

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Perdofemina 400 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 400 mg d'ibuprofène. Il s'agit d'une formulation de lysinate d'ibuprofène (684 mg), équivalent à 400 mg d'ibuprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Perdofemina est indiqué dans le traitement symptomatique de

- douleurs (telles que les douleurs menstruelles)
- et de la fièvre

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

- À partir de l'âge de 12 ans : La posologie recommandée est d'un comprimé 3 fois par jour. L'intervalle entre 2 prises consécutives doit être d'au moins 4 heures. Le traitement doit débuter dès le premier signe des règles. Le traitement peut être maintenu tant que les symptômes persistent, sans excéder une durée de traitement de 5 jours. Ne jamais dépasser 3 comprimés par jour. S'il est nécessaire pour un adolescent (âge compris entre 12 et 18 ans) de prendre ce médicament pendant plus de 3 jours, ou si les symptômes empirent, il est indispensable de consulter un médecin.

Pour accélérer l'effet de Perdofemina, prendre le médicament avec un peu d'eau. En cas de troubles gastriques, le médicament peut être pris avec un peu de nourriture.

- Patients présentant une insuffisance rénale prononcée : Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Perdofemina (voir rubrique 5.2).

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

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique.
- Antécédents de bronchospasme, d'asthme, de rhinite ou d'urticaire associés à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associée à des traitements par AINS antérieurs.
- Antécédents ou présence d'hémorragie ou d'ulcère gastrique récurrent (deux épisodes ou plus d'ulcère/hémorragie gastrique).

- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe I).
- Enfants âgés de moins de 12 ans.
- Troisième trimestre de grossesse sauf si sur recommandation d'un médecin (voir aussi la rubrique 4.6).
- Patients présentant un lupus érythémateux systémique.
- Ne pas utiliser juste avant ou après une opération cardiaque.

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

La prudence est requise chez les patients présentant :

- un lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du collagène similaires (voir rubrique 4.8) ;
- des troubles gastro-intestinaux et une entérite chronique (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) ;
- une hypertension et/ou une insuffisance cardiaque ;
- une insuffisance rénale ;
- une insuffisance hépatique.

Un bronchospasme peut apparaître chez les patients qui souffrent ou ont souffert d'asthme, de rhinite chronique, de sinusite, de polypes nasaux ou d'allergies.

L'ibuprofène peut provoquer une réaction allergique sévère, certainement chez des patients allergiques à l'aspirine. Les symptômes peuvent être : urticaire, gonflement du visage, asthme (respiration sifflante), choc, rougeur cutanée, rash ou formation de cloques avec ou sans fièvre ou érythème. En cas d'apparition d'un de ces symptômes, le patient doit arrêter l'utilisation et chercher de l'aide.

Une surveillance médicale particulière est nécessaire en cas d'administration de Perdofemina juste après une intervention chirurgicale majeure.

Un suivi rigoureux de la diurèse et de la fonction rénale doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique également traités avec des diurétiques, ou après une intervention chirurgicale majeure accompagnée de symptômes de déshydratation.

Il existe un risque d'insuffisance rénale chez les enfants et les adolescents déshydratés. En cas de déshydratation, veillez à boire suffisamment. Une attention particulière est nécessaire chez les enfants sévèrement déshydratés, par ex. en cas de diarrhée, car la déshydratation peut être un facteur déclencheur d'une insuffisance rénale aiguë.

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

#### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

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

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par Perdofemina. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

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/jour) sont nécessaires.

L'ibuprofène peut réduire l'effet cardioprotecteur et anticoagulant de l'aspirine.

L'utilisation prolongée de doses élevées d'antidouleurs pour une indication non mentionnée dans cette notice peut provoquer des céphalées ne pouvant pas être traitées avec des doses plus élevées de ce médicament.

En règle générale, la prise quotidienne d'antidouleurs, et plus particulièrement d'une association de différents antidouleurs, peut provoquer une atteinte rénale définitive avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Chez les patients traités au long cours, un contrôle des reins, du foie et des paramètres hématologiques est nécessaire.

L'utilisation concomitante de Perdofermina et d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée.

La prudence est de mise lors de l'utilisation d'AINS chez des patients souffrant d'asthme, d'affections gastro-intestinales, de maladies rénales, d'atteinte hépatique, d'hypertension, de rétention d'eau, de maladies cardiaques ou chez des patients prenant des diurétiques.

Il semble que les substances qui inhibent la synthèse de la cyclo-oxygénase/prostaglandine peuvent altérer la fertilité en raison de l'effet sur l'ovulation. Ce phénomène est réversible à l'arrêt du traitement.

Personnes âgées : les patients âgés présentent un risque accru d'effets secondaires pendant la prise d'AINS, notamment d'hémorragie et de perforation gastro-intestinale qui peuvent s'avérer fatales (voir rubrique 4.8).

Hémorragie, ulcère ou perforation gastro-intestinal(e) : des cas d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale, parfois fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, à tous les stades du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents de troubles gastro-intestinaux sévères.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales est supérieur à des doses d'AINS plus élevées, lorsque le traitement est de plus longue durée, chez les patients ayant des antécédents d'ulcères, en particulier si des complications telles qu'une hémorragie ou une perforation surviennent (voir rubrique 4.3), et chez les personnes âgées. Ces patients doivent débuter le traitement à la dose la plus faible. L'association avec des agents protecteurs (tels que le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à proton) doit être envisagée chez ces patients, et également chez les patients prenant simultanément de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou un autre médicament susceptible de majorer le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, et en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier une hémorragie gastro-intestinale), et plus particulièrement en début de traitement. La prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante de médicaments pouvant majorer le risque d'ulcère ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5) ou d'autres AINS. La combinaison avec de l'alcool peut accroître le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

En cas d'hémorragie ou d'ulcère gastro-intestinal(e) chez des patients prenant Perdofermina, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent uniquement être administrés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car ils peuvent les aggraver (voir rubrique 4.8).

#### Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4,8). La plupart de ces réactions sont survenues au cours du premier mois de traitement. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

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

Perdofermina 400 mg 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 Perdofermina 400 mg 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.

Chez les patients traités simultanément avec un AINS et un antagoniste de l'angiotensine II, une surveillance régulière de la fonction rénale est recommandée chez les patients tels que les personnes âgées, les insuffisants rénaux et tous les patients présentant un flux plasmatique rénal réduit : déshydratation, perte de sodium, prise de diurétiques et décompensation cardiaque sévère.

Dans des cas exceptionnels, la varicelle peut entraîner des complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous. À ce jour, le rôle des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être exclu. Il est donc conseillé d'éviter l'ibuprofène en présence d'une varicelle.

Si la douleur ou la fièvre persiste ou s'aggrave, ou en cas de nouveaux symptômes, le patient doit arrêter le traitement et consulter un médecin.

#### Utilisation dans la population pédiatrique

Les soignants doivent d'abord consulter un médecin pour savoir si l'enfant n'a pas absorbé de liquide ou s'il n'a pas perdu trop de liquide à cause de vomissements ou de diarrhée.

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

Le suivi des paramètres cliniques et biologiques devrait être pris en considération chez les patients prenant de l'ibuprofène en concomitance avec les médicaments ci-dessous.

#### L'utilisation concomitante avec les médicaments suivants est déconseillée :

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

- Acide acétylsalicylique, autres AINS et glucocorticoïdes. Ceci peut majorer le risque d'effets secondaires au niveau du tractus gastro-intestinal.
- Anticoagulants. Des données limitées indiquent une potentialisation de l'effet des anticoagulants oraux et un risque majoré d'hémorragie.

Des précautions sont nécessaires en cas d'utilisation concomitante avec les médicaments suivants :

- Antihypertenseurs et diurétiques, car les AINS peuvent réduire l'effet de ces médicaments. Il existe un risque majoré d'effets rénaux tels que l'hyperkaliémie ; les patients doivent être encouragés à boire beaucoup.
- Lithium. Des données indiquent une possible élévation des taux de lithium dans le plasma.
- Méthotrexate. Des données indiquent une possible élévation des taux de méthotrexate dans le plasma.
- Tacrolimus. Le risque de néphrotoxicité augmente en cas d'utilisation simultanée des deux médicaments.
- Ciclosporine. Des preuves limitées suggèrent une interaction possible pouvant entraîner une majoration du risque de néphrotoxicité.
- Corticostéroïdes et glucocorticoïdes : risque majoré d'ulcère ou d'hémorragie gastro-intestinal(e) (voir rubrique 4.4).
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants, tels que la warfarine (voir rubrique 4.4).
- Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).
- Phénytoïne. À dose élevée, Perdofermina peut amplifier l'effet de la phénytoïne, en particulier chez les insuffisants rénaux ; la dose de phénytoïne doit être ajustée en cas de traitement concomitant.
- Glycosides cardiaques : les AINS peuvent aggraver une insuffisance cardiaque, diminuer le DFG (débit de filtration glomérulaire) et augmenter le taux de glycoside dans le plasma.
- Zidovudine : majoration du risque de toxicité hématologique en cas d'administration concomitante d'AINS et de zidovudine. Des données indiquent une majoration du risque d'hémarthrose et d'hématome chez les patients hémophiles séropositifs au VIH qui sont traités simultanément par zidovudine et ibuprofène.
- Quinolones : Les données provenant des études chez l'animal montrent que les AINS peuvent majorer le risque de convulsions en cas d'utilisation concomitante avec des quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent s'exposer à un risque accru de convulsions.
- L'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (< 3 g/jour) et AINS non sélectifs) peut diminuer l'effet hypotenseur. À l'instar des inhibiteurs de l'ECA, l'utilisation simultanée d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner une majoration du risque d'atteinte de la fonction rénale, pouvant inclure une insuffisance rénale aiguë et une élévation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant un trouble rénal préexistant. L'association doit être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).
- Alcool : risque majoré d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

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

##### Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryonnaire.

Les données d'études épidémiologiques ont soulevé des inquiétudes en raison d'un risque accru d'avortement spontané ou de malformations après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque augmenterait proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. Les études chez l'animal ont démontré une toxicité reproductive.

À partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse, l'utilisation de ce médicament pourrait provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ceci peut survenir peu de temps après l'instauration du traitement et est généralement réversible à son interruption. En outre, des cas

de constriction du canal artériel ont été rapportés suite à un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux se résolvant après l'arrêt du traitement. L'ibuprofène ne doit pas être administré à une femme enceinte au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, à moins que cela ne soit jugé clairement indispensable. Si de l'ibuprofène est utilisé pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, ou par une femme essayant de concevoir, la dose doit être maintenue la plus basse possible et la durée du traitement la plus courte possible.

La surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation. L'ibuprofène doit être interrompu si un oligohydramnios ou une constriction du canal artériel sont constatés.

Au cours du troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus aux risques suivants :

- toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- dysfonction rénale (voir ci-dessus) ;

et, en fin de grossesse, ils peuvent exposer la mère et l'enfant à :

- une prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant se manifester même à des doses très faibles ;
- inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail.

Par conséquent, la prise d'ibuprofène est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de grossesse, sauf si sur recommandation d'un médecin (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites apparaissent à de faibles concentrations dans le lait maternel. À ce jour, aucun effet néonatal n'a été rapporté ; pendant des traitements courts à la dose adaptée pour les douleurs et la fièvre, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

#### Fertilité

Reportez-vous à la rubrique 4.4 pour plus d'informations sur la fertilité féminine.

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

Comme Perdofermina peut entraîner des vertiges et de la fatigue chez certains patients sensibles, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines doit être évitée en présence de ces symptômes.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont liés à l'utilisation à court terme d'ibuprofène pour des douleurs légèrement à modérément intenses et de la fièvre. D'autres effets indésirables peuvent survenir pendant le traitement d'autres indications ou avec une utilisation prolongée.

Certains effets indésirables sont constatés durant des études cliniques ou des études épidémiologiques avec les fréquences mentionnées ci-dessous. Certains effets indésirables, par contre, sont rapportés durant la période suivant la commercialisation. Une fréquence ne peut pas être déterminée à cet égard et ils sont dès lors classés dans la catégorie « fréquence indéterminée ».

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<p><b>Affections gastro-intestinales</b> Fréquent Peu fréquent  Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées, vomissements</li> <li>- Constipation, diarrhée, douleurs gastro-intestinales (comme dyspepsie et maux de ventre)</li> <li>- Flatulences, inflammation gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, parfois avec hémorragie ou perforation, inconfort oral (sensation de brûlure locale, irritation) et pancréatite</li> </ul>
<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopenie et agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, mal de gorge, aphtes buccaux superficiels, symptômes pseudo-grippaux, symptômes d'épuisement, saignement de nez et hémorragie cutanée.</li> <li>- Myélosuppression</li> <li>- Éosinophilie</li> </ul>
<p><b>Affections du système immunitaire</b> Peu fréquent Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angio-œdème</li> <li>- Réaction anaphylactique</li> <li>- Réactions d'hypersensibilité</li> </ul>
<p><b>Affections du système nerveux</b> Fréquent Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalée</li> <li>- Hyperactivité psychomotrice</li> <li>- Accident vasculaire cérébral<sup>1</sup></li> </ul>
<p><b>Affections cardiaques</b> Rare   Fréquence indéterminée</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance cardiaque<sup>1</sup>, infarctus du myocarde<sup>1</sup> et palpitations<sup>1</sup>.</li> </ul> <p>Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (voir rubrique 4.4).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Kounis</li> </ul>
<p><b>Affections vasculaires</b> Peu fréquent Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémorragie (non gastro-intestinale)</li> <li>- Hypertension</li> </ul>
<p><b>Affections hépatobiliaires</b> Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles hépatiques (fonction hépatique anormale, hépatite, augmentation des transaminases), plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée.</li> </ul>
<p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Peu fréquent Rare  Très rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurit, rash</li> <li>- Urticaire</li> </ul> <p>Dans de rares cas, des infections cutanées sévères et des complications des tissus mous peuvent survenir en cas de varicelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe,</li> </ul>

Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)</li> <li>- Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité)</li> <li>- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)</li> <li>- Réactions de photosensibilité</li> </ul>
<p><i>Affections du rein et des voies urinaires</i></p> <p>Rare</p> <p>Très rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrite, syndrome névrotique<sup>1</sup>, insuffisance rénale, trouble de la fonction rénale et nécrose papillaire rénale<sup>1</sup></li> <li>- Une diminution de l'excrétion d'urée et un œdème peuvent apparaître.</li> <li>- Élévation de l'urémie</li> </ul>
<p><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></p> <p>Peu fréquent</p> <p>Rare</p> <p>Très rare</p> <p>Fréquence indéterminée</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions d'hypersensibilité accompagnées d'une urticaire et d'un prurit.</li> <li>- Hypothermie</li> <li>- Réactions allergiques sévères. Les symptômes peuvent inclure : gonflement du visage, de la langue et du larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension ou choc sévère.</li> <li>- Aggravation d'asthme.</li> <li>- Douleur au site d'administration (uniquement en cas de suppositoires)</li> <li>- Réaction au site d'administration (uniquement en cas de suppositoires)</li> </ul>
<p><i>Affections oculaires</i></p> <p>Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vision troublée et troubles visuels</li> </ul>
<p><i>Infections et infestations</i></p> <p>Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méningite aseptique : Durant le traitement avec de l'ibuprofène chez des patients présentant des maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique ou d'autres maladies du collagène), on a noté quelques cas de symptômes de méningite aseptique comme une nuque raide, des céphalées, des nausées, des vomissements, de la fièvre et une désorientation.</li> </ul>
<p><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></p> <p>Rare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptômes asthmatiques et bronchospasmes</li> </ul>

<sup>1</sup> mentionné comme effet des AINS, non soutenu par les données post-commercialisation de la société.

#### 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 :

#### **Belgique :**

Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé- Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (www.notifieruneffetindesirable.be ; adr@afmps.be).

**Luxembourg :**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

### Symptômes d'un surdosage

Les symptômes du surdosage peuvent inclure : nausées, vomissements, douleurs gastriques, diarrhées, céphalées, étourdissements, somnolence, agitation, convulsions dans les cas plus sévères, coma, nystagmus, vision brouillée, acouphène et rares cas d'hypotension, réduction de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire débouchant parfois sur une insuffisance rénale, hypoprothrombinémie, apnée et perte de connaissance. Une toxicité cardiovasculaire, dont hypotension, bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire, a également été rapportée. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

Les symptômes apparaissent généralement après 4 heures.

### Mesures thérapeutiques en cas de surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique.

Les patients doivent être traités de manière symptomatique, au besoin. Des soins d'accompagnement doivent être prodigués si nécessaire. Du charbon actif peut être administré dans l'heure après avoir pris plus de 400 mg/kg, ou un lavage gastrique suivi de charbon actif.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux.

Code ATC : M01AE01

Le lysinate d'ibuprofène est du sel d'ibuprofène avec de la lysine. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui exerce une activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique. Le mécanisme d'action pourrait reposer sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

Après ingestion, le lysinate d'ibuprofène se décompose en acide d'ibuprofène et lysine. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour la lysine. L'ibuprofène est donc le seul principe actif du lysinate d'ibuprofène. L'effet anti-inflammatoire du lysinate d'ibuprofène ne se manifeste qu'à des doses supérieures aux doses analgésiques.

Des études ont montré que le lysinate d'ibuprofène était efficace contre les douleurs et les crampes abdominales de la dysménorrhée primaire.

Le lysinate d'ibuprofène est généralement bien toléré et son profil de tolérance est comparable à celui de l'acide d'ibuprofène.

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

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

De nombreuses propriétés pharmacocinétiques décrites pour l'acide d'ibuprofène s'appliquent également au lysinate d'ibuprofène. L'acide d'ibuprofène est un mélange racémique dont l'activité pharmacologique peut être attribuée presque complètement à l'énantiomère S (+). *In vivo*, près de 70 % de l'énantiomère R (-) de l'acide d'ibuprofène est converti en énantiomère S (+) actif.

Le lysinate d'ibuprofène est plus soluble dans l'eau que l'acide d'ibuprofène, c'est pourquoi le médicament est absorbé plus vite et offre ainsi un effet analgésique plus rapide. Après la prise de lysinate d'ibuprofène l'estomac vide, l'ibuprofène peut être identifié dans le plasma dans les 10 minutes. Le pic plasmatique est atteint au bout de 45 minutes environ. La consommation simultanée de nourriture peut faire apparaître le pic plasmatique du lysinate d'ibuprofène et de l'acide d'ibuprofène plus tard, sans aucune influence sur la quantité totale de produit absorbée.

Les paramètres pharmacocinétiques des énantiomères de l'acide d'ibuprofène peuvent être résumés de la manière suivante :

1. Le  $T_{max}$  est d'environ 1 à 2 heures (après la prise d'acide d'ibuprofène).
2. La clairance plasmatique totale est d'environ 68 à 99 ml/min.
3. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
4. Le volume de distribution à l'équilibre dynamique est d'environ 10 à 11,5 litres.
5. La liaison aux protéines plasmatiques excède 99 %.

Plus de 80 % d'une dose orale d'acide d'ibuprofène est retrouvée dans les urines, notamment sous la forme de métabolites conjugués et non conjugués. Environ 14 % d'une dose d'acide d'ibuprofène est éliminée sous la forme de glucuronide conjugué. Moins de 1 % du médicament est éliminé par les reins sous forme inchangée. L'élimination par la bile est inférieure à 1 %.

Le volume de distribution apparent de l'acide d'ibuprofène ne change pas avec l'âge.

Dans les études publiées sur l'utilisation d'acide d'ibuprofène chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique due à l'alcool, il s'est avéré qu'il n'était pas nécessaire de modifier la dose recommandée de lysinate d'ibuprofène chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Cependant, une diminution de la dose peut être nécessaire en présence de troubles hépatiques persistants.

Dans les études publiées sur l'utilisation d'acide d'ibuprofène chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse, aucun changement n'a été établi au niveau de l'élimination du médicament. Comme les métabolites de l'ibuprofène sont plus lentement éliminés par hémodialyse et comme la clairance de l'ibuprofène non lié est lente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de diminuer la dose de lysinate d'ibuprofène de 25 à 50 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Povidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171).

### 6.2 Incompatibilités

Il n'existe pas d'incompatibilités connues.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Plaquettes PVC/PE/PVDC – aluminium contenant 20, 30 ou 100 (emballage pour hôpitaux) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA  
Michel De Braeystraat 52  
2000 Antwerpen

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

Belgique

BE228453

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2008099940

Numéro national 20 comprimés pelliculés : 0044203

Numéro national 30 comprimés pelliculés : 0571836

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 22 octobre 2001

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

01/2024

Dernière date à laquelle ce RCP a été approuvé : 02/2024

v18.0\_b1170