

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PAIDOFEBRIL 100 mg/5 ml suspension buvable, flacon de 200 ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composante	Composition	Par 100ml
<i>Principe actif</i>		
Ibuprofène (DCI)		2 g
<i>Excipients</i>		
Glycérine		15 g
Solution de Maltitol		25 g
Cellulose microcr.		2 g
Gomme xanthane		0,45 g
Acide citrique anhydre		0,4g
Citrate sodique		0,5 g
Benzoate sodique		0,2 g
Polysorbate 80		0,1 g
Saccharine sodique		0,2 g
Arome à l'orange		0,7 g
Eau purifiée		q.s.p. 100 ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la fièvre chez l'enfant.

Traitement des signes et symptômes de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthrite

Soulagement de la douleur faible à modérée

Traitement de la dysménorrhée primaire

4.2. Posologie et mode d'administration

Prise par voie orale

-Posologie :

+Chez l'enfant

-de 6 à 12 mois : 2,5 ml 3 à 4 fois par jour

- de 1 à 3 ans : 5 ml 3 fois par jour
 - de 4 à 6 ans : 7,5 ml 3 fois par jour
 - de 7 à 9 ans : 10 ml 3 fois par jour
 - de 10 à 12 ans : 15 ml 3 fois par jour
- +Chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte : 20 ml 3 à 4 fois par jour

4.3. Contre-indications

Ulcère gastrique ou duodénal.

Personnes ayant subi des symptômes d'asthme, rhinite allergique ou urticaire après la prise d'acide acétylsalicylique

4.4. Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Prendre des précautions spéciales en cas d'historique d'ulcère peptique, hémorragie du tractus intestinal ou autres hémorragies, en cas de fonction rénale ou hépatique diminuée et en cas d'hypertension et insuffisance cardiaque.

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

Comme pour les autres AINS, faire attention en cas de prise simultanée d'anticoagulants oraux et diurétiques thiazidiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : Veuillez consulter votre médecin ou pharmacien avant de prendre un médicament. La prise d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse, spécialement pendant le troisième trimestre, cela pouvant être dangereux pour le fœtus.

Allaitement : Veuillez consulter votre médecin ou pharmacien avant de prendre un médicament. Bien que les quantités d'ibuprofène qui passent dans le lait maternel soient très faibles, on recommande de ne pas prendre d'ibuprofène à long terme pendant la période d'allaitement.

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

Si vous avez des vertiges, des nausées, si vous éprouvez des altérations de la vision ou d'autres symptômes pendant la prise du médicament, ne pas conduire et ne pas manier de machines dangereuses. En cas de prise d'une seule dose ou pendant une période courte, les précautions d'emploi ne sont pas nécessaires.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables digestifs (nausées et douleur) sont peu fréquents. Plus rarement on a observé des fèces noirâtres, aggravation de l'asthme, altérations du foie et du rein, mal à la tête et troubles d'audition.

4.9. Surdosage

Conduite d'urgence, antidotes : En cas de surdosage, consulter immédiatement votre médecin ou pharmacien. Les symptômes les plus fréquents en cas de surdosage sont: douleurs abdominales, nausées, vomissements, somnolence, mal à la tête, mouvements involontaires des yeux, bourdonnements d'oreilles et manque de coordination des mouvements musculaires. Plus rarement, on peut observer des symptômes plus graves tels qu'hémorragie gastro- intestinale, baisse de la tension artérielle, convulsions et troubles respiratoires.

En cas d'oubli d'une prise de Paidofebril 100mg/5ml suspension orale : Ne pas prendre une prise double pour compenser celle qui a été oubliée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaceutique : anti-inflammatoire non stéroïdien.

L'ibuprofène est un composé non-stéroïdien dérivé de l'acide propionique ayant de fortes propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action peut être dû à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans l'apparition de fièvre, de douleur et d'inflammation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ABSORPTION

Après administration de doses uniques d'ibuprofène, celui-ci est rapidement absorbé, et il atteint des concentrations plasmatiques maximum 3 heures après son administration.

Le produit en solution est plus rapidement absorbé que celui conditionné en comprimés. La Tmax pour la solution est inférieure à 0,25 heures et celles des comprimés est de 2 heures.

DISTRIBUTION

Le volume apparent de distribution (Vd/F), déterminé après administration orale, se situe entre 6,37 et 23,5 litres chez l'homme (0,1 à 0,2 l/Kg) et cette valeur est rapprochée du volume plasmatique, ce qui indique que la liaison du produit aux tissus est bien inférieure à sa liaison aux protéines plasmatiques. Le volume apparent de distribution basé sur les concentrations totales augmente de façon significative avec la dose; par contre, il n'y a pas de rapport avec la dose en ce qui concerne le volume de apparent de distribution du médicament libre.

***Liaison aux protéines**

L'ibuprofène se lie de façon importante (plus de 98%) à l'albumine plasmatique humaine.

Si on compare le plasma provenant d'individus sains et d'individus avec arthrite rhumatoïde à des concentrations de 2 et 50 mg/l, il semble que l'ibuprofène est moins lié au plasma chez les individus avec arthrite, ce qui peut être provoqué par une plus faible concentration d'albumine chez ce genre de patients (51 g/l chez l'individu normal contre 46 g/l chez l'individu arthritique). La fraction d'ibuprofène libre dans le plasma ne dépend ni de l'âge ni du sexe.

***Distribution dans le liquide synovial**

La membrane synoviale est le lieu d'action primaire proposé pour les AINS chez les patients présentant de l'arthrite rhumatoïde. On a détecté des concentrations significatives d'ibuprofène dans le liquide synovial. Chez les patients arthritiques l'ibuprofène présente un Tmax plus prolongé, une Cmax inférieure et une demi-vie d'élimination plus élevée dans le liquide synovial que dans le plasma. Après une dose unique de 400 mg d'ibuprofène, la concentration de ce produit a été pendant 150 minutes plus élevée dans le plasma que dans le liquide synovial ; mais ensuite et chez la plupart des patients, la concentration a été plus élevée dans le liquide synovial. Les modèles pharmacocinétiques suggèrent que l'ibuprofène pénètre dans le liquide synovial en tant que forme libre, tandis que sa diffusion hors du liquide synovial peut inclure l'ibuprofène lié aux protéines.

METABOLISATION

L'ibuprofène se métabolise de façon importante en deux métabolites principaux:

- l'acide 2-[4-(hydroxy-2-méthylpropyl) phényl] propionique (2-hydroxy ibuprofène)
- l'acide 2-[3-(2 carboxypropyl) phényl] propionique (carboxy ibuprofène).

Ces métabolites n'ont apparemment aucune action pharmacologique.

La métabolisation de l'ibuprofène se fait principalement au niveau du cytochrome P450.

Une autre forme de métabolisation de l'ibuprofène est sa conjugaison avec l'acide glucuronique pour former un acyl glucuronidé. Les concentrations plasmatiques de glucuronidé chez les personnes âgées correspond à 4% du médicament non métabolisé. On a observé une liaison covalente entre le glucuronidé de l'ibuprofène et les protéines plasmatiques, ce qui pourrait causer des effets toxiques et des réactions anaphylactiques.

Si on trace l'administration orale de l'ibuprofène, on récupère environ 80% de sa dose dans l'urine en tant que métabolites hydroxylés et carboxylés.

ELIMINATION

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés de façon rapide par l'urine et les fèces. Chez 3 patients arthritiques qui ont reçu 600mg d'ibuprofène par jour pendant 5 semaines, 44% de la dose administrée a été éliminée par l'urine au bout de 24 h (8% en tant qu'hydroxy-ibuprofène et 28% en tant que carboxy-ibuprofène).

En général, la récupération totale d'ibuprofène et ses métabolites dans l'urine est de 70 à 90% de la dose administrée au bout de 24 heures.

*Elimination par le lait maternel

Bien qu'il existe une possibilité d'excrétion d'ibuprofène par le lait maternel, étant donné le niveau élevé de liaison du médicament aux protéines plasmatiques et au pH inférieur du lait maternel par rapport à celui du plasma, on prévoit des faibles concentrations d'ibuprofène dans le lait maternel.

L'Académie Américaine de Pédiatrie considère que l'ibuprofène est compatible avec l'allaitement.

5.3. Données de sécurité préclinique

BIOEQUIVALENCE CLINIQUE

On a réalisé un test de bioéquivalence croisé et aléatoire entre deux formulations orales d'ibuprofène administrées à des doses uniques chez des volontaires sains: suspension orale à 2% de Laboratorios Aldo-Union en tant que formulation à tester vs. Suspension à 2% de Laboratorios Knoll (Dalsy) en tant que formulation de référence

Ce test a été réalisé entre Février 2002 et mai 2002 par Dr. Jaime Algorta Pineda, de l'Unité de Tests Cliniques de l'Hôpital de Txagorritxu, rue José Achótegi, s/n, 01009 Vitoria, Espagne

L'objectif du test a été l'évaluation de la bioéquivalence (biodisponibilité comparative) chez des volontaires sains entre deux équivalents pharmaceutiques formulés en tant que suspension à 2% pour administration orale: la formulation à tester (Aldo-Union) et la formulation de référence (Dalsy de Lab. Knoll)

L'étude a été du genre ouvert, croisé et aléatoire.

Les variables de l'étude ont été:

*Variable principale: les paramètres qui définissent la biodisponibilité en ce qui concerne son ampleur et sa vitesse ($AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, C_{max} , T_{max} et

$C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$) avec leurs valeurs directes et transformées de façon logarithmique. Pour cela nous avons extrait 18 échantillons de sang par sujet et par traitement (basal, 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1 h 20 min, 1 h 40 min, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h et 12 h après l'administration du médicament).

*Variables secondaires: études de la tolérance : sécurité clinique (évaluation des constantes vitales et des effets indésirables) et sécurité biologique (évaluation des résultats hématologiques et biochimiques des participants).

Les patients choisis ont été 24 volontaires sains, 12 hommes et 12 femmes, âgés de 18 à 35 ans.

Le test a été réalisé en deux séances de 12 h de durée chacune: dans la première on a administré le produit de référence ou le produit à tester de façon aléatoire, on a laissé passer une semaine, et postérieurement on a administré la même quantité de l'autre formulation.

L'analyse statistique de la bioéquivalence a été réalisé de la façon suivante. On a estimé les paramètres $AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(0-t)}$, C_{max} et T_{max} (Programme WinNonlin) et on a réalisé ensuite une étude comparative des paramètres de biodisponibilité directs et transformés ($AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} et $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$) par réalisation d'un ANOVA de deux facteurs (formes pharmaceutiques et séquence d'administration) (Programme SPSS Windows V8.0). On a étudié aussi les effets de séquence, période et sexe d'après un ANOVA (Programme SPSS Windows V6.0)

L'étude de bioéquivalence a été complétée avec le calcul des limites fiduciaires à 90%, la réalisation du test doublement unilatéral de Schuirman à partir de l'erreur résiduelle du modèle d'ANOVA et le calcul de l'intervalle de confiance du 90% non paramétrique selon la méthode de Tukey pour le T_{max} (Programmes Bioeqv v6.2 et BIOCH V2.0)

On a considéré un niveau de signification appliquée dans les tests statistiques de 5% ($\alpha = 0,05$)

L'analyse statistique de la tolérance a été faite par statistique descriptive et mise en tableau des résultats.

Les résultats ont été les suivants:

a/ D'évaluation pharmacocinétique

Ibuprofène	Test	Référence	Rapport	Intervalle
			T/R	de confiance
AUC _(0-∞) (µg . h/mL) moyenne (D.S)	128,87 (30,11)	117,19 (27,85)	1,11	1,061-1,144
Ln AUC _(0-∞) (µg . h/mL) moyenne (D.S)	4,82 (0,24)	4,73 (0,25)	1,02	1,061-1,151
Cmax (µg /mL) moyenne (D.S)	40,41 (8,05)	38,41 (6,19)	1,06	0,997-1,115
Ln Cmax (µg /mL) moyenne (D.S)	3,67 (0,23)	3,63 (0,17)	1,01	0,978-1,120
Cmax/ AUC _(0-∞) (h ⁻¹) moyenne (D.S)	0,32 (0,05)	0,34 (0,07)	0,96	0,870-1,011
Ln Cmax/ AUC _(0-∞) (h ⁻¹) moyenne (D.S)	-1,15 (0,17)	-1,09 (0,21)	1,04	0,887-1,012
Tmax (h), moyenne (intervalle)	1,00 (0,50-4,00)	0,75 (0,25-2,50)	-	1,153-1,773

b/ De sécurité: les volontaires n'ont présenté aucune altération importante en ce qui concerne la sécurité biologique. On n'a constaté aucune réaction clinique indésirable importante. On n'a constaté aucun effet indésirable important après l'administration de la formulation à tester et celle de référence.

Les résultats de notre étude indiquent que la formulation à tester (Ibuprofène d'Aldo-Union) est bioéquivalente à la formule de référence (DALSY, de Lab. KNOLL) puisque les intervalles de confiance des paramètres (autant pour les directs comme pour les transformés de façon logarithmique) autant pour la Surface sous la Courbe des concentrations plasmatiques par rapport au temps (AUC_(0-∞)) comme pour les concentrations plasmatiques maximum (Cmax) s'adaptent aux intervalles d'acceptation des études de bioéquivalence des guides européens. Les intervalles de confiance non paramétriques pour le Tmax n'indiquent pas une bioéquivalence. Cependant, le fait que le paramètre mixte Cmax/AUC (pour beaucoup d'auteurs ce paramètre est un meilleur paramètre pour déterminer la vitesse d'absorption que d'autres variables telles que la Tmax ou la Cmax) indique une bioéquivalence dans notre étude, autant dans l'analyse directe comme dans l'analyse après transformation logarithmique, peut certifier l'existence d'une bioéquivalence en ce qui concerne le taux ou vitesse d'absorption.

Les deux formulations montrent un profil de sécurité semblable, avec une tolérance très élevée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérine, Solution de maltitol, Cellulose microcristalline, Gomme xanthane, Acide citrique anhydre, Citrate sodique, Benzoate sodique, Polysorbate 80, Saccharine sodique, Arôme à l'orange, Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Comme pour les autres AINS, faire attention en cas de prise simultanée d'anticoagulants oraux et diurétiques thiazidiques.

6.3. Durée de conservation

Délai de péremption : 3 années à partir de la date de fabrication.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conditions de stockage : conserver à une température inférieure à 25°C et garder à l'abri de la lumière.

Ne pas réfrigérer et ne pas congeler, la forme pharmaceutique en suspension pouvant subir des variations de comportement dans ces circonstances.

6.5. Matière et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 200ml accompagné d'une seringue doseuse de 5ml.

Flacon en polyéthylène-téréphthalate (PET), couleur ambre, bouchon blanc en polyéthylène à haute densité et obturateur orange.

Le flacon, la notice et la seringue doseuse sont conditionnés dans une boîte en carton.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions particulières de manipulation : Non applicable

Précautions particulières d'élimination : L'élimination sera faite conformément aux exigences locales.

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

Laboratorio Aldo-Unión, S.L.

Baronesa de Maldá, 73

08950 Esplugues de Llobregat - Barcelona (Espagne)

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre, 2020.

Inscription à une liste de substances vénéneuses : Tableau C (Liste II)