ANSM - Mis à jour le : 10/09/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg d'ibuprofène et 100 mg de caféine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, d'une taille de 17,8 mm x 8,6 mm.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique de courte durée de la douleur d'intensité modérée, comme les douleurs dentaires ou les maux de tête (voir rubrique 5.1).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

Pour les douleurs aiguës d'intensité modérée, une administration unique d'un comprimé pelliculé d'IPRAFEINE (400 mg d'ibuprofène et 100 mg de caféine) est recommandée. L'administration peut être répétée au bout de 6 à 8 heures, sans dépasser une dose quotidienne maximale de 1200 mg d'ibuprofène et 300 mg de caféine (3 comprimés par jour). La durée du traitement ne doit pas dépasser 3 jours.

IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé n'est pas recommandé pour les douleurs d'intensité légère ou lorsque la durée du traitement dépasse 3 jours. Il conviendra dans ces circonstances d'envisager un traitement en monothérapie à la dose minimale efficace, par exemple, par l'ibuprofène 200 mg.

Uniquement destiné à un usage de courte durée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

*Patients âgés*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients âgés, aucune recommandation posologique particulière ne peut donc être faite. Comme les patients âgés présentent un risque accru d'effets indésirables liés aux AINS et/ou à la caféine (voir rubrique 4.4), une surveillance particulièrement étroite est recommandée chez les patients âgés.

*Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, cependant la prudence est de rigueur (voir rubrique 4.4) (pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3).

*Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, cependant la prudence est de rigueur (voir rubrique 4.4) (pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

**Mode d'administration**

IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé est à administrer par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau.

Il est recommandé aux patients sensibles de l'estomac de prendre IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé au cours d'un repas.

**4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Antécédents de réactions d'hypersensibilité (par exemple, bronchospasme, asthme, rhinite, ?dème de Quincke ou urticaire) associées à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

- Troubles de l'hématopoïèse.

- Antécédents d'ulcère peptique/d'hémorragie récurrent(e) (deux épisodes distincts ou plus d'ulcération ou d'hémorragie avérée) ou ulcère peptique/d'hémorragie évolutif(ve).

- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale liés à un traitement antérieur par AINS.

- Hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie active.

- Insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA IV).

- Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère.

- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

- Déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, une diarrhée ou un apport liquidien insuffisant).

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

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

La prudence est requise chez les patients présentant certaines affections qui sont susceptibles de s'aggraver :

- lupus érythémateux disséminé et connectivite mixte ? risque accru de méningite aseptique (voir rubrique 4.8) ;

- trouble héréditaire du métabolisme de la porphyrine (par exemple, porphyrie intermittente aiguë) ;

- troubles gastro-intestinaux et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (par exemple, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) (voir rubrique 4.8) ;

- hypertension et/ou insuffisance cardiaque étant donné que la fonction rénale peut se détériorer (voir rubrique 4.8) ;

- insuffisance rénale (voir rubrique 4.8) ;

- dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.8) ;

- immédiatement après une intervention chirurgicale importante ;

- chez les patients présentant une prédisposition allergique à d'autres substances, car ces patients pourraient également présenter un risque accru de réactions d'hypersensibilité à l'ibuprofène ;

- chez les patients souffrant de rhume des foins, de polype nasal ou de troubles respiratoires chroniques obstructifs, car ces patients présentent un risque accru de réactions allergiques. Celles-ci peuvent se manifester sous forme de crises d'asthme (appelées asthme analgésique), d'?dème de Quincke ou d'urticaire.

Effets gastro-intestinaux (GI)

L'utilisation concomitante d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, augmente le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.5) et doit être évitée.

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'événements GI.

En cas d'hémorragie ou d'ulcération GI survenant chez un patient recevant de l'ibuprofène, il est recommandé d'arrêter le traitement.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation GI augmente avec la dose d'AINS 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 les patients âgés. Ces patients doivent commencer le traitement à la posologie la plus faible possible. Une association à 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 concomitant par l'acide acétylsalicylique à faible dose ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque GI (voir rubrique 4.5).

Le patient doit être averti qu'il doit arrêter la prise de ce médicament et consulter immédiatement un médecin en cas de douleur sévère localisée dans la partie supérieure de l'abdomen, de melaena ou d'hématémèse. Les patients présentant des antécédents de toxicité GI, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements GI), notamment en début de traitement.

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

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladies GI (par exemple, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), telles que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS),la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales ont été rapportées en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4.8). La plupart de ces réactions sont survenues au cours du premier mois de traitement.

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

Dans des cas exceptionnels, la varicelle peut être associée à la survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle.

Éruption fixe d'origine médicamenteuse

Des cas d'éruption fixe d'origine médicamenteuse ont été rapportés avec l'ibuprofène. L'ibuprofène ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant des antécédents d'éruption fixe d'origine médicamenteuse liée à cette molécule.

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé est administré pour soulager la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

La prudence est de mise avant de commencer un traitement chez les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque car des cas de rétention hydrique, d'hypertension et d'?dème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à forte dose (2400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Globalement, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que de faibles doses d'ibuprofène (par exemple, ≤ 1200 mg/jour) soient associées à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA II-III), une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire doivent être traités par l'ibuprofène uniquement après une évaluation soigneuse et les doses fortes (2400 mg/jour) doivent être évitées.

Il conviendra également d'être prudent avant de commencer un traitement de plus longue durée chez les patients avec des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aiguës d'intensité sévère (par exemple, choc anaphylactique) sont observées dans de très rares cas. Dès les premiers signes de réaction d'hypersensibilité (par exemple, ?dème facial, ?dème de Quincke, dyspnée, tachycardie, baisse de la pression artérielle, choc anaphylactique) après la prise d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé le traitement doit être arrêté. Le patient doit être informé qu'il doit consulter immédiatement un médecin.

Effets sur le bilan hépatique, le bilan rénal et la formule sanguine

L'ibuprofène peut inhiber temporairement la fonction plaquettaire (agrégation des thrombocytes). Les patients présentant des troubles de la coagulation doivent donc être suivis avec attention.

En cas de traitement prolongé par l'ibuprofène, le bilan hépatique et rénal ainsi que la formule sanguine du patient doivent être régulièrement contrôlés. Les premiers signes de troubles hématopoïétiques peuvent être les suivants : fièvre, mal de gorge, plaies superficielles à l'intérieur de la bouche, symptômes pseudo-grippaux, lassitude intense, saignements de nez et saignement cutané.

De manière générale, la prise régulière d'antalgiques, en particulier en association avec plusieurs substances actives antalgiques, peut provoquer des lésions rénales permanentes accompagnées d'un risque d'insuffisance rénale (néphropathie des analgésiques). Ce risque peut être augmenté pendant l'effort physique associé à une perte de sel et à une déshydratation. Cela doit, par conséquent, être évité.

Utilisation prolongée d'antalgiques

L'utilisation prolongée de tout type d'antalgique pour des céphalées peut aggraver celles-ci. En cas d'apparition ou de suspicion d'une telle situation, le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalées induites par un abus médicamenteux doit être suspecté chez les patients qui ont des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

Consommation concomitante d'alcool

En cas de consommation concomitante d'alcool, les effets indésirables liés à la substance active, notamment ceux qui concernent le tractus gastro-intestinal ou le système nerveux central, peuvent être accrus lors de l'utilisation d'AINS.

Effets ophtalmologiques

Les patients qui signalent des affections oculaires pendant le traitement par ibuprofène doivent interrompre le traitement et des examens ophtalmologiques doivent être effectués.

Caféine

La consommation excessive de caféine (par exemple, café, thé, aliments, autres médicaments et boissons) doit être évitée pendant la prise de ce médicament (voir rubrique 4.9).

Une prudence particulière est requise lors de l'utilisation de caféine chez des patients présentant une hyperthyroïdie (risque d'effets indésirables de la caféine) ou des arythmies.

**Populations particulières**

Les patients âgés présentent un risque accru de développer des effets indésirables liés aux AINS, notamment des hémorragies et perforations GI, qui peuvent être fatals.

En début de traitement, une surveillance attentive de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, les patients qui présentent une altération chronique de la fonction rénale ou hépatique, les patients qui prennent des diurétiques, les patients qui sont hypovolémiques à la suite d'une intervention chirurgicale importante et, en particulier, les patients âgés.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

| Utilisation concomitante d'ibuprofène avec : | Effets possibles : |
|---|---|
| Autres AINS, y compris les salicylés : | L'administration concomitante de plusieurs AINS peut augmenter le risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux en raison d'un effet synergique. L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS doit donc être évitée (voir rubrique 4.4). |
| Digoxine : | L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec des médicaments contenant de la digoxine peut augmenter les concentrations sériques de ces médicaments. Le contrôle des concentrations sériques de digoxine n'est pas nécessaire en cas d'utilisation conforme aux recommandations (maximum sur 3 jours). |
| Corticoïdes : | Les corticoïdes peuvent augmenter le risque d'effets indésirables, notamment sur le tractus gastro-intestinal (par exemple, ulcération ou hémorragie gastro-intestinale) (voir rubrique 4.4). |

| Utilisation concomitante d'ibuprofène avec : | Effets possibles : |
|---|---|
| Antiagrégants plaquettaires : | Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). |
| Acide acétylsalicylique : | L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique est généralement déconseillée car cette association peut augmenter le risque d'effets indésirables.<br>Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces produits sont administrés de façon concomitante. Malgré les incertitudes relatives à l'extrapolation de ces données à la situation clinique, la possibilité que l'utilisation régulière prolongée d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme susceptible de se produire en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1). |
| Anticoagulants : | Les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants (voir rubrique 4.4). |
| Phénytoïne : | L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec des médicaments contenant de la phénytoïne peut augmenter les concentrations sériques de ces médicaments. Le contrôle des concentrations sériques de phénytoïne n'est pas nécessaire en cas d'utilisation conforme aux recommandations (maximum sur 3 jours). |
| Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : | Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). |
| Lithium : | L'utilisation concomitante d'ibuprofène avec des médicaments contenant du lithium peut augmenter les concentrations sériques de ces médicaments. Le contrôle des concentrations sériques de lithium n'est pas nécessaire en cas d'utilisation conforme aux recommandations (maximum sur 3 jours). |
| Probénécide et sulfinpyrazone : | Les médicaments contenant du probénécide ou de la sulfinpyrazone peuvent retarder l'élimination de l'ibuprofène. |

| Utilisation concomitante d'ibuprofène avec : | Effets possibles : |
|---|---|
| Diurétiques, IEC, bêtabloquants et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : | Les AINS peuvent diminuer l'effet des diurétiques et autres antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (par exemple, les patients déshydratés ou les patients âgés présentant une altération de la fonction rénale), l'administration concomitante d'un IEC, de bêtabloquants ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclooxygénase peut conduire à une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, qui est habituellement réversible. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence, notamment chez les patients âgés. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de surveiller la fonction rénale dès le début d'un traitement concomitant, ainsi que régulièrement par la suite. |
| Diurétiques épargneurs de potassium : | L'administration concomitante d'ibuprofène et de diurétiques épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie. Le contrôle des concentrations sériques de potassium est recommandé. |
| Méthotrexate : | L'administration d'ibuprofène dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'administration de méthotrexate peut entraîner une élévation des concentrations de méthotrexate et une augmentation de sa toxicité. |
| Ciclosporine : | Le risque d'effet nocif pour les reins lié à la ciclosporine est accru par l'administration concomitante de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cet effet ne peut également pas être exclu pour une association de ciclosporine et d'ibuprofène. |
| Tacrolimus : | Le risque de néphrotoxicité est accru en cas d'administration concomitante des deux médicaments. |
| Zidovudine : | Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH positifs recevant un traitement concomitant par la zidovudine et l'ibuprofène. |

| Utilisation concomitante d'ibuprofène avec : | Effets possibles : |
|---|---|
| Sulfamides hypoglycémiants : | Des études cliniques ont montré l'existence d'interactions entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants). Bien qu'aucune interaction n'ait à ce jour été décrite entre l'ibuprofène et les sulfamides hypoglycémiants, le contrôle des taux de glycémie est recommandé à titre de précaution en cas de prise concomitante. |
| Antibiotiques quinolones : | Les données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions lorsqu'ils sont associés à la prise d'antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent présenter un risque accru de développer des convulsions. |
| Inhibiteurs du CYP2C9 : | L'administration concomitante d'ibuprofène et d'inhibiteurs du CYP2C9 peut augmenter l'exposition à l'ibuprofène (substrat du CYP2C9). Dans une étude avec du voriconazole et du fluconazole (inhibiteurs du CYP2C9), une augmentation de l'exposition au S (+) - ibuprofène d'environ 80 à 100% a été mise en évidence. Une réduction de la dose d'ibuprofène doit être envisagée lors d'une administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2C9, en particulier lors d'une administration concomitante de fortes doses d'ibuprofène (2400 mg / jour) avec du voriconazole ou du fluconazole. |
| Mifépristone : | Les AINS ne doivent pas être pris pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifépristone car les AINS peuvent réduire l'effet de la mifépristone. |
| Ginkgo biloba | Il peut augmenter le risque de saignement. |

| **Utilisation concomitante de caféine avec :** | **Effets possibles :** |
|---|---|
| Barbituriques, antihistaminiques et autres médicaments avec un effet sédatif : | La caféine peut antagoniser l'effet sédatif. |
| Barbituriques et tabagisme : | Ils peuvent augmenter le métabolisme de la caféine dans le foie. |

| Utilisation concomitante de caféine avec : | Effets possibles : |
|---|---|
| Sympathomimétiques, thyroxine et autres médicaments avec un effet tachycardisant : | L'administration concomitante peut augmenter l'effet tachycardisant. |
| Contraceptifs oraux, cimétidine, fluvoxamine et disulfirame : | L'administration concomitante réduit le métabolisme de la caféine dans le foie. |
| Théophylline : | La caféine réduit l'excrétion de la théophylline. |
| Antibiotiques quinolones : | L'administration concomitante peut retarder l'élimination de la caféine. |

**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse**

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets nocifs sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/f?tal. Les données des études épidémiologiques font craindre une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiaque a augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %. Il semblerait que le risque augmente avec la posologie et la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une augmentation de la perte pré- et post-implantatoire et de la létalité embryo-f?tale. De plus, une augmentation de l'incidence de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogénèse.

A partir de la 20ème semaine de grossesse, l'utilisation d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal f?tal. Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résorbés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, sauf nécessité absolue, l'ibuprofène ne doit pas être prescrit au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse.

En cas de prise d'ibuprofène par une femme souhaitant être enceinte, ou pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible. La surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'ibuprofène pendant plusieurs jours à partir de la 20ème semaine de gestation. IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé devra être interrompu en cas d'oligohydramnios ou de constriction du canal artériel.

Au cours du dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le f?tus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus), susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale accompagnée d'un oligohydramnios.

- la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse, à :
  - un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire susceptible de survenir même à des doses très faibles ;
  - une inhibition des contractions utérines provoquant un retard de terme ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Il existe des preuves que la prise prolongée de quantités importantes de caféine peut provoquer un avortement spontané ou un accouchement prématuré chez la femme enceinte. Les études non cliniques ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses très élevées.

**Allaitement**

L'ibuprofène et ses métabolites peuvent passer, à de faibles concentrations, dans le lait maternel. Aucun effet nocif n'est connu à ce jour chez le nourrisson. Il ne devrait donc pas être nécessaire d'interrompre l'allaitement en cas de traitement de courte durée à la dose recommandée (voir rubrique 4.2).

La caféine passe dans le lait maternel et elle pourrait influencer l'état et le comportement du nourrisson. Une irritabilité et des troubles du sommeil ont été rapportés chez des nourrissons. IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé ne doit être utilisé par les mères qui allaitent qu'en cas de nécessité absolue.

**Fertilité**

Il existe certaines données montrant que les médicaments qui inhibent la synthèse des cyclooxygénases/prostaglandines peuvent entraîner une altération de la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Etant donné que des effets indésirables sur le système nerveux central, tels que fatigue, étourdissements et troubles visuels, peuvent se produire en cas d'utilisation d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé à forte dose, la capacité de réaction et l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines pourraient être altérées dans des cas isolés. Ceci s'applique davantage en cas d'association avec l'alcool.

### 4.8. Effets indésirables

La liste des effets indésirables suivants comprend tous les effets indésirables susceptibles de se produire sous traitement par l'ibuprofène, ainsi que ceux rapportés dans le cadre d'un traitement de longue durée et à forte dose chez les patients souffrant de rhumatismes.

La survenue effets indésirables suivants est essentiellement dépendante de la dose et est sujette à une variabilité inter-individuelle.

Concernant les médicaments contenant de l'ibuprofène, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de type gastro-intestinaux. Un ulcère peptique, une perforation ou une hémorragie GI, parfois fatal(e), peut se produire, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Suite à la prise de ces médicaments, des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipations, dyspepsies, douleurs abdominales, mélénas, hématémèses, stomatites ulcératives et exacerbations de colite et de maladies de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés. Des cas moins fréquents de gastrites ont été observés. Plus particulièrement, le risque d'hémorragie gastro-intestinale dépend de la posologie et de la durée d'utilisation.

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

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à forte dose (2400 mg/jour), peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique évaluant l'effet d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé sur les douleurs consécutives à l'extraction de plusieurs molaires, la fréquence d'ostéite alvéolaire a été de 2,8 % et la fréquence de stomatite aphteuse de 1,4 %.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent immédiatement arrêter de prendre IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé et consulter un médecin s'ils présentent un effet indésirable grave.

Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/1 000), 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).

| Classe de systèmes d'organes | Fréquences | Effet indésirable |
|---|---|---|
| Infections et infestations | Très rare | Exacerbation d'inflammations associées à une infection (par exemple, développement d'une fasciite nécrosante)[2]<br>Symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation), en particulier chez les patients présentant des maladies auto-immunes préexistantes (LED, connectivite mixte)[2] |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très rare | Troubles de l'hématopoïèse (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie, agranulocytose)[2] |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité accompagnées d'éruptions cutanées et de démangeaisons, ainsi que de crises d'asthme (avec baisse de la pression artérielle)[2] |
| | Très rare | Réactions d'hypersensibilité généralisée sévères, pouvant se manifester par les signes suivants : ?dème facial, ?dème de Quincke, dyspnée, tachycardie, baisse de la pression artérielle, choc anaphylactique[2] |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquences | Effet indésirable |
|---|---|---|
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Réactions psychotiques[1, 2] |
| | Très rare | Dépression[2] |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Étourdissements[1, 2], insomnie[1, 2, 3], céphalées[4] |
| | Peu fréquent | Troubles du système nerveux central, tels que agitation[2], irritabilité[2] ou fatigue[2] |
| | Fréquence indéterminée | Tremblement[3] |
| Affections oculaires | Peu fréquent | Troubles visuels[2]<br>En cas de troubles visuels, l'administration doit être interrompue et des examens ophtalmologiques doivent être effectués. |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Rare | Acouphènes[2], perte d'audition [2] |
| Affections cardiaques | Peu fréquent | Palpitations[1, 2] |
| | Très rare | Insuffisance cardiaque[2], infarctus du myocarde[2] |
| | Fréquence indéterminée | Tachycardie[3]<br>Syndrome de Kounis |
| Affections vasculaires | Très rare | Hypertension artérielle[2], vascularite |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Symptômes gastro-intestinaux [2, 3] tels que pyrosis[2] , douleurs abdominales[2], nausées[1, 2], vomissements[2], flatulences[2], diarrhée[2], constipation[2], légères pertes de sang gastro-intestinales pouvant entraîner une anémie dans de rares cas[2] |
| | Peu fréquent | Ulcères gastro-intestinaux potentiellement accompagnés d'une hémorragie et/ou d'une perforation ; melaena, hématémèse, stomatite ulcéreuse, aggravation d'une colite et de la maladie de Crohn, gastrite (voir rubrique 4.4)[2] |
| | Très rare | ?sophagite[2], pancréatite[2], formation d'une sténose intestinale à type de « diaphragme »[2] |
| Affections hépatobiliaires | Très rare | Dysfonctionnement hépatique, atteinte hépatique, en particulier dans le cadre d'un traitement de longue durée, insuffisance hépatique, hépatite aiguë[2] |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très rare | Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), alopécie, infections cutanées sévères, complications des tissus mous au cours d'une varicelle[2]. |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquences | Effet indésirable |
|---|---|---|
| Fréquence indéterminée | Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité),<br>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG),<br>Eruption fixe d'origine médicamenteuse,<br>Réactions de photosensibilité. | |
| Affections du rein et des voies urinaires | Rare | Lésions du tissu rénal (nécrose papillaire), élévation des concentrations d'acide urique dans le sang, élévation des concentrations d'urée dans le sang.[2] |
| | Très rare | ?dèmes (en particulier chez les patients atteints d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale), syndrome néphrotique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë[2] |

[1] Effets indésirables identifiés avec le traitement associant l'ibuprofène et la caféine

[2] Effets indésirables identifiés de l'ibuprofène sur la base du RCP de l'ibuprofène pour l'Union Européenne.

[3] Effets indésirables identifiés de la caféine, sur la base de l'expérience des autres associations thérapeutiques contenant de la caféine

[4] Sur la base d'une étude clinique conduite chez 282 patients

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

**4.9. Surdosage**

**Ibuprofène**

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre des nausées, vomissements, des douleurs abdominales, et plus rarement des diarrhées. Un nystagmus, une vision trouble, des acouphènes, des maux de têtes et des saignements gastro-intestinaux peuvent aussi survenir. Dans les intoxications plus graves, on observe une atteinte du système nerveux central, se manifestant par des vertiges, un endormissement, parfois une agitation, une perte de conscience ou un coma. Il arrive parfois que les patients présentent des convulsions. En cas d'intoxications graves, une acidose métabolique peut survenir. Une hypothermie et une hyperkaliémie peuvent également survenir. Une insuffisance rénale aiguë, une atteinte du foie, une hypotension, une dépression respiratoire et une cyanose peuvent également survenir. Une exacerbation de l'asthme est possible chez les personnes asthmatiques.

Il n'existe aucun antidote spécifique.

Une utilisation prolongée à des doses plus élevées que celles recommandées ou un surdosage peuvent entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.

**Caféine**

Les symptômes d'intoxication à la caféine peuvent apparaître à fortes doses (250 - 500 mg) si la dose est prise sur une courte période.

Les premiers symptômes d'intoxication aiguë à la caféine sont habituellement un tremblement et une agitation. Ils sont suivis de nausées, vomissements, tachycardie et confusion. En cas d'intoxication grave, un délire, des convulsions, des tachyarythmies supraventriculaires et ventriculaires, une hypokaliémie et une hyperglycémie peuvent se produire.

**Prise en charge du surdosage en IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé.**

La prise en charge doit être symptomatique et de soutien et inclut une ventilation et la surveillance de la fonction cardiaque et des signes vitaux jusqu'à stabilisation. Si le patient se présente dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, envisager l'administration orale de charbon actif ou un lavage gastrique. Les symptômes du SNC et les convulsions peuvent être traités par benzodiazépines ; les tachyarythmies supraventriculaires peuvent être contrôlées au moyen de ß-bloquants, tels que le propranolol, administrés par voie intraveineuse

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens ; dérivés de l'acide propionique, code ATC : M01AE51**

**Mécanisme d'action**

*Ibuprofène*

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui a démontré son efficacité par inhibition de la synthèse des prostaglandines dans les modèles standard d'inflammation expérimentale chez l'animal.

*Caféine*

La caféine est une méthylxanthine qui exerce des effets antinociceptifs principalement par antagonisme des récepteurs à l'adénosine et inhibition de la synthèse des PG.

**Effets pharmacodynamiques**

*Ibuprofène*

Chez l'homme, l'ibuprofène réduit les douleurs inflammatoires, les ?dèmes et la fièvre. En outre, l'ibuprofène inhibe de manière réversible l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber de manière compétitive l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire lorsque ces produits sont utilisés de façon concomitante. Certaines études pharmacodynamiques montrent que la prise de doses uniques d'ibuprofène 400 mg dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg) entraînait une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Malgré les incertitudes relatives à l'extrapolation de ces données à la clinique, la possibilité que l'utilisation régulière prolongée d'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

*Caféine*

La caféine est un stimulant léger et elle est utilisée comme antalgique adjuvant.

**Efficacité et sécurité clinique**

Le bénéfice d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé a été établi chez les patients souffrant de douleurs dentaires aiguës comme modèle de douleur somatique. L'effet peut être quantitativement différent selon le type de douleur (p. ex. aucun bénéfice n'a été établi pour les douleurs lombaires ou cervicales aiguës).

Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite chez 562 patients souffrant de douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère après extraction dentaire, a évalué l'association d'ibuprofène 400 mg et de caféine 100 mg. Les patients traités par l'association ont montré une réduction plus importante de l'intensité de la douleur (? 1 sur l'échelle numérique EN), statistiquement significative et cliniquement pertinente par rapport à l'ibuprofène administré seul sur l'intervalle de temps compris entre 0,5 h et 2 h. Les résultats sont restés statistiquement significatifs jusqu'à 4 heures après l'administration, mais la différence moyenne d'intensité de la douleur était alors inférieure à 1 sur l'EN.

L'association ibuprofène plus caféine s'est accompagnée d'un délai de soulagement perceptible de la douleur significativement plus court (55 min plus tôt qu'avec l'ibuprofène seul).

Dans cette étude, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'association ibuprofène 400 mg plus caféine 100 mg ont été démontrées sur une période de traitement de 5 jours. L'incidence des événements indésirables a été plus élevée qu'avec l'ibuprofène seul.

Une autre étude randomisée, multicentrique, multinationale, contrôlée versus placebo et ibuprofène seul, en groupes parallèles, a comparé l'effet de l'ADF (association à dose fixe) contenant 400 mg d'ibuprofène et 100 mg de caféine versus 400 mg d'ibuprofène versus placebo chez des patients présentant des douleurs lombaires ou cervicales aiguës.

Le critère d'évaluation principal était la variation de la douleur à la mobilisation lors de la pire man?uvre (Pain On Movement on Worst Procedure, POMWP) entre la douleur de référence et la

douleur un jour après l'instauration du traitement. Les deux traitements actifs ont montré des réductions similaires de la POMWP. L'objectif secondaire était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de 400 mg d'ibuprofène/100 mg de caféine, par rapport à un comprimé d'ibuprofène de 400 mg et à un placebo. La proportion globale de patients présentant des effets indésirables apparus sous traitement dans cette étude était faible (placebo : 5,6 %, ibuprofène : 7,1 %, ibuprofène/caféine : 7,8 %). L'étude n'a pas démontré que l'association à dose fixe de 400 mg d'ibuprofène et de 100 mg de caféine exerce un effet analgésique supérieur à 400 mg d'ibuprofène ou au placebo chez les patients souffrant de douleurs dorsales ou cervicales.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ibuprofène

### Absorption

Après administration orale, l'ibuprofène est presque entièrement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Après l'administration de doses orales de 400 mg d'ibuprofène, des concentrations plasmatiques maximales ($C_{max}$) d'ibuprofène de 31,0 ± 17,2 µg/ml ont été obtenues dans un temps médian ($t_{max}$) de 1,5 à 1,9 heures. L'administration au cours d'un repas peut retarder le $t_{max}$ d'environ 2 fois. La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps jusqu'au dernier point mesuré ($ASC_{0-t}$ ± % gCV) a été calculée comme étant de 133,0 ± 22,2 µg/ml/h.

### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Le volume de distribution de l'ibuprofène après administration orale est d'environ 0,1 à 0,2 l/kg. L'ibuprofène peut passer dans le lait maternel et sa présence diminue avec la concentration protéique et la durée de l'allaitement. La dose d'ibuprofène pour le nourrisson a été quantifiée à ? 10 %, dose considérée comme sûre y compris chez le prématuré. L'ibuprofène devrait traverser les barrières hémato-encéphalique et hémato-cérébrospinale.

Dans le liquide synovial, des concentrations stables d'ibuprofène comprises entre 5 et 8 mg/l sont retrouvées entre 2 et 8 h après l'administration. La $C_{max}$ dans le liquide synovial représente environ le tiers de la $C_{max}$ plasmatique.

### Biotransformation

La biotransformation dans le foie implique une conjugaison de l'ibuprofène avec l'acide glucuronique et une oxydation donnant naissance à deux métabolites inactifs principaux, le 2-hydroxy-ibuprofène et le carboxy-ibuprofène. La dégradation de l'ibuprofène est catalysée par les enzymes CYP2C9, CYP2C8 et CYP2C19.

### Élimination

Après 24 heures, 74,5 ± 9,6 % d'une dose de 400 mg d'ibuprofène sont excrétés dans l'urine, quantité dans laquelle l'ibuprofène actif libre représente environ 8 %. La demi-vie d'élimination chez les sujets sains, ainsi que chez les patients souffrant de pathologies hépatiques ou rénales, est comprise entre 1,8 et 3,5 heures. La clairance apparente de l'ibuprofène après administration orale est d'environ 0,05 à 0,1 l/h/kg.

### Linéarité/non-linéarité

Une pharmacocinétique linéaire de l'ibuprofène a été rapportée dans l'intervalle de doses compris entre 200 mg et 400 mg.

## Populations particulières

Patients âgés

Il a été rapporté que la clairance, le volume de distribution et le temps moyen de résidence de l'ibuprofène ne sont pas différents chez les patients âgés (65 à 85 ans) et chez les patients jeunes (22 à 35 ans).

Insuffisance rénale

La demi-vie de l'ibuprofène chez les patients sous hémodialyse, à savoir entre 1,3 h et 1,9 h, est comprise dans l'intervalle observé chez les sujets sains. L'excrétion du médicament résultant de l'hémodialyse représente une petite fraction de la dose totale ingérée, à savoir < 4 %. L'ibuprofène n'est pas dialysable du fait de sa forte liaison aux protéines Les patients urémiques peuvent avoir besoin de plus de temps pour atteindre les concentrations thérapeutiques, mais aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. La demi-vie d'élimination chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale est de 3,25 h.

Insuffisance hépatique

Après administration orale, le dysfonctionnement hépatique n'a pas d'effet sur le profil pharmacocinétique de l'ibuprofène, à savoir l'ASC et la $t_{1/2}$. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Caféine

Absorption

La caféine est rapidement et complètement absorbée, avec une demi-vie d'absorption d'environ 10 minutes, et les concentrations maximales sont atteintes en 30 à 40 minutes environ.

Distribution

La caféine diffuse dans la majorité des tissus, elle traverse la barrière hémato-encéphalique, la barrière placentaire et elle passe dans le lait maternel. La liaison aux protéines est relativement faible (30 à 40 %).

## Biotransformation

La caféine est métabolisée presque entièrement dans le foie en ses principaux métabolites diméthylxanthines, la paraxanthine, la théobromine et la théophylline. La principale enzyme impliquée dans la biotransformation de la caféine est le CYP1A2, qui est responsable d'environ plus de 95 % de la clairance de la caféine.

## Élimination

La demi-vie d'élimination est relativement variable (2 à 12 heures).

La caféine et ses métabolites (xanthine et dérivés de l'acide urique) sont principalement excrétés par voie rénale (86 % de la dose en 48 heures). Seuls 0,5 % à 2 % de la caféine ingérée sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Association d'ibuprofène et de caféine

À jeun, l'association d'ibuprofène et de caféine s'est montrée bioéquivalente aux autres formulations contenant de l'ibuprofène seul. Le profil pharmacocinétique de la caféine n'est pas modifié par la présence d'ibuprofène et vice versa.

À jeun (après une nuit de jeûne ?10 h), la Cmax est plus faible (de 41,9 %) et le Tmax plus long (1,88 h versus 0,50 h) pour l'ibuprofène d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé par rapport au lysinate d'ibuprofène. L'exposition a été équivalente entre les deux produits.

En période postprandiale, la Cmax est plus élevée (de 12,7 %) et le Tmax plus court (1,25 h versus 1,625 h) pour l'ibuprofène d'IPRAFEINE 400 mg/100 mg, comprimé pelliculé par rapport au lysinate d'ibuprofène en comprimé du médicament de référence. L'exposition a été équivalente entre les deux produits.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Ibuprofène

La toxicité subchronique et chronique de l'ibuprofène lors des expérimentations animales a été observée principalement sous forme de lésions et d'ulcérations du tractus gastro-intestinal. Les études in vitro et in vivo n'ont fourni aucune preuve cliniquement pertinente d'un potentiel mutagène de l'ibuprofène. Les études chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet cancérogène de l'ibuprofène. L'ibuprofène n'a pas entraîné d'altération de la fertilité chez le rat et les études chez le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Chez le rat, l'ibuprofène a entraîné une toxicité maternelle et embryo-f?tale ainsi qu'une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques aux doses orales fortes (600 mg/kg/jour). L'incidence des malformations externes a augmenté à des doses de 255 mg/kg/jour et plus. Des études expérimentales ont démontré que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire.

Caféine

La caféine n'est pas mutagène, mais elle est clastogène et/ou aneugène dans plusieurs tests de génotoxicité in vitro pertinents, avec des preuves limitées in vivo. Les preuves d'un potentiel cancérogène sont insuffisantes dans les modèles animaux et chez l'homme. Il a été rapporté que la caféine, à des doses maternotoxiques, entraîne une inhibition du développement du squelette ainsi que des malformations dans des modèles animaux, provoqués par les troubles hémodynamiques maternels. Il n'existe toutefois aucune preuve d'un effet tératogène de la caféine chez l'homme. A doses orales très fortes, la caféine a affecté la mortalité et l'indice de fertilité post-implantation chez le rat et la souris. La pertinence clinique de ces effets sur les paramètres de la fertilité n'est pas connue.

**Association ibuprofène/caféine**

Dans une étude de toxicité à doses orales répétées sur 7 jours chez des rats mâles, des doses uniques quotidiennes d'associations d'ibuprofène/caféine (120 mg/30 mg et 180 mg/45 mg par kg de poids corporel) ont été comparées à chacun des constituants de l'association, ibuprofène (120 et 180 mg/kg PC) et caféine (30 et 45 mg/kg PC), ainsi qu'au véhicule. L'exposition à l'ibuprofène et à la caféine chez l'animal a clairement dépassé l'exposition correspondante chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée. Par rapport à l'ibuprofène administré en monothérapie, rien n'indique la présence de lésions toxicologiques inattendues ou une augmentation pertinente de la toxicité gastro-intestinale avec l'association ibuprofène/caféine.

Dans une étude de pharmacologie de sécurité chez le chien, dans laquelle des doses uniques d'une association ibuprofène/caféine (50 mg/12,5 mg par kg PC) ont été comparées à chacun des constituants de l'association, ibuprofène (50 mg/kg PC) et caféine (12,5 mg/kg PC), et au véhicule et ayant inclus une évaluation télémétrique des effets cardiovasculaires, dont les effets sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme (ECG), l'association ibuprofène/caféine n'a pas suscité d'inquiétudes en matière de sécurité à une exposition systémique à l'ibuprofène et à la caféine dépassant clairement l'exposition correspondante chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée. Il n'y a eu aucune preuve d'une interaction pharmacodynamique pertinente entre la caféine et l'ibuprofène.

La substance active ibuprofène pourrait montrer un risque pour l'environnement aquatique, en particulier pour les poissons (voir rubrique 6.6).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

*Noyau du comprimé*

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

*Pelliculage*

Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171)

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquette blanche et opaque (PVC/PVDC et aluminium).
Boîte de 6, 10, 12 et 15 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

**OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS**
157 AVENUE CHARLES DE GAULLE
92200 NEUILLY-SUR-SEINE

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

- 34009 300 749 0 9 : plaquette(s) PVC/PVDC/Aluminium de 6 comprimé(s) pelliculé(s).
- 34009 300 749 1 6 : plaquette(s) PVC/PVDC/Aluminium de 10 comprimé(s) pelliculé(s).
- 34009 300 749 2 3 : plaquette(s) PVC/PVDC/Aluminium de 12 comprimé(s) pelliculé(s).
- 34009 300 749 3 0 : plaquette(s) PVC/PVDC/Aluminium de 15 comprimé(s) pelliculé(s).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.