

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 décembre 2012

ANTARENE 5%, gel

1 tube aluminium verni de 50 g (CIP : 34009 355 627 0 8)

1 tube aluminium verni de 100 g (CIP : 34009 364 380 4 0)

ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette thermoformée PVC-aluminium de 40 comprimés (CIP : 34009 351 999 0 4)

Laboratoire ELERTE

DCI	ibuprofène
Code ATC	ANTARENE 5%, gel : M02AA13 (Anti-inflammatoire non stéroïdien à usage topique) ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé : N02B (Autre analgésique et antipyrétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	ANTARENE 5%, gel : « Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions. Traitement symptomatique des tendinites superficielles. » ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé : « Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans), dans: – le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses; – le traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédures nationales) ; ANTARENE 5%, gel : 27 novembre 2000 ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé : 11 octobre 1999 Rectificatif : ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé : 12 avril 2011 (modifications du RCP suite à une harmonisation Européenne des RCP des AINS)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2011 M Muscle et squelette M02 Topiques pour douleur articulaire et musculaire M02A Topiques pour douleur articulaire et musculaire M02AA Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique M02AA13 ibuprofène N N02 Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19 mars 2007 (JO du 18 septembre 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ANTARENE 5%, gel :

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

ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé :

« Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'enfant de 20 kg à 30 kg (soit environ 6 ans à 11-12 ans), dans :

- le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses ;
- le traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 juillet 2010 pour ANTARENE 100 mg en comprimé et PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2005 au 30 avril 2010 pour ANTARENE 5% en gel). Ces données ne modifient pas le profil de tolérance connu d'ANTARENE dans ses deux présentations.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications du RCP d'ANTARENE 100 mg, comprimé ont été réalisées. Une harmonisation de l'information a été faite pour tous les AINS au sein de l'Union Européenne concernant en particulier la tolérance gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée des AINS.

Les modifications du RCP concernent les sections « effets indésirables », « contre-indications », « interactions médicamenteuses » et « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (cf. tableau en annexe).

Concernant ANTARENE 5%, gel, aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2012), ANTARENE a fait l'objet de 192 327 prescriptions dont 55,5% ont concerné la présentation à 100 mg en comprimé, 33,8% la présentation en gel (tube de 50 g) et 10,7% la présentation en gel (tube de 100 g).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription datant du 18 avril 2007, la place d'ANTARENE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010
http://www.cnrd.fr/IMG/pdf/plan_douleur06_2010.pdf

² AFSSAPS. Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant. 2004

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu :

▮ Les tendinites superficielles, les entorses et les contusions ne présentent pas de caractère habituel de gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie. Les affections douloureuses (maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses) peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie. La fièvre n'entraîne que très rarement des complications mais peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit...). L'arthrite chronique juvénile est potentiellement grave et invalidante.

▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement des tendinites, dans la traumatologie bénigne (entorses et contusions), dans le traitement des dysménorrhées et important dans les autres indications.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ 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.

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

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

Le service médical rendu par ANTARENE 100 mg (comprimé enrobé) est :

- important dans ses indications.

05.2 Recommandations de la Commission :

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

▮ Taux de remboursement proposé : 65 % (comprimé) et 30% (gel)

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.3 Contre-Indications du 22 sept 2004

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement),
- antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche (telles que autres AINS, aspirine,
- antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- ulcère gastro-duodénal en évolution,
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- lupus érythémateux disséminé.

4.3. Contre-Indications du 12 avril 2011

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

du 22 sept 2014

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposse nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à AINS (cf. 4.3 Contre-indications).

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

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

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (cf. 4.8 Effets indésirables).

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

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés.

En cas de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

du 12 avril 2014

Mises en garde

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

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

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

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

Sujets âgés

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

Effets gastro-intestinaux

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

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

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

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

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ANTARENE 100 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).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

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

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ANTARENE 100 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

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

Rétention hydro-sodée :

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

Hyperkaliémie :

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments 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 analgésiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentées et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières d'emploi

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

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.6 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions du 22 Sept 2014.

• Risque lié à l'hyperkaliémie :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

• Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

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

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

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

Associations déconseillées

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

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

+ Anticoagulants oraux

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

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

+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé

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

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

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

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

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

4.6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions du 12 avril 2011

Risque lié à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions 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 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 (≥ 600 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

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

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

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

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

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

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

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II**
Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**
Augmentation de la toxicité 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.

Associations à prendre en compte

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

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

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

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA)**
Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.
Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**
Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**
Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).
Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ **Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.

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

Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale. (voir rubrique 4.4)

+ **Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ **Désérasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Gluco-corticoïdes (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 apparentées et héparines non fractionnées (aux doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

4.8 Effets indésirables

du 22 sept 2011

Effets gastro-intestinaux

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

Réactions d'hypersensibilité

- dermatologiques : éruptions, rash, prurit, oedème, aggravation d'urticaire chronique.
- respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf. 4.3 Contre-indications).
- générale : oedème de Quincke.

Effets sur le système nerveux central

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

Autres

- exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi),
- quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,
- oligurie, insuffisance rénale,
- la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

- hépatiques : augmentation transitoire des transaminases,
- hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

4.8. Effets indésirables

du 12 avril 2011

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

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

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématemèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

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

Effets gastro-intestinaux

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Effets cutanés

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

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

Effets sur le système nerveux central

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

Autres

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

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

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