

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### NOVAFEN 400 mg comprimé pelliculé

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**NOVAFEN 400 mg, comprimé pelliculé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène ..... 400 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

Excipients

Amidon de maïs

Amidon de maïs prégélatinisé

Acide stéarique

Talc

Silice colloïdale anhydre

Carboxyméthylamidon type c

Pellicullage :

Hypromellose 3 Cp

Macrogol 6000

Dioxyde de titane

Emulsion de siméthicone SE4

#### Ingrédients

Quantités  
(mg/comprimé)

<b>Ibuprofène grade 70.....</b>	400.000
<b>Amidon de maïs.....</b>	125.750
<b>Amidon de maïs prégélatinisé.....</b>	37.250
<b>Acide stéarique .....</b>	8,000
<b>Talc</b>	8,000
<b>Silice colloïdale anhydre</b>	3,000
<b>Carboxyméthylamidon type</b>	18.000
<b>Hypromellose 3Cp.....</b>	11.500
<b>Macrogol 6000.....</b>	2.200
<b>Talc...</b>	6,370
<b>Dioxyde de titane.....</b>	4,840
<b>Emulsion de siméthicone SE 4.....</b>	0.090

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc, oblong, biconvexe et pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatiques des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- **Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.**
- Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou).
- Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondyl- arthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, et de certaines arthroses invalidantes et douloureuses;
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : rhumatismes abarticulaires (tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites), arthroses, arthrites microcristallines, lombalgies, radiculalgies, affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ;

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau.

#### **Posologie**

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 ;  
RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).

#### **Dysménorrhées:**

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours.

#### **Crise de migraine:**

**1 comprimé à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine**

#### **Affections douloureuses et/ou états fébriles:**

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

### Douleurs dans l'arthrose (hanche, genou)

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

### **Fréquence et moment d'administration**

Les comprimés sont à prendre de préférence au cours des repas.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

### **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

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus)
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine,
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- Insuffisance hépatocellulaire sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé.

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

L'utilisation concomitante de NOVAFEN 400 mg 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 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" 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'aspirine 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'aspirine ou à un AINS

### **Sujet âgé**

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales.

### **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, 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 faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal.

-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'aspirine.

-En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant NOVAFEN 400 mg, 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 (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie.

### **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'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène ( $\geq 1200$  mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

### **Réactions cutanées**

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS.

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. NOVAFEN 400 mg devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

### **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
- 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'œdèmes, 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

### **Hyperkaliémie:**

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants.

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

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

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.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

## **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 hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes 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 mis en œuvre 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 favorisant 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:

### ***Associations déconseillées***

#### **+ Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée et les autres salicylés)**

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour) et les doses antalgiques ( $\geq 500$  mg par prise et ou  $< 3$  g par jour).

#### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale. Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine.

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

#### **+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives ou chez le sujet âgé)**

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

#### **+ 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 hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

#### **+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min))**

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

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

#### **+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

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

Augmentation de la toxicité 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.

### ***Associations à prendre en compte***

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

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

#### **+ Glucocorticoïdes administrés par voie orale (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

#### **+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale.

#### **+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires (doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

#### **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

#### **+ Ciclosporine, tacrolimus**



Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.  
Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

###### Aspect malformatif: 1<sup>er</sup> trimestre

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

###### Aspect fœtotoxique et néonatal: 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre expose à:

-Une atteinte fonctionnelle rénale:

-*In utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.

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

-Un risque d'atteinte cardiopulmonaire:

Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

-Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence:

-Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation NOVAFEN 400 mg, comprimé enrobé ne doit être envisagée que si nécessaire.

-Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

-Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée.

Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

### **Allaitement**

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

### **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.

### **4.8. Effets indésirables**

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral)

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.

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melæna, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

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

### **Effets gastro-intestinaux**

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit,

ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

### **Réactions d'hypersensibilité**

-Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.

-Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien.

- Générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique.

### **Effets cutanés**

Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

### **Effets sur le système nerveux central**

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

### **Autres**

-Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,

-Oligurie, insuffisance rénale,

-La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

### **Quelques modifications biologiques ont pu être observées**

-Hépatiques: rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

-Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

## **4.9. Surdosage**

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.

Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.

Traitement symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

## **AUTRE ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE, Code ATC:N02B**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. 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.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

#### **Absorption**

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose ( $C_{max}$   $17 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  pour un comprimé de 200 mg et  $30,3 \pm 4,7$   $\mu\text{g/ml}$  pour un comprimé de 400 mg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

#### **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 %.

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.

#### **Métabolisme**

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

#### **Excrétion**

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugés.

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

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.2. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**Les laboratoires ADWYA**

**Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie**

**Tel : (+216) 71 778 555/ Fax : (+216) 71 778 500 / e-mail : [adwya@adwya.com.tn](mailto:adwya@adwya.com.tn)**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

Tableau C

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### NOVAFEN 600 mg comprimé pelliculé

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT NOVAFEN® 600mg  
Comprimé pelliculé

DENOMINATION DU MEDICAMENT NOVAFEN® 600mg comprimé pelliculé.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ibuprofène 600 mg par comprimé Pelliculé. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé rond pelliculé 4.

DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Elles sont limitées,

chez l'adulte (plus de 15 ans) : - au traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondyl- arthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, et de certaines arthroses invalidantes et douloureuses; - au traitement

symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : rhumatismes abarticulaires (tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites), arthroses, arthrites microcristallines, lombalgies, radiculalgies, affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ; - aux dysménorrhées après recherche étiologique ; - au traitement symptomatique

des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Posologie et mode d'administration Mode d'administration Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau.

Posologie : Traitement d'attaque: 1 comprimé à 600 mg, 4 fois par jour, soit 2400 mg par jour. Traitement d'entretien : 1 comprimé à 600 mg, 2 à 3 fois

par jour, soit 1200 à 1800 mg par jour. Fréquence d'administration : Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas. Contre-

indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

· à partir du 6ème mois de la grossesse · antécédent d'allergie ou d'asthme

déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles

qu'autres AINS, aspirine, · ulcère gastro-duodéal en évolution, ·

insuffisance hépatocellulaire sévère, · insuffisance rénale sévère, · lupus

érythémateux disséminé, · enfant de moins de 15 ans. Ce médicament est

généralement déconseillé en association avec : · les anticoagulants oraux, ·

d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), · l'héparine (voie

parentérale), · le lithium, · le méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à

15 mg/semaine), · la ticlopidine. Mises en garde spéciales et précautions

d'emploi Mises en garde spéciales Les patients présentant un asthme associé

à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polyposé

nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine

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. Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations

peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans

qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le

risque relatif augmente chez le sujet fragile, de faible poids corporel, le

malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire  
En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement. Précautions d'emploi L'ibuprofène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés. Sujet âgé : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, hernie hiatale, hémorragies digestives...). En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés. En cas de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

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

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, 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), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association de médicaments suscités. L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

#### Grossesse et allaitement

**Grossesse** Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. Au cours du troisième trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :  
· le fœtus à :  
o une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),  
o un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios,  
· la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement. En conséquence, la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6ème mois.

**Allaitement** Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

#### Effets indésirables

- Effets gastro-intestinaux : ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.
- Réactions d'hypersensibilité dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème,

aggravation d'urticaire chronique. Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3). o générale: œdème de Quincke. · Effets sur le système nerveux central : l'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. · Autres : o quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés, o oligurie, insuffisance rénale, o la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivité. · Quelques modifications biologiques ont pu être observées, hépatiques : augmentation transitoire des transaminases, o hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique. Propriétés pharmacodynamiques ANTI INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN (M : Muscle et squelette) L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryle 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. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques. Durée de conservation 2 ans.



## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### NOVAFEN 20 mg/ml suspension buvable

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**NOVAFEN ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène.....20,00 mg

Pour 1 ml de suspension buvable.

1 graduation de 1 kg correspond à 0,375 ml de suspension buvable et contient 7,5 mg d'ibuprofène.

##### *Les excipients*

Polysorbate 60

Carmellose sodique

Cellulose dispersible RC591

Saccharine sodique

Arôme framboise

Colorant rouge cerise

Sorbitol non cristallisable

Acide citrique monohydraté

Benzoate de sodium

##### **Ingrédients**

Quantités  
(g/comprimé)

<b>Ibuprofène .....</b>	2,000
<b>Cellulose dispersible RC 591</b>	1,500
<b>Carboxyméthylcellulose sodique</b>	0,300
<b>Sorbitol non cristallisable</b>	30.000
<b>Polysorbate 60.....</b>	0.050
<b>Acide citrique monohydraté</b>	0,300
<b>Benzoate de sodium</b>	0,250
<b>Arôme de framboise</b>	0,130
<b>Saccharine sodique</b>	0,100
<b>Colorant rouge cerise</b>	0.005

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles.
- Traitement symptomatique de l'arthrite chronique juvénile.

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### **Posologie et mode d'administration**

Réservé au nourrisson et à l'enfant, de 3 mois à 12 ans (soit environ 40 kg).

Voie orale.

Bien agiter le flacon avant l'emploi.

Faire boire de l'eau après absorption de la solution.

#### **Posologie**

La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises sans dépasser 30 mg/kg/jour.

Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 7,5 mg/kg par prise.

La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.

Pour chaque prise:

-Jusqu'à 25 kg: remplir la seringue jusqu'à la graduation indiquant le poids de l'enfant.

-Entre 25 kg et 40 Kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à la graduation 25 kg, puis une deuxième fois jusqu'à atteindre un total égal au poids de l'enfant (exemple pour un enfant de 30 kg: remplir une première fois la seringue jusqu'à graduation 25 kg puis une deuxième fois jusqu'à 5 kg);

-Au-delà de 40 kg (soit environ 12 ans): il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

#### **Fréquence d'administration:**

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

-Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus)

-Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine,

- Antécédents d'allergie à l'un des excipients,
- Ulcère gastro-duodéal en évolution,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- Lupus érythémateux disséminé.

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

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'aspirine 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'aspirine ou aux AINS).

Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

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 NOVAFEN ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon en cas de varicelle.

Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

En raison de la présence de saccharose et de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, hernie hiatale, hémorragies digestives...);

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés.

En cas de troubles de la vue quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

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

En cas de diabète ou de régime hypoglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (0,5 g par ml).

#### **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 hyperkaliémisants, 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), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

##### · Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

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

#### ***Associations déconseillées***

##### **+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)**

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

#### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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

#### **+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé**

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

#### **+ 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 15 mg/semaine**

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

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

#### **+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

#### **+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité 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.

### ***Associations à prendre en compte***

#### **+ Autres anti -agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques**

Augmentation du risque hémorragique.

**+ Autres hyperkaliémants** (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de

bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime)  
Risque d'hyperkaliémie.

**+ Bêta-bloquants** (par extrapolation à partir de l'indométacine)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

**+ Ciclosporine, tacrolimus**

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

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Ce médicament est destiné au nourrisson et à l'enfant. Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants:

##### **Grossesse**

###### Aspect malformatif: 1<sup>er</sup> trimestre

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

###### Aspect fœtotoxique et néonatal: 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestres expose à:

-Une atteinte fonctionnelle rénale:

-*In utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.

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

-Un risque d'atteinte cardiopulmonaire:

Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

-Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence:

-Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation de NOVAFEN ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon ne doit être envisagée que si nécessaire.

-Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

-Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

### **Allaitement**

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

### **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.

### **4.8. Effets indésirables**

#### **LIES A L'IBUPROFENE**

#### **Effets gastro-intestinaux**

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

### **Réactions d'hypersensibilité**

-Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.

-Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).

-Générale: œdème de Quincke, choc anaphylactique.

### **Effets cutanés**

Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens - Johnson, syndrome de Lyell).

### **Effets sur le système nerveux central**

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

### **Autres**

-Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique 4.4),

-Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,

-Oligurie, insuffisance rénale,

-La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

### **Quelques modifications biologiques ont pu être observées**

-Hépatiques: rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

-Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

### **LIES AUX EXCIPIENTS**

· Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées (en raison de la présence de glycérol et de sorbitol).

· Risque de réactions allergiques (en raison de la présence du rouge cochenille A).

## **4.9. Surdosage**

### **Signes**

-Effets non graves: nausées, vomissements,



-Effets graves: dépression du SNC, convulsions, atteintes digestives, bradycardie, atteintes rénales et acidose métabolique.

### **Conduite à tenir**

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **AUTRE ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE,**

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.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

#### **Absorption**

La concentration sérique maximale est atteinte 1 heure environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose ( $C_{max}$  entre 25 et 50  $\mu\text{g/ml}$  pour la dose de 10 mg/kg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

#### **Distribution**

La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures environ.

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.

### **Métabolisme**

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

### **Excrétion**

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.2. Durée de conservation**

Avant ouverture du flacon: 2 ans.

Après première ouverture du flacon: 6 mois

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

### **6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Un flacon de 125 ml (verre brun) avec bouchon vis stop seringue pour administration orale (polyéthylène; polystyrène).

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**Les laboratoires ADWYA**

**Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa -Tunisie**

**Tel : (+216) 71 778 555/ Fax : (+216) 71 778 500 / e-mail : [adwya@adwya.com.tn](mailto:adwya@adwya.com.tn)**

## **8. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Sans objet.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### NOVAFEN<sup>®</sup> 200 mg comprimés pelliculés

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVAFEN 200 mg, comprimé pelliculé,

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Excipients :	Quantités (mg/comprimé)
Ibuprofène grade 70.....	200.000
Amidon de maïs.....	62.875
Amidon de maïs prégélatinisé.....	18.625
Acide stéarique .....	4,000
Talc	4,000
Silice colloïdale anhydre	1,500
Carboxyméthylamidon type c	9.000
Hypromellose 3Cp.....	5.750
Macrogol 6000.....	1.100
Talc...	3,185
Dioxyde de titane.....	2,420
Emulsion de siméthicone SE 4.....	0.045

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc rond biconvexe et pelliculé.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Mode d'administration

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

###### Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 40 KG (soit environ 12 ans).

1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 200 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg par jour).

### **Fréquence et moment d'administration**

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus)
- Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine,
- Antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- Ulcère gastro-duodéal en évolution,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère,
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- Lupus érythémateux disséminé.

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

-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'aspirine 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'aspirine ou à un AINS

-Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire

-En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

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 NOVAFEN 200 mg, comprimé enrobé en cas de varicelle.

-Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux.

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

Sujet âgé: l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre.

L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodéal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez les sujets âgés.

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 du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

#### **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 hyperkaliémifiants, 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), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

##### **- Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:**

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

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

### ***Associations déconseillées***

#### **+ Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)**

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

#### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

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

#### **+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé**

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

#### **+ 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 15 mg/semaine**

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

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

#### **+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

**+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité 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.

**Associations à prendre en compte**

**+ Autres anti-agrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques**

Augmentation du risque hémorragique.

**+ Autres hyperkaliémants** (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime)

Risque d'hyperkaliémie.

**+ Bêta-bloquants** (par extrapolation à partir de l'indométacine)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

**+ Ciclosporine, tacrolimus**

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

**4.6. Grossesse et allaitement**

**Grossesse**

**Aspect malformatif: 1er trimestre**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.



### **Aspect fœtotoxique et néonatal: 2ème et 3ème trimestres**

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2ème et le 3ème trimestre expose à:

- Une atteinte fonctionnelle rénale:
  - *In utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
  - A la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

- un risque d'atteinte cardiopulmonaire:

-Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

- Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence:

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation de Novafen 200 mg, comprimé enrobé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée. Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

### ***Allaitement***

Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

### **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.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Effets gastro-intestinaux**

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

##### **Réactions d'hypersensibilité**

-Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.

-Respiratoires: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien.

-Générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

##### **Effets cutanés**

Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).

##### **Effets sur le système nerveux central**

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

##### **Autres**

-Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle,

- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,

- Oligurie, insuffisance rénale,

- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

##### **Quelques modifications biologiques ont pu être observées**

- Hépatiques: rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.

- Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique.

## 4.9. Surdosage

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### **AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES**

Code ATC: **N02B**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. 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.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

#### **Absorption**

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose ( $C_{max}$   $17 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  pour un comprimé de 200 mg et  $30,3 \pm 4,7$   $\mu\text{g/ml}$  pour un comprimé de 400 mg).

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

#### **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.

### **Métabolisme**

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

### **Excrétion**

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

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

Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.2. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament doit être conservé à la température ambiante (entre 10 et 25°C).

### **6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**Les laboratoires ADWYA**

**Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie**

**Tel : (+216) 71 778 555/ Fax : (+216) 71 778 500 / e-mail : [adwya@adwya.com.tn](mailto:adwya@adwya.com.tn)**

### **8. Condition de prescription et de délivrance**

Médicament non soumis à prescription médicale.