

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mai 2015

SPIFEN 200 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 34009 360 819 1 8)

SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 (CIP : 34009 362 513 7 3)

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

Boîte de 20 (CIP : 34009 347 509 2 2)

Laboratoire ZAMBON FRANCE

DCI	ibuprofène
Code ATC (2015)	M01AE01 (Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien) N02B (Autres analgésiques et antipyrétiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	SPIFEN 200 mg « Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'ibuprofène. Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.» SPIFEN 400 mg « Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiales (procédure nationale) : SPIFEN 200 mg, comprimé : 23/01/2003 SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé : 12/11/2003 SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose : 06/01/1999
Conditions de prescription et de délivrance	200 mg : Non listé (médicament non soumis à prescription médicale) 400 mg : Liste II

Classement ATC	2015	
	M	Muscle et squelette
	M01	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
	M01A	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens
	M01AE	Dérivés de l'acide propionique
	M01AE01	Ibuprofène
	N	Système nerveux
	N02	Analgésiques
	N02B	Autres analgésiques et antipyrétiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19 novembre 2008 (JO du 26 mai 2009).

Les derniers avis de la Commission datent du 18 juillet 2007 (inscription du 200 mg comprimé) et 15 octobre 2008 (renouvellement des dosages à 400 mg). La Commission a considéré dans ces avis que le SMR de ces spécialités était important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

SPIFEN 200 mg comprimé

«Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène.

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.»

SPIFEN 400 mg comprimé et granulé

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

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude ayant évalué les spécialités SPIFEN dans le cadre de leurs indications AMM.

Une revue Cochrane¹ publiée en 2010 et portant sur 73 études cliniques a été identifiée. Elle a évalué l'utilisation des AINS dans la prise en charge des dysménorrhées et a montré qu'ils étaient significativement plus efficaces pour le soulagement de la douleur que le placebo (OR 4,50, IC 95 % : 3,85 à 5,27 avec toutefois une hétérogénéité importante mise en évidence sur ce résultat, I^2 =53%) mais associés à significativement plus d'effets indésirables (OR 1,37, IC 95 % : 1,12 à 1,66). La supériorité des AINS par rapport au paracétamol pour le soulagement de la douleur a aussi été mise en évidence : OR 1,90, IC 95% : 1,05 à 3,44.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni le rapport périodique de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} septembre 2007 au 31 mai 2012 ainsi que des données complémentaires couvrant la période du 1^{er} juin 2012 au 28 février 2013.

► Depuis le dernier avis de la Commission, 9 publications (revues, méta-analyses et analyses combinées)^{2,3,4,5,6,7,8,9,10} ayant évalué la tolérance gastro-intestinale, hépatique, cardiovasculaire, rénale et cutanée des AINS dont l'ibuprofène ont été identifiées.

► Des modifications du RCP dans le cadre de l'harmonisation européenne de l'information relative à la tolérance gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée des AINS ont été entérinées par l'ANSM en 2011 et portent sur les rubriques suivantes :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration »
- 4.3 « Contre-indications »
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- 4.8 « Effets indésirables ».

cf. tableaux en annexe.

► En 2012, l'EMA a réévalué le risque cardiovasculaire avec les AINS non sélectifs¹¹. Pour l'ibuprofène comme pour le naproxène, le CHMP a conclu que la possibilité d'une légère

¹ Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD001751.

² Masso Gonzales EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among non-steroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-601.

³ Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27 :1359-66.

⁴ Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:1841-51.

⁵ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.

⁶ Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J* 2011;342:c7086.

⁷ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2013; 22: 559–70.

⁸ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011;20:1225-36.

⁹ Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2009; 18: 923-31.

¹⁰ Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010 ; 67 :3.

augmentation du risque d'événements thrombotiques ne pouvait être exclue, en particulier lorsque ces médicaments sont utilisés à doses élevées et à long terme.

► En avril 2015¹², le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a publié ses conclusions relatives à la réévaluation du risque cardiovasculaire associé à de fortes doses d'ibuprofène. Cette réévaluation a débuté en juin 2014 à la demande de l'agence anglaise afin de déterminer si le risque associé à l'ibuprofène à forte dose était similaire à celui observé avec d'autres AINS incluant les coxibs et le diclofénac.

Il en ressort de l'analyse des données disponibles, que l'ibuprofène à forte dose (supérieure ou égale à 2400 mg/j) est associé à une légère augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus ou AVC). Le PRAC recommande donc d'éviter de fortes doses chez les patients à risque.

Pour mémoire, le risque cardiovasculaire est un effet connu des AINS. Le RCP de tous les AINS y compris celui de l'ibuprofène comporte la mention de les utiliser à la plus faible dose efficace et pendant la plus courte durée.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), les spécialités SPIFEN ont fait l'objet de 2 662 618 prescriptions (400 mg comprimé pelliculé : 2 344 298, 400 mg granulé pour suspension buvable : 133 916, comprimé à 200 mg : 184 404). La majorité des prescriptions ont été réalisées par un médecin généraliste.

04.4 Stratégie thérapeutique

Dans les affections visées, les AINS dont l'ibuprofène sont des traitements symptomatiques de première ou deuxième intention. Ils doivent être utilisés à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

L'ANSM a publié en juillet 2013, un rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle a rappelé que : « Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :

- des facteurs de risque individuels du patient,
- du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
- des préférences personnelles du patient.

Il est recommandé :

- d'utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
- en cas de douleur chronique, de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
- de ne pas associer deux AINS.

Tous les AINS sont contre-indiqués dans un certain nombre de situations et en particulier en cas :

- d'ulcère gastro-duodéal évolutif,
- d'antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
- d'insuffisance hépatocellulaire sévère,

¹¹ EMA. Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk EMA/653433/2012. 18 October 2012.

¹² EMA. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. Review confirms small increased cardiovascular risk with daily doses at or above 2,400 mg. 13 April 2015.

- d'antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
- d'insuffisance cardiaque sévère,
- d'insuffisance rénale sévère,
- de grossesse (dès le début du 6^{ème} mois de grossesse).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 15 octobre 2008 et du 18 juillet 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Caractère habituel de gravité

Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les affections douloureuses peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

La fièvre n'entraîne que très rarement des complications mais peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit...).

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

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

► Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe de nombreuses alternatives notamment les autres AINS.

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

Compte tenu de ces éléments et en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPIFEN 200 mg et 400 mg reste important dans l'ensemble de leurs indications.

05.2 Recommandations de la Commission

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

SPIFEN 200 mg comprimé

RCP en vigueur lors de la dernière évaluation 18 juillet 2007	RCP actuel (rectificatif du 29 mars 2011) <i>Sont notées en caractères de couleur bleue les modifications apportées au RCP</i>
4.1 Indication thérapeutiques	
Traitement symptomatiques des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles	Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 20kg (soit environ 6 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses.
4.2 Posologie et mode d'administration	
<u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés sont à avaler à l'aide d'un demi-verre d'eau. <u>Posologie</u> Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 40 kg (soit environ 12 ans). 1 comprimé (200 mg) à renouveler si besoin au bout de 6 heures. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés de 200 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne jamais dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg par jour). <u>Fréquence d'administration</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.	<u>Mode d'administration</u> Voie orale. Avaler le comprimé, sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. <u>Posologie</u> La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 20 KG (environ 6 ans). Affections douloureuses et/ou fébriles Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour). Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans): 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg). Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans): 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg). Sujets âgés: l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4). <u>Fréquence d'administration</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <u>Durée de traitement</u> Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

4.3 Contre-indications	
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) - antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés 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-duodenal en évolution, - insuffisance hépatocellulaire sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - lupus érythémateux disséminé.	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 cérébrovasculaire 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 objectivés), - 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 d'emploi	
Mises en garde Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposé 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 (cf.4.3 contre-indications). 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.	Mises en garde L'utilisation concomitante de SPIFEN 200 mg, comprimé 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 polyposé 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'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3). <u>Sujets âgés</u> 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).

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 (cf. 4.5 interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction)
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...).

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.

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 SPIFEN 200 mg, comprimé, 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'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.

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 SPIFEN 200 mg, comprimé en cas de varicelle (cf. 4.8 Effets indésirables).

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 cutanées

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

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. SPIFEN 200 mg, comprimé 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 de SPIFEN 200 mg, comprimé 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,

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. En cas de régime sans sel ou hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium (41 mg par comprimé). 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	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). <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). <u>Précautions particulières 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 sodium. Ce médicament contient 41 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
• Risque lié à l'hyperkaliémie :	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.

- **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'eptifibatide 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 (hirudines), 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 et/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

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 favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- **Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Anticoagulants oraux**

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

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

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

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

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

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 20 mg/semaine**

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

Associations nécessitant des 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).

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.

- **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 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.

<u>Associations à prendre en compte</u> - Autres anti-agrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques Augmentation du risque hémorragique. - Bêta-bloquants (par extrapolation à partir de l'indométacine) : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les ANS) - Ciclosporine Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé - Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, 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, triméthoprimé) Risque d'hyperkaliémie	<u>Associations à prendre en compte</u> • 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. • Antiagréants plaquettaires et Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). • Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). • Déférasirox Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. • Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). • Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.
4.8. Effets indésirables	
	Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). 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).

Effets gastro-intestinaux

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

Réactions d'hypersensibilité

- ☐ Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, 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 anti-inflammatoire non stéroïdien (Cf. 4.3 contre-indications).
- ☐ Générales: choc anaphylactique, œdème 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;

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melæna, hématurie, 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.

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

Effets gastro-intestinaux

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Effets cutanés

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

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

- la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite <u>Quelques modifications biologiques ont pu être observées</u> ☐ Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, ☐ Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique	- 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. <u>Quelques modifications biologiques ont pu être observées</u> ☐ Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite. ☐ Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique
---	--

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

RCP en vigueur lors de la dernière évaluation du 15 octobre 2008	RCP actuel (rectificatif du 15 septembre 2011)
4.2 Posologie et mode d'administration	
<u>Mode d'administration</u> [...] <u>Posologie</u> Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans). <u>Affections douloureuses et/ou états fébriles</u> [...] <u>Fréquence et moment d'administration</u> [...] <u>Migraine</u> [...]	<u>Mode d'administration</u> [...]. <u>Posologie</u> La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans). <u>Affections douloureuses et/ou états fébriles</u> [...] <u>Sujets âgés</u> L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4). <u>Fréquence et moment d'administration</u> [...] <u>Migraine</u> [...]
4.3 Contre-indications	
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), - antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé, - antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que les autres AINS, l'aspirine, - - ulcère gastro-duodéal en évolution	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 objectivés), - insuffisance hépatique sévère, - insuffisance rénale sévère,

- insuffisance hépatocellulaire sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - lupus érythémateux disséminé., - phénylcétonurie (du fait de la présence d'aspartam)	- insuffisance cardiaque sévère - lupus érythémateux disséminé. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
[...] <u>Sujet âgé :</u> L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Les 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).	<u>Mises en garde</u> L'utilisation concomitante de SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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 paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires » ci-dessous). [...] <u>Sujets âgés</u> 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). <u>Effets gastro-intestinaux</u> 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'aspirine 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

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...).

Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux.

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 SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, 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 (recto-colite 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'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.

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. de SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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 de de SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

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

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 SPIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 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 antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières d'emploi

L'ibuprofène comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et

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 55 mg de sodium par sachet : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict Ce médicament contient 1,8g de saccharose par sachet : en tenir compte dans la ration journalière. 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. 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 patients traités au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.	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 sodium. Ce médicament contient 55 mg de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivants un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du saccharose (1,8 g par sachet). 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.
.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<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 hyperkaliémians, 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 triméthoprim. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.	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 hyperkaliémians, 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 triméthoprim. 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 hyperkaliémians, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, 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.

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'efitibatide 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 (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit faire l'objet d'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 à fortes doses)

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).

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Anticoagulants oraux

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

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

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

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

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

- Lithium

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

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

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

Augmentation de la toxicité 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 nécessitant des précautions d'emploi

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales).

Par ailleurs, réduction de l'effet hypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement ;

- Méthotrexate, utilisé à faibles doses inférieures à 15 mg/semaine

Augmentation de la toxicité 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 (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques

Augmentation du risque hémorragique.

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 des récepteurs 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 vasodilatrices 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 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 antiagrégrant 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 (par extrapolation à partir de l'indométacine) : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les ANS) - Ciclosporine, tacrolimus Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. - Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, 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, triméthoprime) Risque d'hyperkaliémie.	•Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). •Déférasirox Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. •Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). •Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.
4.8. Effets indésirables	
<u>Effets gastro-intestinaux</u> Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> [...]	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). 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, melaena, hématomatose, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. <u>Effets gastro-intestinaux</u> 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. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> [...]

Effets cutanés

Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).

Effets sur le système nerveux central

[...]

Autres

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

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

[...]

Autres

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

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

Hépatiques: **rarement** élévation des transaminases, **exceptionnels cas d'hépatite**.
Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé

RCP en vigueur lors de la dernière évaluation du 15 octobre 2008	RCP actuel (rectificatif du 8 septembre 2011)
4.2 Posologie et mode d'administration	
<u>Mode d'administration</u> [...] <u>Posologie</u> Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans). <u>Affections douloureuses et/ou états fébriles</u> [...] <u>Fréquence et moment d'administration</u> [...] <u>Migraine</u> [...]	<u>Mode d'administration</u> [...] <u>Posologie</u> La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans). <u>Affections douloureuses et/ou états fébriles</u> [...] <u>Sujets âgés</u> L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4). <u>Fréquence et moment d'administration</u> [...] <u>Migraine</u> [...]
4.3 Contre-indications	
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), - antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé, - antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que les autres AINS, l'aspirine, - ulcère gastro-duodéal en évolution - insuffisance hépatocellulaire sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,	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 objectivés), - insuffisance hépatique sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère - lupus érythémateux disséminé.

- lupus érythémateux disséminé.	
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
[...] <u>Sujet âgé :</u> L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Les 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). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le	<u>Mises en garde</u> L'utilisation concomitante de SPIFEN 400 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 paragraphes « Effets gastro-intestinaux » et « effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires » ci-dessous). [...] <u>Sujets âgés</u> 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). <u>Effets gastro-intestinaux</u> 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'aspirine 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 SPIFEN 400 mg, comprimés le traitement doit être arrêté.

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...). Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux. 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	Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8). <u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u> Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène ($\leq$ 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). <u>Effets cutanées</u> Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8). <u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u>
--	---

ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de SPIFEN 400 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

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

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.

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'aspirine 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 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.

En cas de régime sans sel ou hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium (83 mg par comprimé). En raison de la présence de saccharose (16,7 mg par comprimé), 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. 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 patients traités au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.	Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 83 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivants un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du saccharose (16,7 mg par comprimé). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase / isomaltase.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<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 triméthoprim. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités. <u>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :</u> 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'eptifibatide 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 (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit faire l'objet d'une surveillance régulière, clinique et biologique. L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une	<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 triméthoprim. 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 triméthoprim, 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 :

surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Associations déconseillées

- Autres AINS (y compris l'aspirine à fortes doses)

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

[...]

- 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).

Associations nécessitant des 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).

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Méthotrexate, utilisé à faibles doses inférieures à 15 mg/semaine

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Anticoagulants oraux

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

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

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

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

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

- Lithium

[...]

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

Augmentation de la toxicité 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 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 des récepteurs 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 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 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 (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques**

Augmentation du risque hémorragique.

- **Bêta-bloquants** (par extrapolation à partir de l'indométacine) :

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les ANS)

- **Ciclosporine, tacrolimus**

Augmentation de la toxicité 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 antiagrégrant 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](#)).

• **Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

• **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

• **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. -Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, 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, triméthoprime) Risque d'hyperkaliémie.	
4.8. Effets indésirables	
<u>Effets gastro-intestinaux</u> Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> [...] <u>Effets cutanés</u> Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell). <u>Effets sur le système nerveux central</u> [...] <u>Autres</u> - 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 d'emploi), - quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,	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). 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, melena, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Gedème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. <u>Effets gastro-intestinaux</u> 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. <u>Réactions d'hypersensibilité</u> [...] <u>Effets cutanés</u> 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). <u>Effets sur le système nerveux central</u> [...] <u>Autres</u> - 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.

- 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.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

Hépatiques: **rarement** élévation des transaminases, **exceptionnels cas d'hépatite**.
 Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.