



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 18 août 2006 (JO du 31 janvier 2008)

NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé
B/30 (CIP: 339 861-2)

NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé
B/20 (CIP : 341 684-7)

NUREFLEX L.P. 300 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP: 336 863-4)

NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension
buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
Flacon de 150 ml (CIP : 379 184-1)

Laboratoires RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE

Ibuprofène
Code ATC : M01AE01 (AINS) et N02CX (anti-migraineux)
Liste II

Dates des AMM (procédure nationale) :

- 12/01/1994 (NUREFLEX 300 mg gélule)
- 20/08/1996 (NUREFLEX 400 mg comprimé enrobé)
- 10/12/1997 (NUREFLEX 200 mg comprimé enrobé)
- 27/11/2000 (NUROFENPRO 20 mg/ml)

Motif de la demande :Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indications thérapeutiques :

NUROFENPRO 20 mg/ml, suspension buvable

« Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.
Traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile. »

NUREFLEX 200 mg comprimé enrobé

« Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses. »

NUREFLEX L.P. 300 mg, gélule à libération prolongée

« Traitement des douleurs subaiguës modérées en pathologie rhumatismale, notamment dans l'arthrose. »

NUREFLEX 400 mg comprimé enrobé

« 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 ».

Posologie : Cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (CMA Février 2011), les spécialités NUREFLEX ont fait l'objet de 457 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 3,1 unités par jour et la durée moyenne de prescription a été de 19,4 jours. La spécialité NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE a fait l'objet de 27 000 prescriptions.

Actualisation des données disponibles depuis le précédent avis

Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques. Seules les études pertinentes, en rapport avec les indications, réalisées aux posologies recommandées par l'AMM et postérieures au dernier avis du 20 septembre 2006, ont été prises en compte à savoir :

- cinq études cliniques^{1,2,3,4,5} qui ont confirmé l'intérêt de l'ibuprofène 200 mg et 400 mg dans la prise en charge de la douleur (dentaire : extraction dentaire, pose d'appareil orthodontique, lors d'une interruption médicale de grossesse, post-intervention chirurgicale esthétique faciale) chez l'adulte ;

¹ Bradley RL et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007;132:511-517.

² Chopra D et al. A randomized, double blind, placebo controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using dental impaction pain model. Int J Oral Maxillofac Surg 2009;38:350-355.

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

⁴ Livshits A et al. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. fertility and sterility 2009; 91(5) : 1877-1880.

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

- quatre études^{6,7,8,9} qui ont confirmé l'efficacité de l'ibuprofène dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre chez l'enfant.

Tolérance :

Les rapports périodiques de pharmacovigilance couvrants les périodes d'octobre 2005 à mars 2010 ont été pris en compte. Aucun effet indésirable inattendu imputable à l'ibuprofène n'a été rapporté. Le RCP de la spécialité NUREFLEX 200 mg comprimé enrobé a été modifié le 12 avril 2011 pour intégrer des contre-indications, mises en gardes spéciales et interactions médicamenteuses communes aux spécialités appartenant à la classe des AINS (cf. tableau en annexe). Cette harmonisation de l'information relative en particulier à la tolérance gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée des AINS fait suite à la réévaluation européenne de 2006.

Au total, les données fournies par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte (Recommandations ANAES 2002 sur la migraine, mise au point de l'AFSSAPS sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant 2004). Elles ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'arthrose et l'arthrite chronique juvénile sont potentiellement graves et invalidantes.

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

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

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...).

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est similaire à celui des autres AINS : moyen dans le traitement des dysménorrhées et de l'arthrose et important dans les autres indications.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.

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

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

⁶ Gazal G et al. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. International journal of Paediatric Dentistry 2007; 17: 169-177.

⁷ Autret-Leca et al. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. Current Medical Research and Opinions 2007; 23(9):2205-211.

⁸ Drendel et al. A randomized Clinical Trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. Annals of emergency medicine 2009; 54(4) : 553-560.

⁹ Clark E et al. A randomized, controlled Trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. Pediatrics 2007; 119(3) : 460-467.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'ensemble de leurs indications.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Tableau comparatif des modifications de RCP de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé

	RCP du 17 novembre 2009	RCP du 12 avril 2011
4.3. Contre-indications	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), <input type="checkbox"/> antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, aspirine, <input type="checkbox"/> antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé <input type="checkbox"/> ulcère gastro-duodéal en évolution, <input type="checkbox"/> insuffisance hépatocellulaire sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance rénale sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, <input type="checkbox"/> lupus érythémateux disséminé. 	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), <input type="checkbox"/> hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit, <input type="checkbox"/> antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que: autres AINS, acide acétylsalicylique, <input type="checkbox"/> antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, <input type="checkbox"/> hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, <input type="checkbox"/> ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), <input type="checkbox"/> insuffisance hépatique sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance rénale sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance cardiaque sévère, <input type="checkbox"/> lupus érythémateux disséminé. <p>La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.</p>
4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	<p>Mises en garde spéciales</p> <p>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. (voir rubrique 4.5).</p>	<p>Mises en garde spéciales</p> <p>L'utilisation concomitante de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).</p> <p>Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Sujets âgés</u></p>

Tableau comparatif des modifications de RCP de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé

<p>En cas d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p> <p>L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive ...).</p> <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p>Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p>Sujet âgé : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre.</p> <p>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.</p> <p>En cas de trouble de la vue apparaissent en cours de traitement prolongé, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.</p> <p>Si ce médicament est utilisé en traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.</p>	<p>Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).</p> <p>Effets gastro-intestinaux</p> <p>Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</p> <p>Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.</p> <p>Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).</p> <p>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</p> <p>Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (\leq 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.</p>
--	--

Tableau comparatif des modifications de RCP de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé

		<p>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.</p> <p>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</p> <p><u>Effets cutanés</u></p> <p>Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p>La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u></p> <p>Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants:</p> <ul style="list-style-type: none">□ sujets âgés,□ 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.
--	--	--

Tableau comparatif des modifications de RCP de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé

		<p><u>Rétention hydro-sodée:</u> 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).</p> <p><u>Hyperkaliémie:</u> Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales. Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Risque lié à l'hyperkaliémie</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.</p> <p><u>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire</u> Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégants plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la</p>	<p><u>Risque lié à l'hyperkaliémie</u> Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions</p>

Tableau comparatif des modifications de RCP de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé

<p>ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eftifibatide et l'abciximab, l'iloprost.</p> <p>L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.</p> <p>L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Autres AINS Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).</p> <p>+ Anticoagulants oraux Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <p>+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des</p>	<p>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.</p> <p>L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade:</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>(voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Autres AINS Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Anticoagulants oraux Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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).</p> <p>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS)</p> <p>Associations nécessitant des précautions d'emploi</p> <p>+ Ciclosporine, tacrolimus Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</p> <p>+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)</p>
--	---

Tableau comparatif des modifications de RCP de NUREFLEX 200 mg, comprimé enrobé

<p>prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques. Augmentation du risque hémorragique.</p> <p>+ Autres hyperkaliémants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, trimétoprime) Risque d'hyperkaliémie.</p> <p>+ Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p> <p>+ Ciclosporine, tacrolimus Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p>	<p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <p>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données <i>ex vivo</i> et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.</p> <p>+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale. (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p>+ Déférasirox Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.</p>
--	--