ANSM - Mis à jour le : 31/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène ..... 200,00 mg

Pour un comprimé orodispersible.

Excipients à effet notoire :

- Aspartam 25 mg/comprimé orodispersible
- Sorbitol 0,072 mg /comprimé orodispersible
- Sodium 2,37 mg /comprimé orodispersible

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé rond blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans dans le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées telles que maux de tête, douleurs dentaires et règles douloureuses.

Fièvre.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus 12 ans.

La dose initiale est de 1 à 2 comprimés, puis, si nécessaire, 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures.

Ne pas dépasser 6 comprimés par 24 heures.

Sujets âgés : aucune modification posologique particulière n'est nécessaire.

Traitement de courte durée seulement.

Chez l'adolescent, si le traitement doit être suivi pendant plus de 3 jours ou si les symptômes s'aggravent, le patient doit consulter un médecin.

Chez l'adulte, si le traitement doit être suivi pendant plus de 3 jours en cas de fièvre et 4 jours en cas de douleur ou si les symptômes s'aggravent, il est conseillé au patient de consulter un médecin.

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Placer un comprimé sur la langue, laisser fondre et avaler. Il n'est pas nécessaire de boire de l'eau.

Il est recommandé aux patients ayant une fragilité gastrique de prendre NUROFENTABS avec de la nourriture.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, asthme, rhinite, ?dème angioneurotique ou urticaire) associées à la prise d'acide acétylsalicylique, d'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV).

- Patients présentant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale liés à un traitement antérieur par AINS.

- Patients présentant des antécédents d'ulcère/d'hémorragie gastro-duodénal(e) récurrent(e) ou en évolution (deux épisodes distincts ou plus d'ulcération ou d'hémorragie avérée).

- Patients souffrant d'une hémorragie cérébro-vasculaire ou d'une autre hémorragie en évolution.

- Patients souffrant de troubles inexpliqués de l'hématopoïèse.

- Patients souffrant d'une déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, de la diarrhée ou un apport liquidien insuffisant).

- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

Sujets âgés

Chez les sujets âgés, il existe une fréquence supérieure d'effets indésirables aux AINS, notamment des cas d'hémorragies et de perforations gastro-intestinales qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2). Les sujets âgés ont un risque accru des conséquences des effets indésirables.

La prudence est recommandée chez les patients présentant les affections suivantes :

- Lupus érythémateux disséminé ou connectivite mixte, en raison d'une augmentation du risque de méningite aseptique (voir rubrique 4.8).
- Trouble héréditaire du métabolisme de la porphyrine (par. ex. porphyrie intermittente aiguë) ;
- Troubles gastro-intestinaux, maladies intestinales inflammatoires chroniques (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) (voir rubrique 4.8).
- Antécédent d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque car une rétention d'eau et des ?dèmes ont été rapportées en association au traitement avec des AINS.
- Insuffisance rénale car les fonctions rénales peuvent se dégrader (voir rubriques 4.3 et 4.8).
- Dysfonctionnement hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.8).
- Directement après une intervention chirurgicale importante.
- Chez les patients souffrant de rhume des foins, polypes nasaux ou de troubles respiratoires obstructifs chroniques car il existe un risque accru que des réactions allergiques se manifestent. Des crises d'asthme (appelé asthme analgésique), ?dème de Quincke ou urticaire peuvent se déclencher chez ces patients.
- Patients présentant des réactions allergiques à d'autres substances, car il existe également un risque accru de réactions d'hypersensibilité avec l'utilisation de NUROFENTABS 200 mg comprimé orodispersible.

Autres AINS

L'association avec d'autres AINS, y compris des inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase-2, doit être évitée.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible peut masquer les 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. Lorsque NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à 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'ils s'aggravent.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., < 1200 mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en ?uvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Effets gastro-intestinaux : saignements, ulcères et perforations gastro-intestinaux

- Des cas de saignements, d'ulcères ou de perforations gastro-intestinaux, qui peuvent être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes d'avertissement ni d'antécédents de troubles gastro-intestinaux.

- Le risque de saignement gastro-intestinal, d'ulcère ou de perforation augmente avec des doses d'AINS croissantes, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, notamment compliqués par une hémorragie ou une perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez les sujets âgés. Ces patients doivent commencer le traitement au dosage le plus faible disponible.

Un traitement combiné avec des agents protecteurs (par ex. le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à proton) devra être envisagé pour ces patients, mais également pour les patients nécessitant de l'acide acétylsalicylique à faible dose en association, ou d'autres substances actives susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé aux patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, notamment aux sujets âgés, de signaler tous les symptômes abdominaux inhabituels (notamment en cas de saignement gastro-intestinal) et particulièrement au stade initial du traitement.

La prudence est recommandée chez les patients suivant un traitement associé et qui pourrait augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les corticoïdes par voie orale, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Lorsque des saignements gastro-intestinaux ou d'ulcération surviennent chez les patients traités par NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible, le traitement doit être arrêté.

Les AINS devront être administrés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car ces affections peuvent être exacerbées (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées graves

Des formes sévères de réactions cutanées, dont certaines fatales, comme une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse toxique épidermique ont été signalés dans quelques cas très rares en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). Il semblerait que le risque de ces réactions pour les patients soit plus élevé en début de traitement, le début de la réaction survenant dans la majeure partie des cas, au cours du premier

mois du traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. Le patient doit interrompre la prise de NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères de la peau et des tissus mous. Il est donc recommandé d'éviter d'utiliser NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible en cas de varicelle.

Effet respiratoire

Un bronchospasme peut se déclencher chez les patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique ou de maladie allergique.

Autres remarques

Des réactions sévères d'hypersensibilité aiguë (comme un choc anaphylactique) ont été observées dans de très rares cas. Dès les premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité après la prise/l'administration, le traitement avec NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible doit être arrêté. Le personnel spécialisé doit prendre les mesures médicales requises au vu des symptômes.

L'ibuprofène, la substance active de NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible peut temporairement inhiber la formation plaquettaire (agrégation thrombocytaire). Par conséquent il est recommandé de surveiller étroitement les patients ayant un dysfonctionnement de la coagulation.

Dans le cas d'une administration prolongée de NUROFENTABS 200 mg, comprimé orodispersible, un contrôle régulier du bilan hépatique et rénal et de la formule sanguine du patient sont nécessaires.

L'utilisation prolongée d'antalgiques pour des maux de tête peut les aggraver. Si cette situation se produit ou est suspectée, un avis médical doit être obtenu et le traitement doit être arrêté. Le diagnostic de céphalées induites par un abus médicamenteux devrait être suspecté chez les patients qui ont des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'antalgiques contre les céphalées.

En cas de consommation d'alcool, les effets indésirables liés à la substance active, notamment ceux qui concernent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central, peuvent être accrus lors de l'utilisation d'AINS.

Rénal

La prise habituelle d'antalgiques, notamment l'association de plusieurs antalgiques, peut entraîner des lésions rénales permanentes et un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Population pédiatrique

Il existe un risque d'insuffisance rénale chez les adolescents déshydratés.

Incidence sur la fertilité féminine

Voir rubrique 4.6

Mise en garde spécifique au produit

Ce médicament contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Ce médicament contient de l'aspartam, une source de phénylalanine qui peut être nocive chez les patients atteints de phénylcétonurie.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'ibuprofène doit être évité en association avec :

Acide acétylsalicylique :

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel accru d'effets indésirables.

Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 :

Eviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus car cela augmente le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

L'ibuprofène (et les autres AINS) doit être utilisé avec précaution en association avec :

Les corticoïdes :

Les corticoïdes, parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'ulcère ou de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants :

Les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

Phénytoïne :

L'utilisation de NUROFENTABS en association avec des préparations de phénytoïne peut augmenter la concentration sérique de ces médicaments. Un contrôle de la concentration sérique de phénytoïne n'est pas requis dans le cadre d'une utilisation correcte (maximum 4 jours).

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :

Risque accru de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Anti-hypertenseurs (inhibiteurs de l'ECA, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et diurétiques :

Les AINS peuvent réduire l'effet de ces médicaments. Chez certains patients dont les fonctions rénales sont fragilisées (par exemple chez les patients déshydratés ou les personnes âgées dont les fonctions rénales sont affaiblies) l'administration combinée d'un inhibiteur de l'ECA, de bêtabloquants ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents qui inhibent la cyclooxygénase peut exacerber la dégradation des fonctions rénales, jusqu'à provoquer une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Par conséquent, l'association devra être administrée avec prudence, notamment chez les sujets âgés. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et les fonctions rénales devront être contrôlées après le début du traitement combiné, puis régulièrement par la suite. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS.

Glycosides cardiaques (ex. digoxine) :

Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter la concentration des glycosides plasmatiques. L'utilisation concomitante de NUROFENTABS avec des préparations à base de digoxine peut augmenter la concentration sérique de ces produits. Un contrôle de la concentration sérique de digoxine n'est pas requis dans le cadre d'une utilisation correcte (maximum 4 jours).

Ciclosporine :

Augmentation du risque de néphrotoxicité.

Lithium :

Il existe des preuves d'une augmentation potentielle de la concentration plasmatique du lithium. Un contrôle de la concentration sérique de lithium n'est habituellement pas requis dans le cadre d'une utilisation correcte (maximum 4 jours).

Probénécide et sulfinpyrazone :

Les médicaments contenant du probénécide ou du sulfinpyrazone peuvent retarder l'élimination de l'ibuprofène.

Diurétiques épargneurs de potassium :

L'administration combinée de NUROFENTABS et de diurétiques épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie (une vérification du potassium sérique est recommandée).

Méthotrexate :

Il existe des preuves d'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques du méthotrexate.

L'administration de NUROFENTABS dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'administration de méthotrexate peut entraîner des concentrations élevées de méthotrexate et une augmentation de sa toxicité.

Zidovudine :

Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez des hémophiles VIH positifs recevant un traitement associant la zidovudine et l'ibuprofène.

Sulphonylurées :

Les recherches cliniques ont montré des interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulphonylurées). Bien que les interactions entre ibuprofène et sulphonylurées n'aient pas été décrites à ce jour, une vérification de la teneur en glucose sanguin est recommandée comme précaution en cas de prise combinée.

Tacrolimus :

Le risque de néphrotoxicité est possiblement accru si des AINS sont administrés en association avec du tacrolimus.

Antibiotiques quinolones :

Les données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions lorsqu'ils sont associés à la prise d'antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque plus élevé de développer des convulsions.

Les inhibiteurs du cytochrome CYP2C9 :

L'administration d'ibuprofène en association aux inhibiteurs du cytochrome CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Dans une étude avec le voriconazole et le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9), une augmentation de l'exposition de l'ibuprofène S+ d'environ 80 à 100% a été montrée. Une réduction des doses d'ibuprofène doit être envisagée lorsque de puissants inhibiteurs du cytochrome CYP2C9 sont administrés concomitamment, particulièrement lorsque de fortes doses d'ibuprofène sont administrées en association avec le voriconazole ou le fluconazole.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets indésirables sur la grossesse et/ou le développement de l'embryon/du f?tus. Les données tirées des études épidémiologiques évoquent un risque accru 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 a augmenté de moins de 1% à approximativement 1,5%. Il semblerait que le risque augmente avec le dosage et la durée du traitement.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une perte accrue avant et après l'implantation ainsi qu'une augmentation de la mortalité embryo-f?tale. De plus, une augmentation des incidences de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique.

Les études sur l'animal ont montré une toxicologie sur les fonctions reproductives (voir rubrique 5.3).

A partir de la 20éme semaine de grossesse, l'utilisation d'ibuprofène peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal f?tal. Ceci peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés à la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux ayant disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue. Si l'ibuprofène est utilisé chez une femme souhaitant être enceinte, ou pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, la dose devra rester aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.

Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20ème semaine de gestation. L'ibuprofène doit être interrompu en cas d'oligohydramnios ou de rétrécissement du canal artériel.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer

- le f?tus à :
  - une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension artérielle pulmonaire) ;
  - un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydramnios (voir ci-dessus).
- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
  - un allongement possible du temps de saignement, un effet anti-agrégant plaquettaire susceptible de survenir même à de très faibles doses ;
  - Une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer, à très faibles concentrations, dans le lait maternel. Aucun effet nocif n'est connu chez l'enfant à ce jour, il n'est donc généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement en cas de traitement de courte durée à la dose recommandée pour des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre.

Fertilité

Il existe des preuves que les médicaments qui inhibent les cyclo oxygénases / la synthèse des prostaglandines peuvent avoir une incidence sur la fertilité féminine par 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

Pour les traitements de courte durée, NUROFENTABS n'a aucun effet ou un effet négligeable sur la capacité de conduire ou sur l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La liste des effets indésirables suivants comprend tous les effets indésirables connus à ce jour des suites d'un traitement à l'ibuprofène, ainsi que ceux rapportés dans le cadre d'un traitement de longue durée et à forte dose chez les patients souffrant de rhumatismes. Les fréquences constatées, qui dépassent les signalements très rares, font référence à l'utilisation à court terme de doses quotidiennes jusqu'à 1200 mg maximum d'ibuprofène sous forme orale et de 1800 mg maximum en suppositoires.

Avec les réactions indésirables suivantes du médicament, il faut tenir compte du fait qu'elles dépendent en grande partie de la dose administrée et varient d'un patient à un autre.

Les effets indésirables qui ont été associés à l'ibuprofène sont listés ci-dessous, listés par organe-système et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante :

- Très fréquent (? 1/10)
- Fréquent (? 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)
- Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)
- Très rare (< 1/10 000)
- Inconnu (impossible à estimer d'après les données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les réactions indésirables les plus couramment observées touchent aux fonctions gastro-intestinales. Les réactions indésirables sont le plus souvent doses-dépendantes, en particulier le risque d'occurrence des saignements gastro-intestinaux qui dépend du dosage et de la durée de traitement.

L'ulcère gastroduodénal, la perforation ou le saignement gastro-intestinal, parfois fatals, peuvent survenir, particulièrement chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, melæna, hématémèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite et d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après l'administration. Avec une fréquence moindre, des cas de gastrites ont été observés.

Des cas d'?dèmes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été signalés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (voir rubrique 4.4).

Une exacerbation d'inflammations associées à une infection (par ex. développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, a été décrite. Elle peut être associée au mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Si des signes d'infections surviennent ou s'aggravent pendant l'utilisation de NUROFENTABS, le patient devra consulter un médecin sans délai. Il conviendra alors de rechercher les éventuelles indications pour un traitement anti-infectieux/ antibiotique.

Une vérification de la formule sanguine devra être effectuée régulièrement dans le cadre d'un traitement à long terme.

Le patient doit être informé de prévenir son médecin immédiatement et d'arrêter de prendre NUROFENTABS s'il présente les symptômes d'hypersensibilité qui peuvent survenir même lors d'une première utilisation. L'assistance immédiate d'un médecin est requise.

Le patient doit être informé d'arrêter le médicament et de consulter immédiatement un médecin si des douleurs sévères dans la partie abdominale haute ou des melaenas ou une hématémèse apparaissaient.

Classe système organique	**Fréquence**	**Effet(s) indésirable(s)**
Infections et infestations	Très rare	Exacerbation d'une infection liée à une inflammation (ex. développement d'une fasciite nécrosante, dans des cas exceptionnels, infections sévères de la peau et complications des tissus mous pouvant survenir durant une infection de varicelle).
Trouble du système sanguin et lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, aphtes superficielles, symptômes pseudo-grippaux, fatigue sévère, saignements nasaux et cutanés et ecchymoses. Dans ces cas, le patient doit arrêter la prise de ce produit, éviter toute automédication avec des antalgiques ou des antipyrétiques et consulter un médecin.
Troubles psychiatriques	Très rare	Réactions psychotiques, dépression.
Trouble du système immunitaire		Des réactions d'hypersensibilité comprenant[1] :
	Peu fréquent	Urticaire et prurit

Classe système organique	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévères. Elles peuvent se présenter sous la forme d'un ?dème facial, d'un gonflement de la langue, du larynx, une dyspnée, une tachycardie, une chute de la tension artérielle (anaphylaxie, angioedème ou choc sévère). Exacerbation d'un asthme.
	Inconnu	Réactivité des voies respiratoires comprenant l'asthme, un bronchospasme ou une dyspnée.
Troubles du système nerveux	Peu fréquent	Troubles du système nerveux central tels que : maux de tête, étourdissements, insomnie, agitation, irritabilité ou fatigue.
	Très rare	Méningite aseptique[2].
Troubles de la vue	Peu fréquent	Troubles de la vue.
Troubles de l'audition	Rare	Acouphène.
Troubles cardiaques	Très rare	Insuffisance cardiaque, palpitations, ?dème, infarctus du myocarde.
Troubles vasculaires	Très rare	Hypertension, vascularite.

Classe système organique	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Trouble gastro-intestinal	Fréquent	Plaintes gastro-intestinales telles que douleurs abdominales, nausées et dyspepsies. Diarrhée, flatulence, constipation, brûlure d'estomac, vomissements et légères pertes de sang gastro-intestinales susceptibles de causer une anémie dans des cas exceptionnels.
	Peu fréquent	Ulcères gastro-intestinaux, perforation ou hémorragie gastro-intestinales. Stomatite ulcéreuse, poussée de colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), gastrite.
	Très rare	?sophagite, formation d'une sténose intestinale à type de « diaphragme », pancréatite.
Trouble hépatobiliaire	Très rare	Dysfonctionnement hépatique, lésion hépatique, notamment dans le cadre d'un traitement à long terme, insuffisance hépatique, hépatite aiguë.
Affections de la peau et troubles du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Divers rashs cutanés.
	Très rare	Sévères réactions cutanées telles que réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson et érythème multiforme et nécrolyse épidermique toxique, alopécie.
	Inconnu	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).
		Réactions de photosensibilité.
	Rare	Lésions du tissu rénal (nécrose papillaire) et élévation des concentrations d'acide urique dans le sang peuvent se produire dans des cas rares.
Troubles rénaux et urinaires	Très rare	Formation d'?dèmes, notamment chez les patients souffrant d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, susceptible d'être accompagnés d'une insuffisance rénale aiguë.
Investigations	Rare	Diminution du taux d'hémoglobine.

[1] Des réactions d'hypersensibilité ont été reportées après traitement avec l'ibuprofène. Ceux-ci peuvent consister en : (a) réactions allergiques non spécifiques et anaphylaxie. (b) activité des

voies respiratoires comprenant l'asthme, l'asthme aggravé, un bronchospasme ou une dyspnée, ou (c) affections de la peau variée, y compris des éruptions cutanées de différents types, prurit, urticaire, purpura, ?dème de Quincke, et plus rarement, des dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe).

[2] Le mécanisme pathogénique de la méningite aseptique induite par les médicaments n'est pas très bien compris. Cependant, les données disponibles sur les AINS liés à la méningite aseptique pointent une réaction d'hypersensibilité (en raison d'une relation temporelle avec la prise du médicament, et de la disparition des symptômes après l'arrêt du traitement). Fait à noter, des cas isolés de symptômes de méningites aseptiques (tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausée, vomissements, fièvre ou désorientation) ont été observés pendant le traitement avec l'ibuprofène chez les patients présentant des troubles auto-immuns (telles que le lupus érythémateux disséminé, connectivite).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Chez les enfants, l'ingestion de plus de 400 mg/kg d'ibuprofène peut provoquer des symptômes. Chez les adultes, l'effet dose-réponse n'est pas bien défini. La demi-vie en cas de surdosage est de 1,5 à 3 heures.

Symptômes de surdosage

La plupart des patients qui ont ingérés des quantités importantes d'AINS ne développeront pas plus que des nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou plus rarement des diarrhées. Un nystagmus, une vision trouble, des acouphènes, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont également possibles. En cas d'intoxication plus grave, la toxicité se manifeste au niveau du système nerveux central par des vertiges, étourdissements, de la somnolence, parfois une excitation, une désorientation une perte de conscience ou un coma. Le patient peut parfois développer des convulsions. En cas d'intoxication sévère, une acidose métabolique peut apparaître. Une hypothermie et une hyperkaliémie peuvent survenir et l'INR/temps de prothrombine peut être prolongé probablement en raison d'une interférence avec les facteurs de coagulation. Une insuffisance rénale aigue, une lésion hépatique, une hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les asthmatiques.

Prise en charge en cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote disponible.

La prise en charge doit être symptomatique et supportive et inclut une ventilation et un suivi des fonctions cardiaques et des fonctions vitales jusqu'à normalisation.

Dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, on pourra procéder à l'administration de charbon actif ou réaliser un lavage gastrique. Si l'ibuprofène a déjà été absorbé, des substances alcalines peuvent être administrées pour faciliter l'excrétion

d'ibuprofène acide dans les urines. Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées par injection intraveineuse de diazépam ou de lorazépam. L'asthme sera pris en charge par des bronchodilatateurs. Le centre anti-poison devra être contacté pour obtenir des conseils médicaux de prise en charge.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens ; dérivé de l'acide propionique, code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui a démontré son efficacité par inhibition de la synthèse des prostaglandines dans les modèles standard d'inflammation expérimentale chez l'animal. Chez l'homme, l'ibuprofène agit sur les douleurs inflammatoires, les ?dèmes et la fièvre. De plus, l'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation des plaquettes.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que quand des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min 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 en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur de faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

L'efficacité clinique de l'ibuprofène a été démontrée dans la douleur associée à des maux de tête, les douleurs dentaires, la dysménorrhée et la fièvre, ainsi que chez les patients souffrant de douleurs et de fièvre associée à des douleurs des états grippaux, ainsi que les maux de gorge, les douleurs musculaires ou les blessures des tissus mous et le mal de dos.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

NUROFENTABS se compose de granules d'ibuprofène au goût masqué incorporés dans un comprimé. Lorsque le comprimé est placé sur la langue, il se dissout rapidement pour libérer les granules d'ibuprofène. Les granules d'ibuprofène peuvent alors être avalés sans eau.

Lorsque NUROFENTABS atteint l'estomac, les granules d'ibuprofène se dissolvent rapidement dans les sucs gastriques libérant de l'ibuprofène acide non ionisé, qui est la seule entité absorbée par la muqueuse gastrique dans le plasma.

L'ibuprofène est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal, est fortement lié aux protéines plasmatiques et diffuse dans le liquide synovial.

Le pic de concentration plasmatique médian pour NUROFENTABS est de 1,88 heures après administration. Lorsqu'il est pris avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales peuvent être retardées.

L'ibuprofène est métabolisé dans le foie en deux principaux métabolites avec l'excrétion primaire par les reins soit en tant que tel ou en tant que principaux conjugués avec une quantité négligeable d'ibuprofène inchangé. L'excrétion par le rein est à la fois rapide et complète.

La demi-vie d'élimination est approximativement de 2 heures.

Il n'y a pas de différence significative des profils pharmacocinétiques chez les personnes âgées.

Dans certaines études, de l'ibuprofène est retrouvé dans le lait maternel à de très faibles concentrations.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité sous-chronique et chronique de l'ibuprofène lors des expérimentations animales a été observée principalement sous forme de lésions et d'ulcérations du tractus gastro-intestinal. L'ibuprofène n'a manifesté aucun potentiel mutagène in vitro et in vivo, ni aucun effet carcinogène chez le rat et la souris. L'ibuprofène entraîne une inhibition de l'ovulation chez les lapins ainsi que des troubles de l'implantation chez plusieurs espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène passe la barrière placentaire, car pour des doses maternelles toxiques, une incidence accrue de malformations a été observée (par ex. communication interventriculaire).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethylcellulose, silice précipitée hydratée, hypromellose, mannitol, aspartam (E951), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, arôme (menthe - contient du sorbitol).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25ºC

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Aluminium/Polyamide.

Boîtes de 4, 6, 10, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40 et 48 comprimés orodispersibles.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE

38 RUE VICTOR BASCH

CS 11018

91305 MASSY CEDEX

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

- 34009 360 528 7 1 : 4 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 360 529 3 2 : 6 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 360 132 6 1 : 10 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 360 530 1 4 : 12 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 362 015 7 6 : 18 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 360 133 2 2 : 20 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 360 531 8 2 : 24 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Polyamide).
- 34009 360 532 4 3 : 30 comprimés sous plaquette (PVC aluminium polyamide)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.