## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 400 mg

Pour 1 sachet-dose.

Excipients à effet notoire : aspartam, saccharose, sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable en sachet-dose.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (soit environ 11-12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que :

- maux de tête,
- états grippaux,
- douleurs dentaires,
- courbatures,
- règles douloureuses

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

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).

ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 30 kg (environ 11-12 ans).

*Affections douloureuses et/ou fébriles*

1 sachet à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

Dans tous les cas ne pas dépasser 3 sachets à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

*Sujets âgés*

L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4).

Le sachet dosé à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intenses ou non soulagées par un sachet dosé à 200 mg d'ibuprofène.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur.

Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical.

**Mode d'administration**

Voie orale.

Les sachets sont à dissoudre dans un demi verre d'eau, à prendre de préférence au cours d'un repas.

## 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité 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, angi?dème ou urticaire) associées à la prise d'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, telle que rectocolite hémorragique,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- diathèse hémorragique,
- insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV),
- lupus érythémateux disséminé,
- en association au mifamurtide (voir rubrique 4.5),

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient 25 mg d'aspartam par sachet-dose. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Risque de mort f?tale
SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose expose à un risque de mort f?tale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

**Mises en garde spéciales**

L'utilisation concomitante de SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires" ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

*Sujets âgés*

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).

*Effets gastro-intestinaux*

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet

âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

*Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires*

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'?dème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par 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 par 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 un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec de l'ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg par 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 par jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose. 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.

*Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente*

Ce médicament 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 ce médicament 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 cutanés*

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 rapportées 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 de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose en cas de varicelle (voir rubrique 4.8).

*Insuffisance rénale fonctionnelle*

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

*Rétention hydro-sodée*

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'?dèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

*Hyperkaliémie*

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

**Précautions d'emploi**

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité via un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible lors de l'arrêt du traitement. L'utilisation de l'ibuprofène n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

La prudence est recommandée chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

Une attention particulière doit être portée en cas d'instauration du traitement par ibuprofène chez des patients très déshydratés.

L'utilisation régulière et prolongée d'analgésiques entraîne un risque de céphalées et de néphropathie analgésique.

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

L'ibuprofène peut masquer les signes objectifs et subjectifs d'une infection. Dans des cas isolés, une aggravation de l'inflammation infectieuse (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante) a été décrite en lien temporel avec l'utilisation d'AINS. L'ibuprofène doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une infection.

La prudence s'impose chez les patients présentant des maladies du collagène autres que le lupus érythémateux systémique (voir rubrique 4.3).

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

Ce médicament contient 57 mg de sodium par sachet, ce qui équivaut à 2,85% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 1,8 g de saccharose par sachet. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

**Population pédiatrique (âge ? 12 ans et < 18 ans)**

Il existe un risque de lésion rénale chez les enfants/adolescents déshydratés.

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

**Risque lié à l'hyperkaliémie**

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en ?uvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

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

**Association contre-indiquée**

**+ Mifamurtide**

Aux doses élevées d'AINS, risque de moindre efficacité du mifamurtide.

**Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

**+ Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

**+ Anticoagulants oraux**

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

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

**+ Héparines (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

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

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

**+ Lithium**

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

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

**+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

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

**+ Nicorandil**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

**+ Pemetrexed (en cas de fonction rénale faible à modérée)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**+ Aminosides**

Les AINS peuvent réduire l'excrétion des aminosides.

**+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

**+ Antibiotiques du groupe des quinolones**

L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est susceptible d'augmenter le risque de crises convulsives.

**+ Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

**+ Cobimétinib**

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique.

**+ Diurétiques**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

**+ Hypoglycémiants**

L'ibuprofène potentialise l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiants oraux et de l'insuline. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.

**+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

**+ Mifépristone**

L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est susceptible d'augmenter l'exposition aux AINS. Une réduction de l'efficacité du mifépristone est théoriquement possible en raison des propriétés anti-prostaglandines des AINS. Les études menées sur les effets de l'ibuprofène en administration unique ou en administrations répétées débutant le jour de l'administration des prostaglandines (ou en cas de nécessité) n'ont montré aucun effet délétère sur l'action du mifépristone ni sur l'efficacité clinique générale du protocole d'interruption de grossesse.

**+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

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

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

**+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

**+ Produits de phytothérapie**

L'association de ginkgo biloba et d'AINS peut majorer le risque hémorragique.

**+ Tenofovir disoproxil**

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

**+ Voriconazole ou fluconazole**

L'utilisation concomitante d'ibuprofène pourrait accroître l'exposition à l'ibuprofène ainsi que ses concentrations plasmatiques.

**+ Zidovudine**

L'administration concomitante de zidovudine et d'ibuprofène peut augmenter le risque d'hémarthroses et d'hématomes chez les patients hémophiles infectés par le VIH.

**Associations à prendre en compte**

**+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

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

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).

**+ Antiagrégants plaquettaires**

Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

**+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) (y compris collyres)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

**+ Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

**+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)**

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

**+ Héparines (doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

**+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**

Majoration du risque hémorragique.

**+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques**

Augmentation du risque hémorragique.

**Impact sur les résultats de tests diagnostiques :**

- Temps de saignement (possible allongement du temps de saignement jusqu'à 1 jour après l'arrêt du traitement)
- Glycémie (possible réduction)
- Clairance de la créatinine (possible réduction)
- Hématocrite ou hémoglobine (possible réduction)
- Concentrations d'azote uréique sanguin, de créatinine sérique, de potassium (possible élévation)
- Test de la fonction hépatique (possible élévation des transaminases)

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du f?tus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du f?tus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du f?tus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire f?tale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-f?tale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le f?tus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

  - In utero (mise en route de la diurèse f?tale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

  - A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le f?tus à un risque de constriction du canal artériel (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite f?tale ou néonatale voire à une mort f?tale in utero. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

**Allaitement**

L'ibuprofène et les produits de sa décomposition/ ses métabolites passent dans le lait maternel. Toutefois, aucun effet sur le nouveau-né/ nourrisson allaité n'est attendu lorsque SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose est administré à des doses thérapeutiques.

Les effets nocifs sur le nourrisson étant encore inconnus, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement en cas de traitement à court terme à la dose recommandée en cas de douleur et de fièvres légères à modérées.

**Fertilité**

Si l'ibuprofène est administré chez une femme souhaitant être enceinte, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

Une prise unique ou une utilisation de courte durée ne nécessite généralement pas de prendre des précautions particulières.

SPEDIFEN 400 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose n'a donc qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont principalement liés aux effets pharmacologiques de l'ibuprofène sur la synthèse des prostaglandines.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg par 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).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

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

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent [? 1/10], fréquent [? 1/100, < 1/10], peu fréquent [? 1/1 000, < 1/100], rare [? 1/10 000, < 1/1 000], très rare [< 1/10 000] et fréquence inconnue [ne peut être estimée sur la base des données disponibles]).

| | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | Thrombopénie, agranulocytose, anémie aplastique | | Anémie et anémie hémolytique |
| Affections du système immunitaire | | | Réaction allergique | Anaphylaxie | | Choc anaphylactique |
| Affections du système nerveux | | Céphalée, sensation vertigineuse | | | | Méningite aseptique |
| Affections oculaires | | | | Perturbation visuelle | | ?dème papillaire |

| | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | | Trouble de l'audition | | |
| Affections cardiaques | | | | | | Insuffisance cardiaque, syndrome de Kounis |
| Affections vasculaires | | | | | | Thrombose artérielle, hypertension, hypotension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée | | | Irritation de la gorge |
| Affections gastro-intestinales | Dyspepsie, diarrhée | Douleur abdominale, nausée, flatulence | Ulcère peptique, hémorragie gastro-intestinale, vomissement, méléna, gastrite | Perforation gastro-intestinale, constipation, hématémèse, stomatite ulcérative, colite aggravée, maladie de Crohn aggravée | | Anorexie, hémorragies occultes |
| Troubles hépatobiliaires | | | | Trouble hépatique | | Lésion du foie, hépatite, ictère |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Trouble de la peau, rash | Angi?dème, purpura, prurit, urticaire | | Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris réaction bulleuse, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) | Réaction de photosensibilité, réaction cutanée aggravée, graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle, aggravation d'urticaire chronique, réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | Hématurie | Insuffisance rénale, néphrite interstitielle, nécrose papillaire | Oligurie |

| | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | | | ?dème |
| Investigations | | | | Test de la fonction hépatique anormal | | Test de la fonction rénale anormal |

## Population pédiatrique

D'après l'expérience clinique accumulée, aucune différence de profil de sécurité cliniquement significative n'a été observée entre les adultes et la population pédiatrique approuvée (? 12 ans) en termes de nature, de fréquence, de gravité et de réversibilité des effets indésirables.

## 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

### 4.9. Surdosage

## Symptômes

Les symptômes de surdosage sont généralement les suivants : nausée, gastralgie, vomissement (sanglant) et diarrhée (sanglante), vertiges, spasmes, nystagmus et diplopie, céphalée et acouphènes. En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir avec des troubles de la fonction rénale, une hypotension, une diminution de la conscience et un coma (il n'a pas été clairement établi si les troubles de la fonction rénale sont une conséquence de l'intoxication ou de l'hypotension).

## Prise en charge en cas de surdosage

Transfert en milieu hospitalier : il n'existe aucun antidote spécifique de l'ibuprofène. L'estomac doit être vidé au plus vite. Le patient doit si possible vomir. Du charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène peut être administré au patient. Une évacuation rapide du produit ingéré par un lavage d'estomac et une correction des troubles électrolytiques sévères doivent être envisagés.

#### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Autre analgésique et antipyrétique, code ATC : N02B.**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

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 heures qui précèdent 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 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 en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

Dans les douleurs dentaires post-extractionnelles, l'effet antalgique de SPEDIFEN a été observé plus précocément que pour une forme conventionnelle d'ibuprofène.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La concentration sérique maximale est atteinte 25 minutes environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose ($C_{max}$ entre 56,4 ± 13,6 µg/ml pour la dose de 400 mg).
La prise concomitante d'aliments n'influence pas le taux d'absorption mais retarde l'absorption d'environ 1 heure, ce qui entraîne une Cmax plus basse (environ 50 %).

### Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la $C_{max}$ synoviale étant environ égale au tiers de la $C_{max}$ plasmatique.
Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

### Biotransformation

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

### Élimination

La demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures. Plus de 90% de la dose sont retrouvés dans l'urine sous forme de métabolites et de produits conjugués.

Moins de 1 % est excrété dans l'urine sous forme inchangée.

**Linéarité/non-linéarité**

La pharmacocinétique de l'ibuprofène libre est linéaire aux doses thérapeutiques. Cependant, la pharmacocinétique de l'ibuprofène totale n'est plus linéaire après administration orale de plus de 800 mg de l'ibuprofène. On attribue cette non-linéarité à la saturation de la liaison aux protéines plasmatiques.

**Populations particulières**

*Sujets âgés*

Aucun signe d'accumulation ni de rétention dans des compartiments spécifiques n'a été observé chez le sujet âgé. Une modification de la posologie ne se justifie donc pas (voir rubrique 4.2).

*Insuffisants rénaux*

Une insuffisance rénale légère à modérée ne semble pas prolonger la demi-vie d'élimination plasmatique. Les patients présentant une insuffisance rénale terminale ne doivent pas prendre d'ibuprofène, car il est probable que cela augmenterait le risque d'accumulation systémique (voir rubrique 4.3).

*Insuffisants hépatiques*

Il existe peu de preuves d'une perturbation de la pharmacocinétique plasmatique en cas d'insuffisance hépatique légère. Les patients présentant une maladie hépatique sévère ne doivent pas prendre d'ibuprofène, car il est probable que cela augmenterait le risque d'accumulation systémique (voir rubrique 4.3).

*Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de l'ibuprofène chez l'enfant âgé d'au moins 12 ans est comparable à celle observée chez l'adulte.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité par administration répétée chez l'animal ont mis en évidence des lésions et des ulcérations du tube digestif. Les études de génotoxicité in vitro et in vivo n'ont pas fourni de données cliniquement pertinentes relative à un potentiel mutagène de l'ibuprofène. Les études chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet cancérogène de l'ibuprofène.

L'ibuprofène inhibe l'ovulation chez le lapin et entraîne des troubles de l'implantation dans différentes espèces animales (lapin, rat, souris). Des études chez le rat et le lapin ont montré que l'ibuprofène traverse le placenta. Suite à l'administration chez le rat de doses toxiques pour la mère, une augmentation de l'incidence de malformations (communication interventriculaire) a été constatée pour leur progéniture.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Saccharose, arginine, bicarbonate de sodium, saccharine sodique, aspartam, arôme menthe (huile essentielle de peppermint, menthol, anéthol, vanilline, dextrines, gomme arabique, dioxyde de silice), arôme anis (huile essentielle d'anis, anéthol, huile essentielle de coriandre, huile essentielle de fenouil, huile essentielle d'orange, huile essentielle de citron, BHA, teinture de benjoin, gomme arabique, maltodextrines).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 12 sachets de 3 g (papier/aluminium/polyéthylène).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**ZAMBON FRANCE S.A.**
13, RUE RENE JACQUES
92138 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX

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

- 34009 352 510 5 3 : boîte de 12 sachets de 3 g (papier/aluminium/polyéthylène).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

## 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.