

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pedifen® Suspension pédiatrique

*Ibuprofène*

**1.1 Dosage** 100 mg/5ml (20 mg/ml)

**1.2 Forme pharmaceutique** suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de suspension pédiatrique contiennent 100 mg d'ibuprofène.

Excipient(s) à effet notoire :

Parahydroxybenzoate de méthyle, 5mg/5ml

Parahydroxybenzoate de propyle 2,5 mg/5ml

Benzoate de sodium 12,5 mg/5ml

Saccharose, 3,3 g/5ml

Sorbitol liquide 500 mg/5ml

Jaune orangé 0,5 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Suspension buvable

Une suspension homogène orange, d'une bonne consistance (sirop) et aromatisée à l'orange.

Bouteille de 100 ml.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Pedifen® suspension pédiatrique est destiné aux enfants

Traitement symptomatique à court terme en cas de :

- Douleur d'intensité légère à modérée,
- Fièvre.

Traitement des symptômes analgésiques et anti-inflammatoires d'arthrite juvénile.

### 4.2 Posologie et mode administration

#### Posologie –population pédiatrique à partir de 6 mois

- La dose de Pedifen suspension pédiatrique dépend de l'âge ou du poids corporel.
- La posologie optimale se situe entre 7 à 10 mg/kg, 3 à 4 fois par jour, correspondant à une dose journalière de 20-30 mg/kg.
- Il est conseillé, pour le traitement de la douleur et de la fièvre, de ne pas dépasser une dose journalière totale de 30 mg/kg/jour.

Âge	Poids	Dose unitaire	Posologie
6 – 8 mois	5 – 6 kg	2,5 ml ou 5 ml	1 à 3 fois par jour  1 fois par jour
9 – 12 mois	7 – 9 kg	2,5 ml ou 5 ml	1 à 4 fois par jour  1 à 2 fois par jour
1 – 3 ans	10 – 15 kg	5 ml	1 à 3 fois par jour
4 – 6 ans	16 – 20 kg	7,5 ml	1 à 2 fois par jour
7 - 9 ans	21 – 29 kg	10 ml	1 à 3 fois par jour
10 – 12 ans	30 – 43 kg	10 ml	1 à 4 fois par jour

- Dans le cas de la prise de la dose unitaire maximale, il faut attendre au moins 6 heures avant l'administration de la dose suivante.
- Chez l'enfant à partir de 6 mois, si les symptômes persistent après 3 jours de traitement ou s'ils s'aggravent, il convient de consulter un médecin.

### **Mode d'administration**

- Le flacon doit être secoué avant emploi.
- Pour utilisation par voie orale.
- L'efficacité optimale de Pedifen Suspension pédiatrique est atteinte lorsque le produit est pris soit à jeun, soit avant les repas.
- Chez les patients sensibles de l'estomac, il est toutefois conseillé de prendre Pedifen Suspension pédiatrique au cours d'un repas.
- 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

### **Populations particulières de patients**

#### *Insuffisance rénale*

Aucune réduction de dose n'est requise chez les patients atteints d'une altération rénale légère à modérée. Suspension pédiatrique est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune réduction de dose n'est requise chez les patients atteints d'une altération hépatique légère à modérée. Pedifen Suspension pédiatrique est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique sévère.

#### *Enfants*

Les enfants âgés moins de 6 mois ou d'un poids corporel inférieur à 5 kg ne peuvent pas recevoir Pedifen Suspension pédiatrique car on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour étayer l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.

### 4.3 Contre-indications

Pedifen Suspension pédiatrique est contre-indiqué chez des patients :

- présentant une hypersensibilité à l'ibuprofène, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.;
- avec des antécédents de bronchospasme, d'asthme, d'angio-œdème, de gonflement des muqueuses nasales ou de réaction cutanée (par exemple urticaire) après la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- présentant des troubles inexplicables de l'hématopoïèse;
- présentant une forme active ou des antécédents d'ulcère/ de saignements gastro-duodénaux récurrents (au moins deux épisodes distincts d'ulcération prouvée ou de saignements);
- présentant des antécédents de saignements ou de perforation du tractus gastro-intestinal en rapport avec un traitement antérieur par des AINS;
- présentant des saignements cérébrovasculaires ou d'autres saignements actifs;
- souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale grave;
- atteints d'une insuffisance cardiaque sévère (NHYA Classe IV);
- au cours des trois derniers mois de la grossesse;
- déshydratation intense (due à des vomissements, des diarrhées ou une consommation insuffisante de liquide).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les A.I.N.S. peuvent masquer certains symptômes de maladies infectieuses et dès lors en retarder leur diagnostic.

#### Sécurité gastro-intestinale

- Les patients âgés sont plus souvent sujet d'effets indésirables des AINS, et particulièrement d'hémorragies et de perforations gastro-intestinales, qui peuvent leur être fatales.
- Il convient d'éviter l'utilisation de Pedifen Suspension pédiatrique concomitamment à d'autres AINS, en ce compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2.

- Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum en utilisant la dose minimale efficace pendant le temps le plus court nécessaire pour maîtriser les symptômes.

### **Hémorragie, ulcération et perforation gastro-intestinale**

- Des cas d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation G-I pouvant être fatals ont été rapportés avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement, avec ou sans symptômes prémonitoires ou antécédents d'événements G-I graves.
- Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation G-I est plus élevé avec des doses croissantes d'AINS, chez des patients ayant des antécédents d'ulcère - surtout si associé à des complications de type hémorragie ou perforation - et chez les sujets âgés. Chez ces patients, on instaurera le traitement à la dose la plus faible disponible. Un traitement combiné par des agents protecteurs (par ex. du misoprostol ou des inhibiteurs de la pompe à protons) devra être envisagé chez ces patients, de même que chez des patients requérant une faible dose concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque G-I.
- Les patients ayant des antécédents de toxicité G-I, surtout s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (surtout des saignements G-I) en particulier dans les premiers stades du traitement.
- La prudence doit être recommandée chez les patients recevant des médications concomitantes pouvant augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique.
- Quand une hémorragie ou une ulcération G-I survient chez des patients recevant Pedifen Suspension pédiatrique, le traitement doit être arrêté.
- Les AINS doivent être donnés avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladies G-I (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car ils pourraient entraîner une exacerbation de ces maladies.

**Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires.**

- Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple). Dans l'ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex.,  $\leq 1200$  mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.
- Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-III), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral 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 œuvre 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.

**Réactions cutanées**

- Des réactions cutanées sévères, dont certaines peuvent s'avérer fatales, notamment une dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique/syndrome de Lyell, ont été rapportées très rarement en association avec l'utilisation d'AINS. Le risque que des patients développent ce type de réaction semble le plus élevé au début du traitement : dans la majorité des cas, la réaction se déclenche alors dans le premier mois de traitement. Pedifen Suspension pédiatrique doit être arrêté dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- Exceptionnellement, la varicelle peut être à l'origine de complications infectieuses sévères au niveau de la peau et des tissus mous. À l'heure actuelle, il est impossible d'exclure que les AINS contribuent à aggraver ces infections. Il est dès lors conseillé d'éviter la prise d'ibuprofène en cas de varicelle.

**Autres remarques**

Il convient de se montrer particulièrement prudent chez les patients qui présentent l'un des problèmes suivants :

- trouble congénital du métabolisme des porphyrines (p. ex. porphyrie intermittente aiguë),
- lupus érythémateux systémique et troubles mixtes du tissu conjonctif,
- symptômes gastro-intestinaux, colite ulcéreuse ou maladie de Crohn,
- hypertension, œdème,
- insuffisance cardiaque,
- altération de la fonction rénale,
- déshydratation,
- troubles hépatiques,
- immédiatement après une intervention chirurgicale importante,
- fièvre, polypes nasaux, gonflement chronique de la muqueuse nasale ou troubles obstructifs chroniques des voies respiratoires, , manifestée sous la forme de crise d'asthme (connu sous le nom d'asthme analgésique), d'un œdème de Quincke ou d'urticaire;
- allergies à d'autres substances parce que ces patients présentent également un risque plus élevé sous traitement d'ibuprofène de réactions d'hypersensibilité.

Des réactions d'hypersensibilité aiguë (par exemple un choc anaphylactique) s'observent très rarement. Aux premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité l'administration d'ibuprofène doit être immédiatement arrêtée. Les mesures requises sur le plan médical, en fonction des symptômes, devront être instaurées par du personnel spécialisés.

L'ibuprofène peut inhiber temporairement la fonction plaquettaire (agrégation thrombocytaire). Par conséquent, les patients souffrant de troubles de la coagulation doivent être surveillés attentivement.

La consommation prolongée de tout type d'analgésiques destinés à apaiser des céphalées est susceptible d'en renforcer l'intensité. Dans ce cas, il est recommandé de consulter un médecin et d'arrêter le traitement.

Un diagnostic de céphalée par surconsommation de médicament est à envisager chez les patients souffrant fréquemment, voire quotidiennement de maux de tête malgré (ou à cause de) une prise régulière de médicaments destinés à les apaiser. L'ingestion répétitive habituelle d'analgésiques en général, mais surtout l'association de plusieurs analgésiques peut entraîner des lésions permanentes aux reins avec risque d'insuffisance rénale (néphropathie des analgésiques).

La consommation d'alcool pendant un traitement par ibuprofène peut aggraver les effets indésirables, notamment ceux affectant le transit gastro-intestinal ou le système nerveux central.

#### **Population pédiatrique**

L'ibuprofène peut provoquer une insuffisance rénale chez les enfants déshydratés, en particulier en cas de fièvre. Il est important d'hydrater suffisamment les enfants sous traitement par Pedifen.

#### **Précautions- excipients**

Pedifen suspension pédiatrique contient les excipients qui peuvent provoquer des réactions allergiques : Jaune orangé S (E110) , Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et Parahydroxybenzoate de propyle (E215).

Benzoate de sodium (E211) qui peut accroître le risque d'ictère chez les nouveau-nés.

Pedifen suspension pédiatrique contient saccharose et sorbitol.

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

L'administration concomitante de plusieurs AINS, y compris les salicylates, peut augmenter le risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux en raison d'un effet



synergique. L'utilisation simultanée d'ibuprofène avec d'autres AINS doit par conséquent être évitée.

### **Acide acétylsalicylique**

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.

### **Glucocorticoïdes**

Risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale.

### **Diurétiques, inhibiteurs de l'ACE et antagonistes de l'angiotensine II**

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertensifs. Chez certains patients dont la fonction rénale est compromise (par ex. des patients déshydratés ou des sujets âgés dont la fonction rénale est altérée), la co-administration d'un inhibiteur de l'ACE ou d'antagonistes de l'angiotensine II et d'agents inhibant la cyclooxygénase peut entraîner une aggravation de la détérioration de la fonction rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë, laquelle est généralement réversible. Par conséquent, une association avec ces médicaments exige de la prudence, surtout chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et l'on envisagera un contrôle de la fonction rénale après l'instauration d'un traitement concomitant. Par la suite, ces contrôles seront répétés périodiquement. L'administration concomitante d'ibuprofène et de diurétiques à épargne potassique peut conduire à une hyperkaliémie.

**Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale.

**Anticoagulants**

Les AINS peuvent renforcer l'effet d'anticoagulants tels que la warfarine.

**Digoxine, phénytoïne, lithium**

L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec des médicaments contenant de la digoxine, de la phénytoïne ou du lithium peut augmenter les taux sériques de ces médicaments. Une vérification des concentrations sériques du lithium, de la digoxine et de phénytoïne n'est pas requise obligatoirement en cas d'usage conforme aux recommandations (sur 4 jours au maximum).

**Méthotrexate**

La prise d'ibuprofène dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de méthotrexate peut entraîner une élévation des taux de méthotrexate associée à une augmentation de ses effets toxiques.

**Ciclosporine**

Le risque de détérioration rénale induite par la ciclosporine est augmenté lors de l'administration concomitante de certains AINS. Cet effet ne peut pas non plus être exclu dans le cas d'une association avec l'ibuprofène.

**Sulfonylurées**

Les recherches cliniques ont indiqué des interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulfonylurées). Bien qu'aucune interaction entre l'ibuprofène et les sulfonylurées n'ait été décrite à ce jour, il est recommandé, en cas de prise concomitante, de contrôler la glycémie du patient à titre de précaution.

**Tacrolimus**

Le risque de néphrotoxicité est augmenté si les deux médicaments sont administrés concomitamment.

**Zidovudine**

Certaines données existent indiquant un risque accru d'hémarthrose et d'hématomes chez les patients hémophiles séropositifs pour le VIH qui prennent simultanément de la zidovudine et de l'ibuprofène.

**Probénécid et sulfinpyrazone**

Les médicaments contenant du probénécid ou de la sulfinpyrazone peuvent ralentir l'excrétion de l'ibuprofène.

**Antibiotiques quinolones**

Les études chez l'animal indiquent que les AINS sont susceptibles d'augmenter le risque de convulsions associées aux antibiotiques quinolones. Les patients sous AINS et quinolones peuvent présenter un risque plus élevé de convulsions.

**Inhibiteurs du CYP2C9**

L'administration concomitante d'ibuprofène et d'inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrats du CYP2C9). Une étude réalisée avec le voriconazole et le fluconazole a montré une exposition au S(+)-ibuprofène accrue d'env. 80 à 100 %. En cas de prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C9, il convient d'envisager une réduction de la dose d'ibuprofène, notamment s'il s'agit de voriconazole ou de fluconazole à forte posologie.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement****Fertilité**

Il existe certaines données probantes indiquant que les substances qui inhibent la cyclooxygénase ou la synthèse des prostaglandines peuvent provoquer une altération de la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Cet effet est réversible lors de l'arrêt du traitement.

**Grossesse**

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter défavorablement la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Des données provenant

d'études épidémiologiques semblent indiquer un risque augmenté de fausse couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins d'1 % à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait plus fréquemment une perte embryonnaire avant et après la nidation et une létalité embryon-fœtale. En outre, des incidences accrues de malformations diverses, notamment cardiovasculaires, ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase de l'organogenèse.

L'ibuprofène ne doit pas être administré à une femme enceinte au cours du **premier et du deuxième trimestre** de la grossesse, à moins que cela ne soit jugé clairement indispensable. Si de l'ibuprofène est utilisé par une femme essayant de concevoir, ou pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être maintenue la plus basse possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au cours du **troisième trimestre** de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus aux risques suivants:

- toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- dysfonction rénale, pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligohydroamniose.

En **fin de grossesse**, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et l'enfant à :

- une prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant se manifester même à des doses très faibles ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail.

En conséquence, **l'ibuprofène est contre-indiqué pendant le troisième trimestre** de la grossesse.

### **Allaitement**

De faibles quantités d'ibuprofène et de ses produits cataboliques sont excrétées dans le lait maternel. Étant donné qu'aucun effet nocif pour le nourrisson n'a été rapporté à ce jour, l'allaitement ne doit pas nécessairement être interrompu en cas de prise de courte durée de la dose recommandée pour une douleur d'intensité faible à modérée ou pour de la fièvre.

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

Aucune altération n'est à attendre après une ingestion à court terme de Pedifen Suspension pédiatrique, aux doses recommandées. En cas de consommation de doses plus élevées de Pedifen Suspension pédiatrique, des effets indésirables peuvent survenir au niveau du système nerveux central, notamment une fatigue et une somnolence, diminuant, dans certains cas isolés, l'aptitude à réagir, à prendre part activement au trafic routier et à utiliser des machines. C'est particulièrement le cas lors d'une prise concomitante d'alcool.

### **4.8 Effets indésirables**

La liste des effets indésirables suivants reprend tous ceux dont on sait qu'ils sont associés au traitement par ibuprofène, y compris ceux que connaissent les patients rhumatisants soumis à un traitement à haute dose et à long terme. A l'exception de très rares notifications, les données de fréquence, concernent l'administration à court terme de doses quotidiennes maximales de 1200 mg d'ibuprofène en ce qui concerne les présentations orales et de 1800 mg pour les suppositoires.

La fréquence des effets indésirables est qualifiée comme suit :

- 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)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

En cas d'apparition des réactions médicamenteuses indésirables suivantes, il faut tenir compte de leur caractère principalement dose-dépendant, ainsi que de leur variabilité interindividuelle.

Les réactions indésirables observées le plus fréquemment sont de nature gastro-intestinale. Elles consistent en ulcères gastroduodénaux, en perforations, en hémorragies G-I, parfois fatales, surtout chez les sujets âgés. D'autres symptômes tels que nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématomène, stomatite ulcéreuse et exacerbation d'une colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés après l'administration du médicament. Une gastrite a été signalée moins fréquemment. C'est particulièrement le risque d'hémorragie gastro-intestinale qui dépend de la dose et de la durée d'utilisation.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont également été rapportés en association avec le traitement aux 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)

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Troubles hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose). Les premiers signes sont : fièvre, maux de gorge, ulcères superficiels dans la bouche, symptômes pseudo-grippaux, grave épuisement, saignements de nez et de peau et formation d'ecchymoses.

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par <sup>(1)</sup> ;
	Peu fréquent	Urticaire et prurit
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité sévère. Les symptômes peuvent être: œdème du visage, de la langue et du larynx, dyspnée, tachycardie, hypotension (anaphylaxie, angioœdème ou choc sévère).
	Fréquence indéterminée	Réactivité des voies respiratoires se traduisant par de l'asthme, un bronchospasme ou une dyspnée.
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
	Très rare	Méningite aseptique <sup>(2)</sup>
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque et œdèmes
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Douleurs abdominales, nausées et dyspepsie
	Rare	Diarrhée, flatulences, constipation, vomissements
	Très rare	Ulcération, perforation ou hémorragie gastro-intestinale, méléna, hématuries (parfois fatal, surtout chez les personnes âgées). Stomatite ulcéreuse, gastrite.
	Fréquence indéterminée	Exacerbation de colite et maladie de Crohn.
Affections hépatobiliaires	Très rare	Dysfonction hépatique

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Diverses éruptions cutanées
	Très rare	Des formes sévères de réactions cutanées, telles que réactions bulleuses, y compris syndrome de StevensJohnson, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique,
	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité)
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Formation d'œdèmes, en particulier chez les patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle pouvant s'accompagner d'insuffisance rénale aiguë
	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale
Investigations	Très rare	Diminution des taux d'hémoglobine.

### Description de certains effets indésirables

- (1) Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées après un traitement par ibuprofène. Elles peuvent se manifester par (a) une réaction allergique non spécifique et une anaphylaxie, (b) une activité des voies respiratoires incluant asthme, exacerbation de l'asthme, bronchospasme ou dyspnée ou (c) un groupe de troubles cutanés, y compris différents types d'éruptions cutanées, prurit, urticaire, purpura, angioœdème et, plus rarement, dermatoses exfoliatives et bulleuses (y compris syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).
- (2) Le mécanisme pathogène de la méningite aseptique induite par les médicaments n'est pas totalement élucidé. Toutefois, les données disponibles sur la méningite aseptique liée aux AINS suggèrent une réaction immunitaire (en lien avec une relation temporelle avec la prise du médicament, et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament). A noter: pendant un traitement par ibuprofène, on a observé quelques cas isolés de symptômes de méningite aseptique (tels que raideur de nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation), chez des patients ayant des maladies auto-immunes préexistantes (tels que lupus érythémateux disséminé, connectivite mixte).



## 4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage peuvent se manifester comme des effets sur le système nerveux central, tels que céphalées, étourdissements, somnolence et perte de conscience (ainsi que convulsions myocloniques chez les enfants), mais aussi douleur abdominale, nausées et vomissements. En outre, une hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent se développer. On ne dispose pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, dérivés de l'acide propionique.

Code ATC : M01AE01.

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien qui agit en inhibant la synthèse des prostaglandines, comme cela a été prouvé dans les modèles d'inflammation conventionnels chez des animaux de laboratoire. Chez l'être humain, l'ibuprofène réduit la douleur, le gonflement et la fièvre provoqués par l'inflammation. L'ibuprofène inhibe en outre l'agrégation des plaquettes induite par l'ADP ou 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.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après une administration orale, une partie de l'ibuprofène est absorbée dans l'estomac et le reste dans l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration orale.

### Métabolisation et élimination

Après sa métabolisation par le foie (hydroxylation, carboxylation), tous les métabolites pharmacologiquement inactifs sont excrétés principalement par les reins (90 %) mais aussi par la bile. La demi-vie d'élimination chez des sujets sains comme chez des insuffisants hépatiques ou rénaux est de 1,8 à 3,5 heures et la liaison aux protéines plasmatiques est de 99% environ.

### Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec ce produit chez les enfants. Des données de la littérature confirment cependant que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'ibuprofène sont comparables chez les enfants et chez les adultes.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

### Toxicité chronique

La toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène dans les études animales s'est manifestée sous la forme de lésions et d'ulcères dans le tractus gastro-intestinal.

### Potentiel mutagène et tumorigène

Les études in vitro et in vivo n'ont produit aucune donnée cliniquement pertinente indiquant un effet mutagène de l'ibuprofène. De même, des études sur le potentiel tumorigène chez le rat et la souris n'ont révélé aucun effet carcinogène de l'ibuprofène.

### Toxicité pour la reproduction

L'ibuprofène a entraîné une inhibition de l'ovulation chez le lapin et une nidation altérée chez diverses espèces animales (lapin, rat, souris). Des études expérimentales chez le rat et le lapin ont montré que l'ibuprofène traverse le placenta. À la suite de

l'administration de doses toxiques pour la mère chez des rats, une incidence accrue de malformations (anomalies interventriculaires) a été observée dans leur descendance.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

- Parahydroxybenzoate de méthyle
- Parahydroxybenzoate de propyle
- Saccharose
- Acide citrique monohydraté
- Benzoate de sodium
- Agar
- Glycérol
- Sorbitol liquide
- Kaolin léger stérilisé
- Polysorbate 80
- Jaune orange S (E110)
- Saveur d'orange
- Eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Stabilité et conditions de conservation**

Durée de conservation : 3 ans.

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur**

- Pedifen Suspension pédiatrique se présente sous forme de suspension sirupeuse homogène orange, dont chaque 5 ml contient 100 mg d'Ibuprofène.
- Le produit est conditionné dans une bouteille ambrée en verre contenant 100 ml de suspension, fermée avec un bouchon à vis blanc en plastique (couche intérieure en LDPE), dans une boîte en carton. Un dispositif de dosage en plastique est inclus dans l'emballage.

**6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

**7. INSCRIPTION À UNE LISTE ES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

Sans objet

**8. FABRICANT**

ATABAY KİMYA SAN. ve TİC. A.Ş.

Dilovası Organize Sanayi Bölgesi , 4. Kısım Sakarya Caddesi No:28, Gebze/KOCAELİ  
Turquie

**9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

**10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

Juillet 2020