ANSM - Mis à jour le : 08/08/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène ..... 400,00 mg

Pour une capsule molle.

Excipients à effet notoire :

- Sorbitol (E420) 36,6 mg/capsule
- Ponceau 4R (E124) 0,79 mg/capsule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsule molle de gélatine de forme ovale, translucide, rouge, avec un logo « NUROFEN » imprimé en blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 40 kg (12 ans et plus) dans le traitement symptomatique de courte durée des douleurs légères à modérées, telles que maux de tête, règles douloureuses, douleurs dentaires, douleurs liées à l?état grippal et fièvre.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation à court terme seulement.

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 rubrique 4.4).

Réservé à l?adulte et à l?enfant et adolescent de plus de 40 kg (12 ans et plus).

La dose initiale est d?une capsule à 400 mg d?ibuprofène par prise avec un grand verre d?eau à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas ne pas dépasser 3 capsules par jour soit 1200 mg.

Adolescents

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

Adultes

Si le traitement doit être suivi pendant plus de 3 jours en cas de fièvre et 4 jours en cas de douleurs ou si les symptômes s?aggravent, il est conseillé au patient de consulter un médecin.

Si le produit est pris peu de temps après un repas, l?action de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle peut être retardée. Dans ce cas, ne prenez pas plus de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle que la dose recommandée dans la rubrique 4.2 (posologie) ou avant que l?intervalle d?administration correct ne se soit écoulé.

Groupes particuliers de patients

Personnes âgées

Aucune adaptation particulière de la dose n?est nécessaire. Étant donné le profil éventuel d?effets indésirables (voir rubrique 4.4), il est recommandé de surveiller, en particulier, avec attention les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Aucune réduction de dose n?est exigée chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale (pour les patients atteints d?insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)

Aucune réduction de dose n?est exigée chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction hépatique (pour les patients atteints d?anomalies fonctionnelles hépatiques sévères, voir rubrique 4.3).

Enfants et adolescents

Pour une utilisation chez les enfants et les adolescents, voir rubrique 4.3.

Mode d?administration

Voie orale. Les capsules ne doivent pas être mâchées.

Il est recommandé aux patients ayant une fragilité gastrique de prendre NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle pendant les repas.

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 (AAS) ou d?autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- 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 atteints d?insuffisance hépatique sévère, d?insuffisance rénale sévère ou d?insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) (voir également la rubrique 4.4).

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

- Patients souffrant de troubles 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).

- Adolescents pesant moins de 40 kg ou enfants âgés de moins de 12 ans.

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).
La prudence est recommandée chez les patients présentant certaines affections qui sont susceptibles de s?aggraver :

- lupus érythémateux disséminé et connectivite mixte, 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) ;

- hypertension et/ou insuffisance cardiaque (voir rubriques 4.3 et 4.8) ;

- 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;

- patients présentant des réactions allergiques à d'autres substances, car il existe également un risque accru de réactions allergiques avec l'utilisation de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle;

- chez les patients souffrant de rhume des foins, polype nasal ou de troubles respiratoires obstructifs chroniques car il existe un risque accru que des réactions allergiques se manifestent. Des crises d'asthme peuvent se déclencher chez ces patients (appelé asthme

analgésique). ?dème de Quincke ou urticaire.

Dissimulation des symptômes d?une infection sous-jacente

NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle 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 NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle 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.

Sécurité gastro-intestinale (GI)

L'association avec d'autres AINS, y compris des inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase-2, augmente le risque de réactions indésirables (voir rubrique 4.5) et doit être évitée.

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).

Saignements, ulcères et perforations gastro-intestinales (GI)

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.

Lorsqu'un saignement ou un ulcère gastro-intestinal survient chez les patients prenant de l'ibuprofène, le traitement doit être arrêté.

Le risque de saignement gastro-intestinal, d'ulcère ou de perforation augmente avec des doses d'AINS croissantes et 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 médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, notamment les sujets âgés, doivent 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'ulcère 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).

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. La prise de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle doit être arrêtée 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 NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle en cas de varicelle.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence est nécessaire (discussion avec le médecin ou le pharmacien) avant de commencer un traitement pour les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque car des cas de rétention hydrique, d'hypertension et d'?dème 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). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex, ≤ 1200 mg/jour) soient 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.

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 allergique après la prise/l'administration, le traitement avec NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle doit être arrêté. Le personnel spécialisé doit prendre les mesures médicales requises au vu des symptômes.

L?ibuprofène, la substance active de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle 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 NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle, un contrôle régulier du bilan hépatique et rénal et de la formule sanguine du patient sont nécessaires.

L'utilisation prolongée d'antalgique pour des maux de tête peut les aggraver. Si cette situation est suspectée ou se produit, un avis médical doit être obtenu et le traitement doit être arrêté. Le diagnostic de céphalées induites par un abus médicamenteux devra 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.

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). Ce risque peut s'accroître en cas de perte de sel et de déshydratation.

En cas de consommation concomitante 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.

Il a été démontré que les médicaments qui inhibent la synthèse de la cyclooxygénase/la prostaglandine peuvent nuire à la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Cet effet est réversible dès l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Il existe un risque d?insuffisance rénale chez l?adolescent déshydraté.

Ce médicament contient du sorbitol. Les patients souffrant d?une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque, le rouge ponceau 4R (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

Acide acétylsalicylique (faible dose)

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).

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

L'administration simultanée de plusieurs AINS peut augmenter le risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux dus à un effet synergique. L'utilisation d'ibuprofène en association avec d'autres AINS doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

Digoxine, phénytoïne et lithium

L'utilisation de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle en association avec des préparations de digoxine, phénytoïne ou de lithium peut augmenter la concentration sérique de ces médicaments. Un contrôle de la concentration sérique de lithium, de digoxine ou de phénytoïne n'est pas requis dans le cadre d'une utilisation correcte (au maximum : 4 jours).

Corticoïdes

Les corticoïdes, parce qu'ils peuvent augmenter le risque de réactions indésirables, notamment sur le tractus gastro-intestinal (ulcères ou saignements gastro-intestinaux) (voir rubrique 4.3).

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

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

Anticoagulants

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

Probénécide et sulfinpyrazone

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

Diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et autres médicaments antihypertenseurs. 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.

Diurétiques épargneurs de potassium

L'administration combinée de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle et de diurétiques épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie.

Méthotrexate

L'administration de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle 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.

Ciclosporine

Le risque d'effet néfaste pour les reins lié à la ciclosporine est accru par l'administration combinée de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cet effet ne peut également pas être exclu pour une association de ciclosporine et d'ibuprofène.

Tacrolimus

Le risque de néphrotoxicité est accru si les deux médicaments sont administrés en association.

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. Risque augmenté de toxicité hématologique lorsque des AINS sont pris avec la zidovudine.

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.

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.

Mifépristone

Les AINS ne doivent pas être pris 8 à 12 jours après la prise de mifépristone car ils peuvent réduire l?effet de la mifépristone.

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 (inhibiteurs 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 prise en considération lorsque les 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.

A partir de la 20^{éme} 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 pouvant 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 de 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 et/ou de la fièvre.

Fertilité

Il existe des preuves que les médicaments qui inhibent les cyclooxygénases / 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 (voir rubrique 4.4).

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

Les patients qui ressentent des étourdissements, une somnolence, des vertiges ou des troubles visuels lors de la prise d?ibuprofène doivent éviter de conduire ou d?utiliser des machines. La prise unique ou l?utilisation pendant une courte durée d?ibuprofène ne justifie pas l?adoption de précautions spéciales. Ceci s'applique plutôt à plus grande échelle en association avec l'alcool.

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 réactions indésirables les plus couramment observées touchent aux fonctions gastro-intestinales. 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. Plus particulièrement, le risque d'hémorragie gastro-intestinale dépend du dosage et de la durée de l'utilisation.

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

Les essais cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, notamment à forte dose (2400 mg quotidiens) peut être associée à une faible augmentation du risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde ou accidence vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Des réactions d?hypersensibilité ont été rapportées et qui consistent en :

- réactions allergiques non spécifiques et anaphylaxie ;
- réactivité de l?appareil respiratoire par exemple asthme, asthme aggravé, bronchospasme, dyspnée ;
- réactions cutanées diverses tels que le prurit, l?urticaire, l?angi?dème et plus rarement dermatoses bulleuses et exfoliatives (y compris les nécroses épidermiques et les érythèmes multiformes).

Le patient doit être informé de prévenir son médecin immédiatement et d?arrêter de prendre NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle s?il présente les symptômes décrits ci-dessus.

Notez que dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

- 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).

Infections et infestations

Très rare : 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 NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle, le patient devra consulter un médecin sans délai. Il conviendra alors de rechercher les éventuelles indications pour un traitement anti-infectieux/ antibiotique.

Les symptômes d'une méningite aseptique avec raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou troubles de la conscience ont été observés chez les patients sous ibuprofène. Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé ou connectivite mixte) semblent présenter des prédispositions.

Troubles sanguins et du système lymphatique

Très rare : troubles de l'hématopoïèse (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose). Les premiers signes peuvent être : de la fièvre, des maux de gorge, des plaies superficielles à l'intérieur de la bouche, des symptômes grippaux, une lassitude extrême, des saignements du nez et cutanés. Dans de tels cas, le patient doit être informé d?arrêter le traitement immédiatement, d?éviter toute automédication avec des antalgiques ou des antipyrétiques et de consulter un médecin.

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

Troubles du système immunitaire (hypersensibilité)

Peu fréquent : réactions allergiques avec urticaire et prurit, ainsi que des crises d'asthme (éventuellement accompagnées d'une chute de la tension artérielle).

Très rare : réactions d'hypersensibilité générales 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 et bronchospasme.

Troubles psychiatriques

Très rare : réactions psychotiques, dépression.

Troubles du système nerveux

Peu fréquent : troubles du système nerveux central tels que : maux de tête, étourdissements, insomnie, agitation, irritabilité ou fatigue.

Troubles oculaires

Peu fréquent : troubles visuels.

Troubles de l'audition

Rare : acouphènes, troubles de l?audition.

Troubles cardiaques

Très rare : palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

Troubles vasculaires

Très rare : hypertension artérielle, vascularite.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : des douleurs gastro-intestinales telles que dyspepsie, pyrosis, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation, légères pertes de sang gastro-intestinales susceptibles de causer une anémie dans des cas exceptionnels.

Peu fréquent : ulcères gastro-intestinaux, potentiellement accompagnés d?une hémorragie et d?une perforation. Stomatite ulcéreuse, poussée de colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4), gastrite.

Très rare : ?sophagite, pancréatite, formation d?une sténose intestinale à type de « diaphragme ». 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 apparaissent.

Troubles hépato-biliaires

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 : diverses éruptions cutanées

Très rare : réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse toxique épidermique (syndrome de Lyell), alopécie. Dans de rares cas, des infections cutanées sévères et des complications des tissus mous peuvent survenir au cours d'une varicelle (voir également « Infections et infestations »).

Inconnu : Réaction d?hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d?hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Réactions de photosensibilité.

Troubles rénaux et urinaires

Rare : lésions du tissu rénal (nécrose papillaire) et élévation des concentrations d'acide urique dans le sang peuvent rarement se produire. Elévation des concentrations d?urée dans le sang.

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. Les fonctions rénales devront donc être contrôlées régulièrement.

Investigations

Rare : diminution des taux d?hémoglobine.

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

Chez les adolescents et 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. Des acouphènes, des maux de tête et des saignements gastro-intestinaux sont possibles. En cas d?intoxication plus sévère, la toxicité se manifeste au niveau du système nerveux central par des étourdissements, de la somnolence, parfois une excitation, un trouble de l?orientation ou un coma. Le patient peut parfois développer des convulsions. En cas d?intoxication sévère, une acidose métabolique peut apparaître et l?INR/temps de prothrombine peut être prolongé probablement en raison d?une interférence avec les facteurs de coagulation. Une insuffisance rénale aigue, et une lésion hépatique peuvent survenir. Une exacerbation de l?asthme est possible chez les asthmatiques.

Prise en charge en cas de surdosage

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. 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. Il n?existe aucun antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle 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 induite par l'ADP et le collagène.

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 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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L?ibuprofène par voie orale est partiellement absorbé par l?estomac et complètement absorbé par l?intestin grêle.

Après métabolisation hépatique (hydroxylation, carboxylation, conjugaison), les métabolites pharmacologiquement inactifs sont complètement éliminés majoritairement par voie rénale (90 %) mais aussi par voie biliaire. La demi-vie d?élimination chez les individus sains et les

personnes atteintes de maladies hépatiques ou rénales est de 1,8 à 3,5 heures. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d?environ 99 %.

La concentration plasmatique maximale après administration orale d?une forme pharmaceutique à libération normale (comprimé) est atteinte au bout d?une à 2 heures. L?ibuprofène est rapidement absorbé par le tube digestif après administration par voie orale. Dans une étude de pharmacocinétique (R07-1009), le pic moyen de la concentration plasmatique (T_{max} moyen) après un repas pour une forme conventionnelle d?ibuprofène acide en comprimé (NUROFEN comprimé) était de 90 minutes comparé à 40 minutes pour NUROFENCAPS (capsule molle). L?ibuprofène est détecté dans le plasma après plus de 8 heures suivant la prise de NUROFENCAPS 400 mg, capsule molle.

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).

Au cours d?études animales il a été constaté que l?utilisation d?AINS, connus pour leur action inhibitrice de la synthèse de prostaglandines, peut augmenter l?incidence de dystocie et de parturition retardée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu : Macrogol 600, hydroxyde de potassium, eau purifiée.

Enveloppe de la capsule : gélatine, sorbitol liquide (E420), rouge ponceau - 4R (E124)

Encre d?impression de l?enveloppe de la capsule : dioxyde de titane (E171), propylène glycol, hypromellose (E464).

Adjuvant de fabrication : triglycérides (à chaîne moyenne), lécithine (E322)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l?emballage extérieur d'origine, à l?abri de l?humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules sont contenues dans des plaquettes thermoformées constituées d'une barquette opaque de couleur blanche (PVC/PVDC/Aluminium). Les plaquettes thermoformées sont placées dans une boîte en carton.

Boîtes de 2, 4, 6, 8, 10, 12 capsules molles.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

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

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

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE
38 RUE VICTOR BASCH
91300 MASSY
FRANCE

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

- 34009 221 334 9 2 : 2 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/ Aluminium)
- 34009 221 335 5 3 : 4 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/ Aluminium)
- 34009 221 336 1 4 : 6 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/ Aluminium)
- 34009 221 337 8 2 : 8 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/ Aluminium)
- 34009 221 338 4 3 : 10 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/ Aluminium)
- 34009 221 339 0 4 : 12 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/ Aluminium)

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.