ANSM - Mis à jour le : 08/11/2023

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... .400 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à jaune pâle portant l'inscription « 400 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : l'ibuprofène.

Il est indiqué chez l'adulte (plus de 15 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.

Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura après au moins un avis médical.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Mode d'administration**

Voie orale.

Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un 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).

RESERVE A L'ADULTE (PLUS DE 15 ANS).

*Affections douloureuses et/ou fébriles*

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (1200 mg par jour).

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. En cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, la posologie devra être adaptée individuellement. Des précautions sont à prendre pour cette population (voir rubrique 4.4).

Le comprimé dosé à 400 mg est réservé à une fièvre ou à des douleurs plus intenses ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg d'ibuprofène.

*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.

*Migraine*

1 comprimé à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine.

Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.

**Durée du traitement**

*Affections douloureuses et/ou fébriles*

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.

*Migraine*

La durée de traitement ne devra pas dépasser 3 jours.

**4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- antécédents d’allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique ;

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d’aménorrhée) (voir rubrique 4.6) ;

- antécédents de saignement digestif 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, de saignement ou d'ulcération objectivés) ;

- insuffisance hépatocellulaire sévère ;

- insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire 30 ml/min) ;

- insuffisance cardiaque sévère (NYHA de Classe IV) ;

- lupus érythémateux disséminé,

- autre situation augmentant le risque de saignement.

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

**Mises en garde spéciales**

L'utilisation concomitante d’IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), doit être évitée en raison du risque d’ulcération ou de saignement (voir rubrique 4.5).

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).

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

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

*Troubles respiratoires*

Des précautions sont à prendre chez les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, qui 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’ibuprofène a été signalé comme provoquant des bronchospasmes, de l’urticaire ou des angioedèmes chez ces patients.

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

Le diagnostic et le suivi de la crise de migraine chez l’enfant nécessitent un avis médical.

*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.

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

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 IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé, 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 (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

*Insuffisance cardiaque, rénale et hépatique*

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

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

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

*Effets sur le rein*

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

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

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

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

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

*Effets hématologiques (sur la coagulation)*

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

*Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*

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'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.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique, 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.

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).

*Réactions cutanées graves*

Des réactions cutanées graves, certaines mortelles, y compris la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rarement rapportées en association avec l'utilisation d'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 dans le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. L'ibuprofène devrait être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes

de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, 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. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

*Éruption fixe d'origine médicamenteuse*

Des cas d'éruption fixe d'origine médicamenteuse ont été rapportés avec l'ibuprofène. L'ibuprofène ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant des antécédents d'éruption fixe d'origine médicamenteuse liée à cette molécule.

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

IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

*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 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 pémétrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

*Excipient à effet notoire*

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

**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.

### 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 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), l'acénocoumarol, l'apixaban, l'argatroban, le dabigatran, la fluindione, la phénindione, le rivaroxaban et le tioclomarol.

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).

**+ Pémétrexed (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 pémétrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.

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

**+ Ciclosporine, tacrolimus**

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

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

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

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

Hydrater le malade. 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.

**+ Pémétrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

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

Surveillance biologique de la fonction rénale.

**+ Ténofovir disoproxil**

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

**+ Voriconazole, fluconazole**

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

**Associations à prendre en compte**

**+ Acide acétylsalicylique à des doses 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 (voir rubrique 5.1).

**+ 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.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

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

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à **une atteinte fonctionnelle rénale :**

  - in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement 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).

La constriction du canal artériel peut survenir au cours du deuxième trimestre (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 24ème semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à **une toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) et conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à 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.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence :

Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines

d’aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

Une prise à partir de la 20ème semaine d’aménorrhée justifie une surveillance cardiaque et rénale. En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

A partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date 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

**Allaitement**

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé chez la femme qui allaite.

**Fertilité**

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l’ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue. La prise d’Ibupradoll 400 mg comprimé pelliculé peut altérer le temps de réaction des patients. Cela doit être pris en compte lorsqu’une vigilance accrue est nécessaire, notamment lors de la conduite de véhicules ou l’utilisation de machines. Ceci s’applique d’autant plus en cas d’association avec de l’alcool.

### 4.8. Effets indésirables

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).

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

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 ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, 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. Ceux-ci sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

**Affections hépato-biliaires**

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

**Réactions d'hypersensibilité**

- dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, purpura, angioedème et très rarement érythème polymorphe, aggravation d'urticaire chronique, réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) ;

- respiratoires : la survenue de crise d'asthme, d'aggravation de l'asthme, de bronchospasme ou dyspnée chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3) ;

- générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

**Infections et infestations**

Une aggravation de l'inflammation liée à une infection a été rapportée (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Il est donc recommandé au patient de consulter immédiatement un médecin si les signes d'une infection surviennent ou s'aggravent lors de l'utilisation d'IBUPRADOLL 400 mg, comprimé pelliculé.

**Effets cutanés**

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

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés (fréquence indéterminée).

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: rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite ;
- hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

**Investigations**

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

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

| Système Classe Organe | Fréquence | Evénements indésirables |
|---|---|---|
| **Infections et infestations** | Peu fréquent | Rhinite |
| | Rare | Méningite aseptique (voir rubrique 4.4) |
| **Affections du système lymphatique et sanguin** | Rare | Leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique |
| **Affections du système immunitaire** | Peu fréquent | Hypersensibilité |
| | Rare | Réaction anaphylactique |
| **Affections psychiatriques** | Peu fréquent | Insomnie, anxiété |
| | Rare | Dépression, confusion |
| **Affections du système nerveux** | Fréquent | Céphalées, vertiges |
| | Peu fréquent | Paresthésie, somnolence |
| | Rare | Névrite optique |
| **Affections oculaires** | Peu fréquent | Troubles de la vision |
| | Rare | Neuropathie optique toxique |
| **Affections de l'oreille et du labyrinthe** | Peu fréquent | Déficience auditive, bourdonnement d'oreille, vertige |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Peu fréquent | Asthme, bronchospasme, dyspnée |
| **Affections gastro-intestinales** | Fréquent | Dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, flatulence, constipation, méléna, hématémèse, hémorragie gastro-intestinale |

| Système Classe Organe | Fréquence | Evénements indésirables |
|---|---|---|
| Peu fréquent | Gastrite, ulcère duodénal, ulcère gastrique, ulcération de la bouche, perforation gastro-intestinale | |
| Très rare | Pancréatite | |
| Fréquence indéterminée | Exacerbation d'une rectocolite et maladie de Crohn | |
| **Affections hépatobiliaires** | Peu fréquent | Hépatite, ictère, fonction hépatique anormale |
| | Très rare | Insuffisance hépatique |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Fréquent | Rash |
| | Peu fréquent | Urticaire, prurit, saignement cutané (purpura), angioedème, réaction photosensibilisante |
| | Très rare | Formes sévères de réactions cutanées, par exemple : érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique |
| | Fréquence indéterminée | Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), éruption fixe d'origine médicamenteuse. |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | Peu fréquent | Diverses formes de néphrotoxicité, par exemple, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Fréquent | Fatigue |
| | Rare | Œdème |
| **Affections cardiaques** | Très rare | Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde (voir aussi rubrique 4.4) |
| **Affections vasculaires** | Très rare | Hypertension |

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### 4.9. Surdosage

**Toxicité :**

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

**Symptômes :**

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

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

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

**Traitement :**

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**AUTRE ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE, Code ATC : N02B.**

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 précédent 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 en situation clinique, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

### Absorption

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

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

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

### Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent. Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la $C_{max}$ synoviale étant environ égale au tiers de la $C_{max}$ plasmatique.

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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 glucoroconjugués.

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

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

**Populations particulières**

*Sujet âgé*

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

*Insuffisance rénale*

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

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

*Insuffisance hépatique*

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

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

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type C), acide stéarique, talc, silice colloïdale anhydre.

*Pelliculage* : hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), siméticone émulsion SE 4.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

10, 12 ou 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

**OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS**
157 AVENUE CHARLES DE GAULLE
92200 NEUILLY-SUR-SEINE

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

- 34009 300 653 5 8 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 653 6 5 : 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 653 7 2 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

à compléter ultérieurement par le titulaire

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

à compléter ultérieurement par le titulaire

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.