

Effective

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Effective

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibuprofen B. Braun 400 mg solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 4 mg d'ibuprofène.

Chaque flacon de 100 ml contient 400 mg d'ibuprofène.

Excipient à effet notoire :

Chaque ml de solution contient 9,10 mg de chlorure de sodium (3,58 mg de sodium).

Chaque flacon de 100 ml contient 910 mg de chlorure de sodium (358 mg de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution pour perfusion transparente, incolore à jaune pâle, exempte de particule.

pH : 6,8-7,8

Osmolarité : 310-360 mOsm/l

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ibuprofen B. Braun est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë et pour le traitement symptomatique à court terme de la fièvre si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.4).

Son utilisation doit se limiter aux situations dans lesquelles l'administration par voie orale est inappropriée. Les patients doivent dès que possible passer à un traitement par voie orale.

Ce médicament est indiqué pour le traitement aigu à court terme uniquement et ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 jours.

Une bonne hydratation du patient doit être maintenue afin de minimiser le risque de réactions indésirables éventuelles au niveau rénal.

Adultes

La dose recommandée est de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 à 8 heures, au besoin. La dose quotidienne maximale recommandée à ne pas dépasser est de 1 200 mg.

Patients âgés

Comme avec tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), il convient d'être prudent lors du traitement des patients âgés, dans la mesure où ils sont généralement plus sujets aux effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8) et plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, hépatique et cardiovasculaire et d'utiliser des médicaments concomitants. Dans cette population, il est particulièrement recommandé d'administrer la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes. Le traitement doit être évalué à intervalles réguliers et arrêté en cas d'absence de bénéfice ou en cas d'intolérance.

Insuffisance rénale

Il convient d'être prudent avec l'utilisation des AINS chez des patients insuffisants rénaux. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale doit être réduite. Elle doit ensuite rester la plus faible possible pendant la période la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes, et la fonction rénale doit être surveillée. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Bien qu'aucune différence n'ait été observée en termes de profil pharmacocinétique, il convient d'être prudent avec l'utilisation des AINS dans cette population. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent débiter le traitement à des doses réduites. La dose doit ensuite rester la plus faible possible pendant la période la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes, et les patients doivent être étroitement surveillés. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. L'utilisation d'Ibuprofen B. Braun n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Ibuprofen B. Braun ne doit être administré que par des professionnels de la santé qualifiés dans un environnement où l'équipement approprié est disponible.

La solution doit être administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Antécédent de bronchospasme, d'asthme, de rhinite, d'angio-œdème ou d'urticaire associés à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- Affections impliquant une hémorragie active ou une tendance accrue à présenter des hémorragies, notamment thrombopénie ;
- Hémorragie/ulcère gastroduodénal actif ou antécédent d'hémorragie/d'ulcère gastroduodénal récurrent (au moins deux épisodes distincts d'hémorragie ou d'ulcération confirmée) ;
- Antécédent d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associée à un traitement antérieur par AINS ;
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie active ;
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère ;
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA de classe IV) ;

- Déshydratation sévère (secondaire à des vomissements, une diarrhée ou une prise insuffisante de liquide) ;
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte possible nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4,8).

L'utilisation concomitante d'Ibuprofen B. Braun et d'AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (coxib), doit être évitée.

La fréquence des réactions indésirables aux AINS est plus élevée chez les patients âgés, en particulier les hémorragies et perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.8).

Risques gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales(GI) potentiellement fatales ont été rapportées avec tous les AINS, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements GI graves.

En cas d'administration de doses plus élevées d'AINS, le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI est plus élevé chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complications telles qu'une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les patients âgés. Ces patients doivent débuter le traitement avec la dose disponible la plus faible. Un traitement combiné par des agents protecteurs (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé chez ces patients, et également chez les patients nécessitant la prise concomitante d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (ASA) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant un antécédent de toxicité GI, particulièrement les patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (surtout une hémorragie GI), en particulier pendant la phase initiale du traitement.

La prudence est conseillée chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, notamment des corticostéroïdes oraux, des anticoagulants tels que la warfarine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou des antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (ASA) (voir rubrique 4.5).

En cas de survenue d'une hémorragie ou ulcération GI chez des patients sous Ibuprofen B. Braun, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Les AINS doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant un antécédent de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) en raison du risque d'aggravation de ces affections (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2 400 mg/jour) peut être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). De façon générale, les études épidémiologiques ne suggèrent pas qu'une dose faible d'ibuprofène (par ex. ≤ 1200 mg/jour) est associée à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou une

maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2 400 mg/jour) doivent être évitées.

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

Un examen approfondi est également requis avant l'instauration d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont nécessaires.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) :

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4.8).

La plupart de ces réactions sont survenues au cours du premier mois de traitement. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Insuffisance rénale ou hépatique :

L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un antécédent de maladie rénale ou hépatique, particulièrement en cas de traitement simultané par des diurétiques, l'inhibition des prostaglandines pouvant entraîner une rétention hydrique et une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, l'ibuprofène doit être administré à la plus faible dose possible et la fonction rénale doit être régulièrement contrôlée.

En cas de déshydratation, une prise de liquide suffisante doit être assurée. Il convient d'être particulièrement prudent chez les patients déshydratés, par exemple en raison d'une diarrhée, car la déshydratation pourrait déclencher la survenue d'une insuffisance rénale.

L'utilisation régulière d'analgésiques, surtout en cas d'association de diverses substances analgésiques, peut entraîner une atteinte rénale s'accompagnant d'un risque d'insuffisance rénale (néphropathie des analgésiques). Ce risque est plus élevé chez les patients âgés et les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une altération de la fonction hépatique, ainsi que chez les patients sous diurétiques ou inhibiteurs de l'ECA. Suite à l'arrêt du traitement par AINS, le patient retrouve généralement son état de santé préalable.

Comme avec les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des augmentations légères et transitoires de certains paramètres de fonction hépatique, ainsi que des augmentations significatives des transaminases. En cas d'augmentation significative de ces paramètres, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Réactions anaphylactoïdes :

Comme le veut la pratique standard au cours des perfusions intraveineuses, une surveillance étroite du patient est recommandée, en particulier au début de la perfusion afin de détecter toute réaction anaphylactique causée par la substance active ou les excipients.

Des réactions d'hypersensibilité aiguë sévère (par exemple choc anaphylactique) sont observées dans de très rares cas. Le traitement par Ibuprofen B. Braun doit être arrêté dès les premiers signes d'une

réaction d'hypersensibilité suivant son administration, et un traitement symptomatique doit être instauré. En fonction des symptômes, les mesures médicales requises doivent être instaurées par des spécialistes.

Affections respiratoires :

Il convient d'être prudent en cas d'administration de ce médicament à des patients présentant ou ayant déjà présenté un asthme bronchique, une rhinite chronique ou des maladies allergiques, dans la mesure où les AINS se sont avérés responsables de bronchospasme, d'urticaire ou d'angio-œdème chez ces patients.

Effets hématologiques :

L'ibuprofène peut temporairement inhiber la fonction plaquettaire (agrégation des plaquettes sanguines), augmentant ainsi le temps de saignement et le risque d'hémorragie.

L'ibuprofène doit uniquement être utilisé avec des précautions particulières chez les patients recevant de l'ASA pour inhiber l'agrégation plaquettaire (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Les patients présentant des troubles de la coagulation ou subissant une intervention chirurgicale doivent être surveillés. Une vigilance médicale particulière est requise en cas d'utilisation immédiatement après une intervention chirurgicale majeure.

Pendant l'administration prolongée d'ibuprofène, un contrôle régulier des valeurs hépatiques, de la fonction rénale et de la numération globulaire est requis.

L'ibuprofène ne doit être utilisé qu'après une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant un trouble congénital du métabolisme de la porphyrine (par exemple porphyrie aiguë intermittente).

En cas d'utilisation d'AINS et de consommation concomitante d'alcool, les effets indésirables liés à la substance active, en particulier ceux qui concernent le tube digestif ou le système nerveux central, peuvent augmenter.

La prudence est requise chez les patients présentant certaines affections susceptibles de s'aggraver :

- chez les patients présentant des réactions allergiques à d'autres substances, étant donné qu'ils présentent également un risque accru de survenue de réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation de ce médicament ;
- chez les patients présentant un rhume des foins, des polypes nasaux ou des affections respiratoires obstructives chroniques, étant donné qu'ils présentent un risque accru de survenue de réactions allergiques. Ces réactions peuvent se présenter sous la forme de crises d'asthme (asthme associé aux analgésiques), d'œdème de Quincke ou d'urticaire.

Méningite aseptique :

Quelques cas de méningite aseptique ont été rapportés avec l'utilisation d'ibuprofène chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED). Bien qu'elle soit plus probable de survenir chez les patients atteints de LED et de maladies du tissu conjonctif associées, elle a également été rapportée chez quelques patients exempts de maladie chronique sous-jacente. Ceci doit donc être pris en compte lors de l'administration de ce traitement (voir rubrique 4.8).

Effets ophtalmologiques :

Une vision floue ou réduite, un scotome et des modifications de la vision des couleurs ont été rapportés avec l'ibuprofène par voie orale. Si le patient présente de tels symptômes, arrêter le

traitement par ibuprofène et adresser le patient pour un examen ophtalmologique comprenant le champ visuel central et un test de vision des couleurs.

Autres :

L'utilisation prolongée d'analgésiques peut entraîner des maux de tête qui ne doivent pas être traités par une augmentation des doses du médicament.

Exceptionnellement, une varicelle peut entraîner des complications infectieuses graves au niveau de la peau et des tissus mous. Il est à ce jour impossible d'exclure le rôle des AINS dans l'aggravation de ces infections. Il est par conséquent conseillé d'éviter l'utilisation d'Ibuprofen B. Braun en cas de varicelle.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente:

Ibuprofène peut masquer des symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsqu'ibuprofène est administré pour soulager la fièvre ou la douleur en rapport avec l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent.

Interférence avec les tests analytiques :

- temps de saignement (peut être prolongé d'un jour après l'arrêt du traitement) ;
- glycémie (peut diminuer) ;
- clairance de la créatinine (peut diminuer) ;
- hémocrite ou hémoglobine (peut diminuer) ;
- taux sanguins d'azote uréique et taux sérique de créatinine et de potassium (peuvent augmenter) ;
- avec les tests de la fonction hépatique : augmentation des taux des transaminases.

Mises en garde concernant les excipients :

Ce médicament contient 358 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 17,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Autres AINS, y compris inhibiteurs de COX-2 et salicylés :

En raison des effets synergiques, l'administration concomitante de deux AINS ou plus peut augmenter le risque d'ulcère et d'hémorragie au niveau gastro-intestinal. La co-administration d'ibuprofène avec d'autres AINS doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique est généralement déconseillée en raison du risque accru d'effets indésirables.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'extrapolation de ces données en pratique clinique, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable dans le cadre d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Lithium :

La co-administration d'ibuprofène avec médicaments contenant du lithium peut augmenter le taux sérique de du lithium.

Il est nécessaire de contrôler le taux sérique de lithium.

Glucosides cardiotoniques (digoxine) :

Les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, réduire le débit de filtration glomérulaire et augmenter les taux plasmatiques de glucosides cardiotoniques. Il est recommandé de surveiller le taux sérique de digoxine.

Phénytoïne :

Les taux plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter lors du traitement concomitant par ibuprofène ; le risque de toxicité peut donc augmenter.

Antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, bêtabloquants et antagonistes de l'angiotensine II) :

Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter le néphrotoxicité des AINS. Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, y compris inhibiteurs de l'ECA et bêtabloquants. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (par exemple patients déshydratés ou patients âgés présentant une altération de la fonction rénale), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et d'antagonistes de l'angiotensine II avec un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë. Cela est habituellement réversible. De telles associations ne doivent donc être utilisées qu'avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être informés de la nécessité de boire suffisamment de liquide. La fonction rénale doit être mesurée après le début du traitement concomitant, puis périodiquement.

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une hyperkaliémie.

Diurétiques d'épargne potassique :

L'utilisation concomitante peut entraîner une hyperkaliémie (il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium).

Captopril :

Les études expérimentales indiquent que l'ibuprofène contrecarre l'effet du captopril, à savoir l'augmentation de l'excrétion du sodium.

Corticostéroïdes :

Risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Antiplaquettaires (par exemple clopidogrel et ticlopidine) et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). Les AINS ne doivent pas être associés à la ticlopidine en raison du risque d'effet additif sur l'inhibition de la fonction plaquettaire.

Méthotrexate :

Les AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate et certaines interactions métaboliques peuvent survenir ayant pour effet la diminution de la clairance du méthotrexate. L'administration d'ibuprofène dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de méthotrexate peut entraîner une augmentation des concentrations de méthotrexate et une augmentation de son effet toxique. L'utilisation concomitante d'AINS et de fortes doses de méthotrexate doit donc être évitée. De même, le risque potentiel d'interactions dans le cadre d'un traitement à faible dose par méthotrexate doit être

envisagé, en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. En cas de traitement combiné, la fonction rénale doit être surveillée.

Ciclosporine :

Le risque d'atteinte rénale induite par la ciclosporine augmente en cas d'administration concomitante de certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est donc impossible d'exclure cet effet pour l'association ciclosporine plus ibuprofène.

Anticoagulants :

Les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). En cas de traitement simultané, la surveillance de la coagulation est recommandée.

Sulfamides hypoglycémiants :

Les AINS peuvent augmenter l'effet hypoglycémique des sulfamides et hypoglycémiants. En cas de traitement simultané, la surveillance de la glycémie est recommandée.

Tacrolimus :

Risque accru de néphrotoxicité.

Zidovudine :

Certains signes indiquent un risque accru d'hémarthrose et d'hématomes chez les patients VIH-positifs atteints d'hémophilie et recevant un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène. Il peut y avoir un risque accru d'hématotoxicité pendant l'utilisation concomitante de zidovudine et d'AINS.

Probénécide et sulfinpyrazone :

Les médicaments contenant du probénécide et du sulfinpyrazone peuvent retarder l'excrétion de l'ibuprofène.

Quinolones :

Les données chez l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux quinolones. Les patients sous AINS et quinolones peuvent présenter un risque accru de convulsions.

Inhibiteurs du CYP2C9 :

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Une étude sur le voriconazole et le fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9) a montré une augmentation d'environ 80 à 100 % de l'exposition à l'ibuprofène S(+). Une diminution de la dose d'ibuprofène doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9, en particulier en cas d'administration d'ibuprofène à haute dose avec du voriconazole ou du fluconazole.

Mifépristone :

Les AINS, utilisés dans les 8 à 12 jours suivant l'administration de mifépristone, peuvent réduire l'effet de la mifépristone.

Alcool :

L'utilisation d'ibuprofène chez les patients dont la consommation d'alcool est chronique (14 à 20 verres/semaine ou plus) doit être évitée en raison du risque accru d'effets indésirables GI significatifs, notamment saignements.

Aminoglycosides :

Les AINS peuvent diminuer l'excrétion des aminoglycosides et augmenter leur toxicité.

Produits à base de plantes :

Le Ginkgo biloba peut potentialiser le risque de saignement associé aux AINS.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un impact négatif sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 % au maximum. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantation et une létalité embryonnaire et fœtale. De plus, une augmentation des incidences de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse (voir rubrique 5.3).

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'ibuprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. Par ailleurs, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après un traitement durant le deuxième trimestre de la grossesse, cet effet s'étant résorbé dans la plupart des cas après l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'ibuprofène ne doit pas être administré pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse, sauf en cas de réelle nécessité. Si l'ibuprofène est utilisé par une femme essayant de concevoir ou pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible. Bien que le traitement IV par l'ibuprofène ne soit indiqué que sur une durée maximale de 3 jours, une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec l'ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines :

- peuvent exposer le fœtus à :
 - une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
 - un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- peuvent exposer la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :
 - un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même en cas d'administration de très faibles doses ;
 - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un prolongement de l'accouchement.

L'utilisation d'ibuprofène est par conséquent contre-indiquée pendant le premier trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement :

De faibles concentrations d'ibuprofène et de ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Aucun effet néfaste n'ayant à ce jour été observé chez le nourrisson, le traitement à court terme avec des doses plus faibles ne nécessite généralement pas d'interrompre l'allaitement. Il est toutefois recommandé d'interrompre l'allaitement en cas d'utilisation de doses supérieures à 1 200 mg par jour ou en cas d'utilisation sur des périodes plus longues, en raison du potentiel d'inhibition de la synthèse des prostaglandines chez le nouveau-né.

Fertilité :

Certaines données suggèrent que les médicaments inhibant la synthèse des cyclo-oxygénases/prostaglandines peuvent entraîner une altération de la fertilité féminine en raison d'un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Une administration unique ou courte terme n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de prise unique ou d'utilisation à court terme, aucune précaution n'est nécessaire. Cependant, la survenue d'effets secondaires pertinents, notamment fatigue et vertiges, peut avoir un impact négatif sur la réactivité et l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines peut être réduite. Ces effets surviennent en particulier en cas d'association avec de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences suivantes sont utilisées pour l'évaluation des effets indésirables :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

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

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastroduodénaux et des perforations ou des hémorragies gastro-intestinales potentiellement fatales peuvent survenir, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Des nausées, des vomissements, une diarrhée, des flatulences, une constipation, une dyspepsie, des douleurs abdominales, un méléna, une hématomatose, une stomatite ulcéreuse, une exacerbation d'une colite et d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés suite à l'administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée. Le risque de saignement gastro-intestinal est particulièrement dépendant de la dose et de la durée d'utilisation.

Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité sévères ont été rapportées (y compris réactions au site de perfusion, choc anaphylactique), ainsi que des réactions indésirables cutanées graves telles que réactions bulleuses, notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème multiforme et alopécie.

Une exacerbation des inflammations liées à une infection (par exemple développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Une photosensibilité, une vascularite allergique et, dans des cas exceptionnels, des infections cutanées sévères et des complications des tissus mous peuvent survenir au cours d'une infection par le virus de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Un œdème, une hypertension et une insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2 400 mg/jour) peut être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Infections et infestations	Très rare	Une exacerbation des inflammations liées à une infection (par ex. développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, agranulocytose, leucopénie, thrombopénie et pancytopenie) Les premiers symptômes sont les suivants : fièvre, mal de gorge, plaies buccales superficielles, symptômes pseudo-grippaux, fatigue sévère, épistaxis et saignement cutané.
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité avec éruptions cutanées et démangeaisons, ainsi que crises d'asthme (éventuellement accompagnées d'une chute de la tension artérielle)
	Très rare	Lupus érythémateux disséminé, réactions d'hypersensibilité sévères, œdème du visage, gonflement de la langue, gonflement de l'intérieur du larynx avec constriction des voies respiratoires, difficulté à respirer, palpitations, hypotension et choc menaçant le pronostic vital.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, agitation
	Rare	Réactions psychotiques, nervosité, irritabilité, confusion ou désorientation et dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Fatigue ou insomnie, céphalées, étourdissements
	Peu fréquent	Insomnie, agitation, irritabilité ou fatigue
	Très rare	Méningite aseptique (rigidité de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou confusion). Les patients présentant des affections auto-immunes (LED, maladies du tissu conjonctif mixte) semblent prédisposés.
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels
	Rare	Amblyopie toxique réversible
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
	Peu fréquent	Acouphène
	Rare	Troubles de l'audition
Affections cardiaques	Très rare	Palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et	Très rare	Asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante

médiastinales		
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Pyrosis, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation et légers saignements gastro-intestinaux pouvant causer une anémie dans des cas exceptionnels
	Fréquent	Ulcères gastro-intestinaux, s'accompagnant potentiellement d'un saignement et d'une perforation. Stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et d'une maladie de Crohn
	Peu fréquent	Gastrite
	Rare	Sténose œsophagienne, exacerbation d'une maladie diverticulaire, colite hémorragique non spécifique. Les saignements gastro-intestinaux peuvent entraîner une anémie et une hématurie
	Très rare	Œsophagite, pancréatite, formation d'une sténose intestinale de type diaphragme
Affections hépatobiliaires	Rare	Ictère, dysfonctionnement hépatique, lésion hépatique, en particulier dans le cadre d'un traitement à long terme, hépatite aiguë
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire, prurit, purpura (y compris purpura allergique), éruption cutanée
	Très rare	Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), alopecie. Réaction de photosensibilité et vascularite allergique. Dans des cas exceptionnels, infections cutanées sévères et complications des tissus mous au cours d'une infection par le virus de la varicelle (voir également « Infections et infestations »).
	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Rigidité de la nuque
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Diminution de l'excrétion urinaire et formation d'œdèmes, en particulier chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle éventuellement accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë.
	Rare	Lésions du tissu rénal (nécrose papillaire), en particulier dans le cadre d'un traitement à long terme, augmentation des taux d'acide urique dans le sang
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur et sensation de brûlure au site d'administration

	Fréquence indéterminée	Réactions au site d'injection, notamment gonflement, hématome ou saignement.
--	------------------------	--

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les troubles du système nerveux central comprennent céphalées, confusion, nystagmus, acouphènes, vertiges, étourdissements, perte de connaissance convulsions (principalement chez les enfants) et ataxie, et des douleurs abdominales, nausées et vomissements peuvent également survenir en tant que symptômes de surdosage. Une hémorragie gastro-intestinale, ainsi que des troubles du fonctionnement du foie et des reins, sont également possibles. Il peut également y avoir une hypotension, une hyperkaliémie, une hypothermie, une dépression respiratoire et une cyanose.

Le surdosage ou l'utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées peuvent conduire à une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

Traitement

Le traitement est symptomatique et il n'existe aucun antidote spécifique.

Les possibilités thérapeutiques pour le traitement d'une intoxication dépendent de l'étendue, du niveau et des symptômes cliniques, conformément aux pratiques habituelles des soins intensifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : *anti-inflammatoires et antirhumatismaux ou non stéroïdiens. Dérivés de l'acide propionique. Ibuprofène*, code ATC : M01AE01

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien dont l'efficacité a été démontrée dans les modèles animaux conventionnels d'inflammation ; elle est probablement due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Chez l'homme, l'ibuprofène a un effet antipyrétique. Il réduit également la douleur associée à l'inflammation et l'œdème. De plus, l'ibuprofène inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Quelques études pharmacodynamiques montrent qu'en cas de prise de doses uniques d'ibuprofène 400 mg dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire se produit. Bien qu'il existe des

incertitudes quant à l'extrapolation de ces données en pratique clinique, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable dans le cadre d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4,5).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans la mesure où Ibuprofen B. Braun est administré par voie intraveineuse, il n'y a pas de processus d'absorption et la biodisponibilité de l'ibuprofène est 100%.

Chez l'homme, après une administration d'ibuprofène par voie intraveineuse, la concentration maximale (C_{max}) du S-énantiomère (actif) et du R-énantiomère est atteinte en 40 minutes environ, avec une perfusion de 30 minutes.

Distribution

Le volume de distribution estimé est compris entre 0,11 et 0,21 l/kg.

L'ibuprofène est fortement lié aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine.

Biotransformation

L'ibuprofène est métabolisé dans le foie en deux métabolites inactifs qui, avec l'ibuprofène non métabolisé, sont excrétés par le rein, soit sous forme inchangée soit sous forme de conjugués.

Après une application locale, l'ibuprofène est partiellement absorbé dans l'estomac puis en totalité dans l'intestin grêle. Après la métabolisation hépatique (hydroxylation, carboxylation), les métabolites pharmacologiquement inactifs sont totalement éliminés, principalement par voie rénale (90 %), mais également avec la bile.

Élimination

L'expression par voie rénale est rapide et totale. La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Linéarité/non-linéarité

L'ibuprofène présente une linéarité au niveau de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps après une administration unique d'ibuprofène (dose comprise entre 200 et 800 mg).

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Il existe une corrélation entre les taux plasmatiques d'ibuprofène, ses propriétés pharmacodynamiques et son profil de sécurité globale. Après une administration par voie intraveineuse et orale, la pharmacocinétique de l'ibuprofène est stéréosélective.

Le mécanisme d'action et la pharmacologie de l'ibuprofène par voie intraveineuse sont similaires à ceux de l'ibuprofène par voie orale.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, une augmentation du taux de (S)-ibuprofène non lié, des valeurs d'ASC plus élevées pour (S)-ibuprofène et une augmentation des ratios d'ASC pour les énantiomères (S/R) ont été rapportées par rapport aux témoins sains.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et dialysés, la fraction libre moyenne d'ibuprofène était d'environ 3 %, contre environ 1 % chez les volontaires sains. Une altération sévère de la fonction rénale peut entraîner une accumulation des métabolites de l'ibuprofène. Le degré de significativité de cet effet est inconnu. Les métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques atteints d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 6 et 10) et traités par ibuprofène racémique, une prolongation en moyenne deux fois plus élevée de la demi-vie a été observée et le ratio d'ASC pour les énantiomères (S/R) était significativement inférieur par rapport aux témoins sains, suggérant ainsi une altération de l'inversion métabolique du (R)-ibuprofène par rapport au (S)-énantiomère actif (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études chez l'animal, la toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène s'est principalement observée sous la forme de lésions et d'ulcérations au niveau du tube digestif. Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont apporté aucune preuve cliniquement significative étayant le potentiel mutagène de l'ibuprofène. Les études réalisées chez le rat et la souris n'ont apporté aucune preuve d'effets carcinogènes de l'ibuprofène.

L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez le lapin et une altération de l'implantation chez diverses espèces animales (lapins, rats, souris). Les études expérimentales réalisées chez le rat et le lapin ont montré que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire. Après l'administration de doses toxiques pour la mère, une incidence accrue de malformations (anomalies du septum ventriculaire) a été observée chez la progéniture des rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients**

L-arginine
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le conditionnement primaire est un flacon en PEHD de 100 ml muni du système Twincap, présenté en boîtes de 10 flacons et de 20 flacons de 100 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être administré sous la forme d'une dose unique. Toute solution inutilisée doit être éliminée. Avant l'administration, la solution doit être examinée visuellement afin de vérifier qu'elle est transparente et incolore à jaune pâle. En cas de présence de particules, la solution ne doit pas être utilisée.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE512240

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2025