



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

ibuprofène

NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé

B/20 (CIP : 34009 341 684 7 5)

NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique

Flacon de 150 ml (CIP : 34009 379 184 1 1)

Laboratoire RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE

Code ATC	<u>NUREFLEX 400 mg comprimé enrobé</u> N02BG (autres analgésiques et antipyrétiques) <u>NUROFENPRO 20 mg/ml</u> M01AE01 (dérivés de l'acide propionique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>NUREFLEX 400 mg :</u> « 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.» <u>NUROFENPRO 20 mg/ml :</u> « Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles. Traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	NUREFLEX 400 mg : 20/08/1996 (procédure nationale) NUROFENPRO 20 mg/ml : 27/11/2000 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	NUREFLEX 400 mg : Liste II NUROFENPRO 20 mg/ml : Médicament non soumis à prescription médicale	
Classification ATC <u>NUREFLEX 400 mg comprimé enrobé</u>	2016 N N02 N02B N02BG	Système nerveux Analgésiques Autres analgésiques et antipyrétiques Autres analgésiques et antipyrétiques
Classification ATC <u>NUROFENPRO 20 mg/ml</u>	2016 M M01 M01A M01AE M01AE01	Muscle et squelette Antiinflammatoires et antirhumatismaux Antiinflammatoires et antirhumatismaux Dérivés de l'acide propionique ibuprofène

02 CONTEXTE

Examen de des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 18/08/11.

Dans son dernier avis de réévaluation du 06/07/11, la Commission a considéré que le SMR de NUREFLEX et NUROFENPRO était important dans les indications de leurs AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

NUREFLEX 400 mg comprimé enrobé

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

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

NUROFENPRO 20 mg/ml

« Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.

Traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile.»

03.2 Posologie

- « Affections douloureuses et/ou fébriles

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 1200 mg par jour. Pour les enfants, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/ jour en 3 prises sans dépasser 30mg/kg/jour.

- Migraine

1 comprimé à 400 mg dès le début de la crise. Respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 h entre deux prises.

- Arthrite chronique juvénile

30 à 40 mg/kg/jour en 4 prises. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de mars 2011 à février 2014). Aucun effet indésirable inattendu imputable à l'ibuprofène n'a été rapporté.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Les RCP des spécialités NUREFLEX 400 mg et NUROFENPRO 20 mg/ml ont été modifiés respectivement le 21 juin 2012 et 5 avril 2013 pour intégrer des contre-indications, mises en gardes spéciales, précautions particulières d'emploi, effets indésirables communs aux spécialités appartenant à la classe des AINS (cf. tableaux en annexe). Cette harmonisation de l'information relative en particulier à la tolérance gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée des AINS fait suite à la réévaluation européenne de 2006.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), NUREFLEX 400 mg a fait l'objet de 155 803 prescriptions et NUROFENPRO 20 mg/ml de 13 078 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/07/11, la place de NUREFLEX 400 mg et NUROFENPRO 20 mg/ml dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Afssaps. Recommandations douleurs aiguës et chroniques chez l'enfant. Juin 2009

² Recommandations Pédialol mises à jour en mars 2016

³ Recommandations ANAES 2002 sur la migraine

⁴ Afssaps. Mise au point de la prise en charge de la fièvre chez l'enfant.

⁵ Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant- revue neurologique – M. Lanteri Minet et al. – juillet 2012- recommandations SFETD

⁶ HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins – Arthrite juvénile idiopathique. Juillet 2009

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 06/07/11 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▮ 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...).
- ▮ NUREFLEX 400 mg et NUROFENPRO 20 mg/ml sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention ou deuxième intention.

5.1.2 Traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ NUREFLEX 400 mg est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

5.1.3 Traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile

- ▮ L'arthrite chronique juvénile est potentiellement grave et invalidante.
- ▮ NUROFENPRO 20 mg/ml est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUREFLEX 400 mg et NUROFENPRO 20 mg/ml reste important dans les indications de l'AMM.

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 selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

NUREFLEX 400 mg
RCP 30 mars 2006 versus RCP 21 juin 2012
Modification apportées au RCP depuis le précédent passage en Commission

RCP	30 mars 2006	RCP 21 juin 2012
4.2. Posologie et mode d'administration	<u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau. <u>Posologie</u> Réservé à l'adulte (plus de 15 ans). Affections douloureuses et/ou états fébriles 1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour). <u>Fréquence et moment d'administration:</u> Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <u>Migraine</u> 1 comprimé à 400 mg le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine. Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 prises.	<u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau. <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 (plus de 15 ans). <u>Affections douloureuses et/ou états fébriles</u> 1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour). <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> Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <u>Migraine</u> 1 comprimé à 400 mg le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Toutefois la crise peut être traitée avec un autre traitement qui ne soit pas un anti-inflammatoire non stéroïdien ni de l'aspirine. Si un patient a été soulagé mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à

		condition de respecter impérativement un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 prises.
4.3. Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: • A partir du 6^{ème} mois de grossesse (cf rubrique 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-duodéal 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 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.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	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'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.	<u>Mises en garde spéciales</u> L'utilisation concomitante de NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par

	L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou aux AINS (voir rubrique 4.3 contre indications). 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 rubrique 4.5 interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement. 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. 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. L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, 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. 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.	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). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3). <u>Sujet âgé</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 faible dose 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 NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé, 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). <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). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (≤ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires
--	--	---

		(comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). <u>Effets cutanés</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. NUREFLEX 400 mg, comprimé enrobé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. <u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u> 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. <u>Rétention hydro-sodée:</u> Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5). <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 saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au
--	--	--

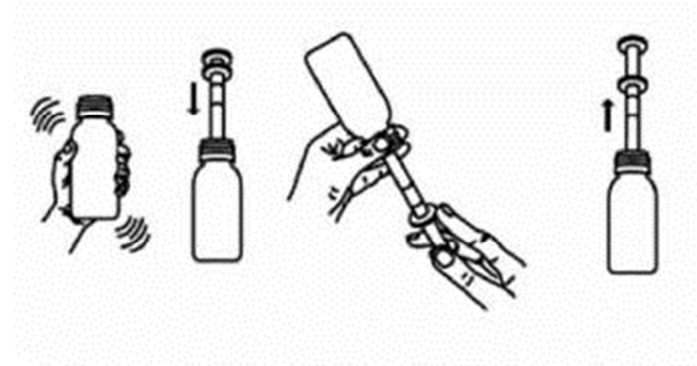
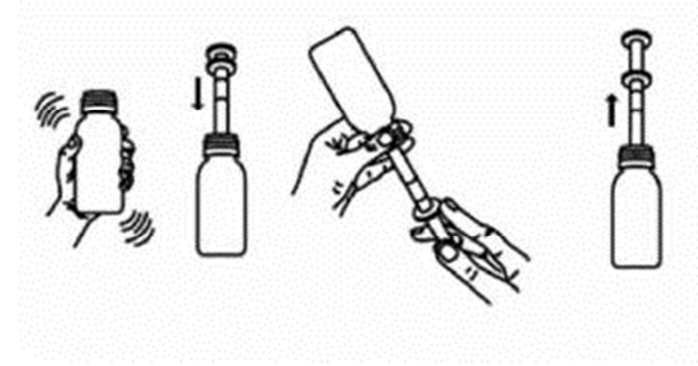
		fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
4.8 Effets indésirables	Effets gastro-intestinaux Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations 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, urticaire (en raison de la présence de lécithine de soja), aggravation d'urticaire chronique. • Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3). • Générales: choc anaphylactique, (en raison de la présence de lécithine de soja), œdème de Quincke, <u>Effets sur le système nerveux central</u> L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. <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.	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, méléna, hématomatose, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. <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> • dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, 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).

	<u>Quelques modifications biologiques ont pu être observées</u> • hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, • hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.	• générales: choc anaphylactique, œdème de Quincke. <u>Effets cutanés</u> Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. <u>Effets sur le système nerveux central</u> L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. <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. <u>Quelques modifications biologiques ont pu être observées</u> • hépatiques: rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite. • hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique
--	--	---

NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique

RCP 26/02/2007 versus RCP 5 avril 2013

Modification apportées au RCP depuis le précédent passage en Commission

RCP	RCP 26 février 2007	RCP 21 juin 2012
4.2. Posologie et mode d'administration	Réservé au nourrisson et à l'enfant, de 3 mois à 12 ans (soit environ 40 kg). Voie orale. Instruction pour l'utilisation et la manipulation de la seringue pour administration orale:  1) Bien agiter le flacon avant l'emploi 2) Ouvrir le flacon en tournant le bouchon sécurité-enfant en appuyant. 3) Introduire à fond la seringue dans l'embout de prélèvement. 4) Pour remplir la seringue, tenir le flacon « tête en bas ». Bien maintenir la seringue en place. Tirer doucement et régulièrement le piston jusqu'à la graduation nécessaire. 5) Remettre le flacon « tête en haut » et retirer la seringue. 6) Introduire la seringue dans la bouche de l'enfant sans l'enfoncer et administrer la suspension en appuyant doucement sur le piston. Après chaque utilisation, démonter la seringue pour administration orale, la rincer et la sécher. L'usage de la seringue pour administration orale est strictement réservé à l'administration de cette suspension pédiatrique d'ibuprofène. <u>Posologie et fréquence d'administration</u> <u>Affections douloureuses et/ou fébriles:</u> La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).	<u>Mode d'administration</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 au nourrisson et à l'enfant, de 3 mois à 12 ans (soit environ 30 kg). Voie orale. Instruction pour l'utilisation et la manipulation de la seringue pour administration orale:  1) Bien agiter le flacon avant l'emploi 2) Ouvrir le flacon en tournant le bouchon sécurité-enfant en appuyant. 3) Introduire à fond la seringue dans l'embout de prélèvement. 4) Pour remplir la seringue, tenir le flacon « tête en bas ». Bien maintenir la seringue en place. Tirer doucement et régulièrement le piston jusqu'à la graduation nécessaire. 5) Remettre le flacon « tête en haut » et retirer la seringue. 6) Introduire la seringue dans la bouche de l'enfant sans l'enfoncer et administrer la suspension en appuyant doucement sur le piston. Après chaque utilisation, démonter la seringue pour administration orale, la rincer et la sécher. L'usage de la seringue pour administration orale est strictement réservé à

	Les prises systématiques, espacées de 8 heures, permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. <u>Arthrite chronique juvénile</u>: La posologie usuelle est de 30 à 40 mg/kg/jour en 4 prises par jour. Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 10 mg/kg par prise. La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Pour chaque prise: • Jusqu'à 10 kg: remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant. • au delà de 10 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 10 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 15 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à graduation 10 kg puis une deuxième fois jusqu'à 5 kg); • au-delà de 40 kg (soit environ 12 ans): il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.	l'administration de cette suspension pédiatrique d'ibuprofène. <u>Posologie et fréquence d'administration</u> <u>Affections douloureuses et/ou fébriles</u>: La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour). Les prises systématiques, espacées de 8 heures, permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. <u>Arthrite chronique juvénile</u>: La posologie usuelle est de 30 à 40 mg/kg/jour en 4 prises par jour. Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 10 mg/kg par prise. La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Pour chaque prise: • Jusqu'à 10 kg: remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant. • au delà de 10 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 10 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 15 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à graduation 10 kg puis une deuxième fois jusqu'à 5 kg); • au-delà de 30 kg (soit environ 12 ans): il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées. <u>Sujets âgés</u> Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant, toutefois en cas d'utilisation chez le sujet âgés, il est à noter que 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).
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 à l'un des excipients,	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

	• ulcère gastro-duodéal en évolution, • insuffisance hépatocellulaire sévère, • insuffisance rénale sévère, • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, • • lupus érythémateux disséminé	• 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.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Mises en garde spéciales Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf. 4.3 Contre-indications). 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 traitement. 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 NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique en cas de varicelle (voir rubrique 4.8). Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule	<u>Mises en garde spéciales</u> L'utilisation concomitante de NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique 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 polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3). <u>Sujet âgé</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.

	de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement , ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. En raison de la présence de maltitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose. L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, 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. En cas de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium (1,85 mg de sodium/ml de solution soit environ 0,9 mg de sodium/kg). Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.	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 faible dose 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 NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique, 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). <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 (≤ 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 risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). <u>Effets cutanés</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. NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique 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 NUROFENPRO 20 mg/ml ENFANTS ET NOURRISSONS SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique en cas de varicelle (voir rubrique 4.8). <u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u> 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. <u>Rétention hydro-sodée:</u> Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5). <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 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 glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée). Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol
--	--	--

		liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,85 mg de sodium/ml de solution soit environ 0,9 mg de sodium/kg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
4.8 Effets indésirables	<u>LIES A L'IBUPROFENE</u> • 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: o Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, oedème, aggravation d'urticaire chronique. o Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3). o Générale: oedème de Quincke. • Effets sur le système nerveux central: L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. • Autres: Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi), o Oligurie, insuffisance rénale. o 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: o Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases. o Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique. <u>LIES AUX EXCIPIENTS</u> □ Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de glycérol et de maltitol).	<u>LIES A L'IBUPROFENE</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 ulcéralive, douleur abdominale, méléna, hématomérose, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. <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> • 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. <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> L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. <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. <u>Quelques modifications biologiques ont pu être observées</u> • hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite, • hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique. <u>LIES AUX EXCIPIENTS</u> • ☐ Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de glycérol et de maltitol).
--	--	--