmonaire (avec constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;  
un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios ;

A la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à :  
un risque d'allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire susceptible de se manifester même aux doses très faibles ;  
une inhibition des contractions utérines se traduisant par un retard ou une prolongation du travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.</li> <li>• Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.</li> </ul> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.</p>	<p><b>Allaitement</b></p> <p>L'ibuprofène et les produits de sa décomposition/ ses métabolites passent dans le lait maternel. Toutefois, aucun effet sur le nouveau-né/ nourrisson allaité n'est attendu lorsque SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé est administré à des doses thérapeutiques. Les effets nocifs sur le nourrisson étant encore inconnus, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement en cas de traitement à court terme à la dose recommandée en cas de douleur et de fièvre légères à modérées.</p> <p><b>Fertilité</b></p> <p>Si l'ibuprofène est administré chez une femme souhaitant être enceinte, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.</p>
<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	
<p>Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.</p>	<p>Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue. Une prise unique ou une utilisation de courte durée ne nécessite généralement pas de prendre des précautions particulières. SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé n'a donc qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></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'événement 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 ulcérate, douleur abdominale, melæna, 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.

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, urticaire, 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.

Les effets indésirables sont principalement liés aux effets pharmacologiques de l'ibuprofène sur la synthèse des prostaglandines.

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

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 ulcérate, douleur abdominale, melæna, 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.

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

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , très rare  $< 1/10\ 000$  et fréquence inconnue [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombopénie, agranulocytose, anémie aplastique		Anémie et anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Réaction allergique	Anaphylaxie		Choc anaphylactique

<p>Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Effets sur le système nerveux central</b></p> <p>L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.</p> <p><b>Autres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,</li> <li>oligurie, insuffisance rénale,</li> <li>la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.</li> </ul> <p><b>Quelques modifications biologiques ont pu être observées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hépatiques: rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.</li> </ul> <p>hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.</p>	Affections du système nerveux		Céphalée, sensation vertigineuse				Méningite aseptique
	Affections oculaires				Perturbation visuelle		Œdème papillaire
	Affections de l'oreille et du labyrinthe				Trouble de l'audition		
	Affections cardiaques						Insuffisance cardiaque
	Affections vasculaires						Thrombose artérielle, hypertension, hypotension
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée			Irritation de la gorge
	Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, diarrhée	Douleur abdominale, nausée, flatulence	Ulcère peptique, hémorragie gastro-intestinale, vomissement, méléna, gastrite	Perforation gastro-intestinale, constipation, hématemèse, stomatite ulcéralive, colite aggravée, maladie de Crohn aggravée		Anorexie, hémorragies occultes
	Troubles hépatobiliaires				Trouble hépatique		Lésion du foie, hépatite, ictère

	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Trouble de la peau, rash	Angioœdème, purpura, prurit, urticaire		Réaction bulleuse, érythème polymorphe, dermite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique	Réaction de photosensibilité, réaction cutanée aggravée, graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle, aggravation d'urticaire chronique, réaction d'hypersensibilité médicament euse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité)
	Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle, nécrose papillaire	Oligurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Œdème
Investigations				Test de la fonction hépatique anormal		Test de la fonction rénale anormal

Population pédiatrique

D'après l'expérience clinique accumulée, aucune différence de profil de sécurité cliniquement significative n'a été observée entre les adultes et la population pédiatrique approuvée (≥ 12 ans) en termes de nature, de fréquence, de gravité et de réversibilité des effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

**4.9 Surdosage**

- Transfert immédiat en milieu hospitalier,
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique,
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène,
- Traitement symptomatique.

Symptômes

Les symptômes de surdosage sont généralement les suivants : nausée, gastralgie, vomissement (sanguant) et diarrhée (sanglante), vertiges, spasmes, nystagmus et diplopie, céphalée et acouphènes. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir avec des troubles de la fonction rénale, une hypotension, une diminution de la conscience et un coma (il n'a pas été clairement établi si les troubles de la fonction rénale sont une conséquence de l'intoxication ou de l'hypotension).

Prise en charge en cas de surdosage

Transfert en milieu hospitalier : il n'existe aucun antidote spécifique de l'ibuprofène. L'estomac doit être vidé au plus vite. Le patient doit si possible vomir. Du charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène peut être administré au patient. Une évacuation rapide du produit ingéré par un lavage d'estomac et une correction des troubles électrolytiques sévères doivent être envisagés.

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

**ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX NON STEROÏDIENS.**

**Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux**

**Code ATC : M01AE01.**

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

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

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

Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles, l'effet antalgique de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé a été observé plus précocement que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

**non stéroïdiens, code ATC : M01AE01.**

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

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

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

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

Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles, l'effet antalgique de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé a été observé plus précocement que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques****Absorption**

La concentration sérique maximale de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé est atteinte 30 minutes environ après administration par voie orale. Elle est de  $40,1 \pm 5,7$  µg/ml pour la dose de 400 mg.

~~L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.~~

**Distribution**

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99

**Absorption**

La concentration sérique maximale de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé est atteinte 30 minutes environ après administration par voie orale. Elle est de  $40,1 \pm 5,7$  µg/ml pour la dose de 400 mg.

La prise concomitante d'aliments n'influence pas le taux d'absorption mais retarde l'absorption d'environ 1 heure, ce qui entraîne une Cmax plus basse (environ 50 %).

**Distribution**

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99

pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la  $C_{max}$  synoviale étant environ égale au tiers de la  $C_{max}$  plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

### Métabolisme

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90% sous forme de métabolites inactifs.

### Excrétion

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

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

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

pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la  $C_{max}$  synoviale étant environ égale au tiers de la  $C_{max}$  plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

### Biotransformation

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

### Élimination

La demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures. Plus de 90% de la dose sont retrouvés dans l'urine sous forme de métabolites et de produits conjugués. Moins de 1 % est excrété dans l'urine sous forme inchangée.

### Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ibuprofène libre est linéaire aux doses thérapeutiques. Cependant, la pharmacocinétique de l'ibuprofène totale n'est plus linéaire après administration orale de plus de 800 mg de l'ibuprofène. On attribue cette non-linéarité à la saturation de la liaison aux protéines plasmatiques.

### Populations particulières

#### Sujets âgés

Aucun signe d'accumulation ni de rétention dans des compartiments spécifiques n'a été observé chez le sujet âgé. Une modification de la posologie ne se justifie donc pas (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisants rénaux

Une insuffisance rénale légère à modérée ne semble pas prolonger la demi-vie d'élimination plasmatique. Les patients présentant une insuffisance rénale terminale ne doivent pas prendre d'ibuprofène, car il est probable que cela augmenterait le risque d'accumulation systémique (voir rubrique 4.3).

#### Insuffisants hépatiques

Il existe peu de preuves d'une perturbation de la pharmacocinétique plasmatique en cas d'insuffisance hépatique légère. Les patients présentant une maladie hépatique sévère ne doivent pas prendre d'ibuprofène, car il est probable que cela augmenterait le risque d'accumulation systémique (voir rubrique 4.3).

#### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'ibuprofène chez l'enfant âgé d'au moins 12 ans est comparable à celle observée chez l'adulte.