

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ibuprofèn B. Braun 200 mg, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 4 mg d'ibuprofène.

Chaque flacon de 50 mL contient 200 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 50 mL contient 455 mg de chlorure de sodium (179 mg de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution pour perfusion limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

pH : 6,8-7,8

Osmolarité : 310-360 mOsm/L

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Ibuprofèn B. Braun est indiqué chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans et à partir de 20 kg 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 minimale efficace pendant la durée la plus courte possible pour soulager 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 doit être utilisé pendant la durée la plus courte possible. Le traitement ne doit pas excéder 3 jours.

Une bonne hydratation du patient doit être maintenue afin de minimiser le risque d'effets indésirables au niveau rénal.

La dose d'ibuprofène recommandée pour les enfants et les adolescents dépend de leur poids corporel ou de leur âge. En règle générale, la dose quotidienne recommandée est de 20 à 30 mg/kg de poids corporel à répartir en trois ou quatre doses (5-10 mg/kg) :

Enfants entre 20 et 29 kg (6 à 9 ans) : 200 mg d'ibuprofène jusqu'à 3 fois par jour, sans dépasser une dose quotidienne maximale de 600 mg.

Enfants entre 30 et 39 kg (10 à 11 ans) : 200 mg d'ibuprofène jusqu'à 4 fois par jour, sans dépasser une dose quotidienne maximum de 800 mg.

Adolescents de 40 kg ou plus (12 à 17 ans) : 200 mg à 400 mg d'ibuprofène jusqu'à 3 fois par jour, sans dépasser une dose quotidienne maximale de 1200 mg.

Ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant pesant moins de 20 kg ou âgé de moins de 6 ans. L'intervalle entre les doses doit être déterminé en fonction de la symptomatologie et de la dose quotidienne maximale. Les doses doivent être espacées d'au moins 6 heures. La dose quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

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 durée la plus courte possible pour soulager 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 débuter le traitement à des doses réduites. La dose doit ensuite rester la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible, et les patients doivent être étroitement surveillés. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Ce médicament doit être uniquement administré par un professionnel de santé qualifié dans un environnement où le matériel approprié est disponible (pendant le traitement).

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 ;
- Antécédents de bronchospasme, d'asthme, de rhinite, d'angio-œdème ou d'urticaire associés à la prise d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- Affections impliquant une hémorragie active ou une tendance accrue à présenter des hémorragies, notamment thrombopénie ;
- Présence ou antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie récurrents (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou d'hémorragie objectivés) ;

- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associés à un traitement antérieur par AINS ;
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie active ;
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère ;
- Insuffisance cardiaque sévère (de classe NYHA 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 minimale efficace pendant la durée la plus courte possible pour soulager les symptômes (voir rubrique 4.8).

L'association d'ibuprofène et d'autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (coxib), doit être évitée.

Risques gastro-intestinaux :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales ont été rapportées avec tous les AINS, avec ou sans signes d'alertes ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales augmente avec la dose d'AINS utilisée 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). Ces patients doivent débiter le traitement avec la dose la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé chez ces patients, et également chez les patients nécessitant la prise d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (aspirine) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (surtout des saignements gastro-intestinaux), en particulier au début du 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 oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (aspirine) (voir rubrique 4.5).

En cas de survenue d'une hémorragie ou ulcération gastro-intestinales chez des patients traités par ibuprofène, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie gastro-intestinale (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) en raison du risque d'aggravation de la pathologie (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 que les faibles doses d'ibuprofène (par ex. $\leq 1\ 200$ 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 cardiopathie ischémique établie, une artériopathie périphérique et/ou une maladie

cérébrovasculaire ne doivent être traités par ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées doivent être évitées.

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 ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète).

Réactions cutanées sévères :

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, notamment les dermatites exfoliatives, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportées dans de très rares cas en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement : dans la plupart des cas, ces réactions apparaissent pendant le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. Le traitement par ibuprofène doit être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées sévères telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale ou hépatique, ou déshydratation :

L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents 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.

Il existe un risque d'atteinte rénale chez les enfants et les adolescents déshydratés. 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 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'enzyme de conversion. Suite à l'arrêt du traitement par AINS, le patient retrouve généralement son état de santé antérieur.

Comme avec les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des augmentations légères et transitoires de certains paramètres de la 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 :

Selon les pratiques conventionnelles de perfusion intraveineuse, 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 ex., 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'aspirine 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 donc être surveillés.

Une surveillance médicale particulière est requise chez les patients 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 de la formule sanguine 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 ex. 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.

Une attention particulière doit être portée aux 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 que sa survenue soit plus probable chez les patients atteints de LED et de connectivites associées, elle a également été rapportée chez quelques patients ne présentant pas 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'antalgiques 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:

Ibuprofen 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. Lorsqu'ibuprofen 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.

Interférence avec les tests analytiques :

- temps de saignement (peut être prolongé 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) ;
- tests de la fonction hépatique : augmentation des taux des transaminases.

Mises en garde spéciales/précautions concernant les excipients :

Ce médicament contient 179 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

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

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 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 des préparations à base de lithium peut augmenter le taux sérique de ces médicaments.

Il est nécessaire de contrôler la lithémie.

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 par ibuprofène ; le risque de toxicité peut donc augmenter.

Antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) :

Les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent augmenter la néphrotoxicité des AINS. Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêtabloquants. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (par ex. patients déshydratés), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'antagonistes des récepteurs 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. Ce phénomène est habituellement réversible. De telles associations ne doivent donc être utilisées qu'avec prudence. 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'enzyme de conversion peut entraîner une hyperkaliémie.

Diurétiques épargneurs de potassium :

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.

Corticoïdes :

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

Antiplaquettaires (par ex. 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 et entraîner 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 élévation 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 AINS. On ne peut pas exclure cet effet pour l'association ciclosporine et 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 hypoglycémisants :

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

Tacrolimus :

Risque accru de néphrotoxicité.

Zidovudine :

Certains éléments indiquent un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH-positifs recevant un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène. Il peut y avoir un risque accru d'hématotoxicité pendant l'utilisation de zidovudine et d'AINS. Une numération de la formule sanguine est recommandée 1 à 2 semaines après le début de l'utilisation concomitante.

Probénécide et sulfinpyrazone :

Les médicaments contenant du probénécide ou de la 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 développer des 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 gastro-intestinaux significatifs, notamment des saignements.

Aminosides :

Les AINS peuvent diminuer l'excrétion des aminosides et augmenter leur toxicité. Une surveillance rigoureuse des taux sériques d'aminosides est recommandée en cas d'administration concomitante d'ibuprofène.

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 pourrait affecter négativement la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse-couche, ainsi que de malformation cardiaque et de laparoschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 % pour atteindre environ 1,5 %. 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 engendre une augmentation de la perte fœtale pré- et post-implantation et de la mortalité embryo-fœtale. En outre, une incidence accrue de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, a été décrite chez des animaux traités par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période 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, durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, l'ibuprofène ne doit être administré qu'en cas d'absolue nécessité. Lors d'utilisation d'ibuprofène chez une femme qui tente de concevoir un enfant ou au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement aussi courte que 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.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, il s'agit d'une toxicité de classe de tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines qui peut exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios.

A la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à :

- un risque d'allongement du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire susceptible de se manifester même aux doses très faibles ;
- une inhibition des contractions utérines se traduisant par un retard ou une prolongation du travail.

Par conséquent, l'ibuprofène est contre-indiqué au cours du 3^e trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

De faibles concentrations d'ibuprofène et de ses métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Aucun effet nocif 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 l'utilisation à court terme d'ibuprofène ne nécessite aucune précaution particulière. Cependant, la survenue de certains effets indésirables, tels que la fatigue et les vertiges, peut altérer la réactivité et ainsi réduire l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines. Cette remarque vaut plus particulièrement 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 gastro-duodénaux et des perforations ou des hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir. Des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de flatulences, de constipation, de dyspepsie, de douleurs abdominales, de méléna, d'hématémèse, de stomatite ulcéreuse, d'aggravation d'une colite et d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés suite à l'administration. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. 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 effets indésirables cutanés graves tels que des réactions bulleuses, notamment un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un érythème polymorphe et une alopecie.

Une aggravation d'inflammations liées à une infection (par ex. développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des AINS.

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).

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'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 aggravation d'inflammations liées à une infection (par ex. développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des AINS.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, agranulocytose, leucopénie, thrombopénie et pancytopénie). 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 perte du sommeil, céphalées, étourdissements.
	Peu fréquent	Insomnie, agitation, irritabilité ou fatigue
	Très rare	Méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou confusion). Les patients présentant des affections auto-immunes (LED, connectivite 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.
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension artérielle.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Asthme, bronchospasme, dyspnée et respiration sifflante.
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, aggravation d'une colite et d'une maladie de Crohn.
	Peu fréquent	Gastrite.
	Rare	Sténose œsophagienne, aggravation d'une maladie diverticulaire, colite hémorragique non spécifique. Les saignements gastro-intestinaux peuvent entraîner une anémie et une hématémèse.
	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	Éruption cutanée.
	Peu fréquent	Urticaire, prurit, purpura (y compris purpura allergique), éruption cutanée.
	Très rare	Réactions bulleuses, notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème polymorphe, alopecie. Réactions 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 multi-systémiques (syndrome DRESS), Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Raideur 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 via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

Les troubles du système nerveux central comprennent céphalées, acouphènes, confusion, ataxie, nystagmus, ainsi que douleurs abdominales, nausées et vomissements. Dans les cas d'intoxications plus graves, des somnolences, une perte de connaissance, des convulsions (principalement chez l'enfant), des étourdissements, une hématurie ou une hypothermie peuvent survenir. 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 dépression respiratoire et une cyanose.

Lors d'une grave intoxication, une acidose métabolique peut se produire.

Traitement

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : *anti-inflammatoires et antirhumatismaux 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 expérimentaux 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 (adénosine diphosphate) 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

Ce médicament étant administré par voie intraveineuse, il n'y a pas de processus d'absorption et la biodisponibilité de l'ibuprofène est de 100 %.

Chez l'homme, après une administration d'ibuprofène par voie intraveineuse, la concentration maximale (C_{max}) de l'énantiomère S (actif) et de l'énantiomère R 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 administration par voie orale, 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'excrétion 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 concentration plasmatique-temps après une administration unique d'ibuprofène (dose comprise entre 200 et 800 mg).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il existe une corrélation entre les taux plasmatiques d'ibuprofène, ses propriétés pharmacodynamiques et son profil de sécurité global. 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 d'ibuprofène (S) non lié, des valeurs d'ASC plus élevées pour l'ibuprofène (S) 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 demi-vie en moyenne deux fois plus longue a été observée et le ratio d'ASC pour les énantiomères (S/R) était significativement inférieur par rapport aux témoins sains, suggérant une altération de l'inversion métabolique de l'ibuprofène (R) en énantiomère (S) actif (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique de l'ibuprofène auprès de la population pédiatrique visée semble être similaire à celui observé chez les adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études chez l'animal, la toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène s'est principalement manifestée 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 pertinente 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 (lapin, rat, 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 (communication interventriculaire) a été observée chez la progéniture chez le rat.

La substance active (ibuprofène) présente un risque environnemental pour les milieux aquatiques, en particulier pour les poissons.

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 conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture, voir la section 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le conditionnement primaire est un flacon de 50 mL en PEBD muni d'un bouchon Twincap. Boîtes de 10 ou 20 flacons de 50 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit est prévu pour un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée. Avant l'administration, la solution doit être examinée visuellement afin de vérifier qu'elle est limpide et incolore à jaune pâle. En cas de présence de particules, la solution ne doit pas être utilisée.

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

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

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

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

BE557600

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

Date d'approbation : 03/2023