

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Caplets d'ibuprofène, 200 mg**

Comprimés d'ibuprofène, 200 mg USP

Analgésique/Antipyrétique

Pendopharm, division of/de Pharmascience Inc.  
8580 Esplanade  
Montréal, Québec  
Canada, H2P 2R8

Date de préparation :  
Le 13 février 2007

Numéro de contrôle de la soumission : 111885

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : INFORMATION POUR CONSOMMATEURS.....</b>	<b>35</b>

## Caplets d'ibuprofène, 200 mg

Comprimés d'ibuprofène, 200 mg USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
<Orale>	Caplet 200 mg	Lactose, polyéthylène glycol  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adultes de plus de 12 ans

L'ibuprofène (comprimés et caplets d'ibuprofène 200 mg) est indiqué pour :

- les maux de tête et le soulagement temporaire des douleurs menstruelles (dysménorrhée).
- les maux de dents (douleurs dentaires).
- les douleurs et courbatures légères au niveau des muscles, des os et des articulations
- la réduction de la fièvre,
- le soulagement temporaire des douleurs légères ou modérées.

Plusieurs preuves tirées de la littérature mondiale démontrent l'efficacité des doses de 200 mg d'ibuprofène dans le traitement de la douleur légère ou modérée parmi une vaste gamme de modèles de douleurs.

##### *Dysménorrhée*

Plusieurs études démontrent l'impact important de l'ibuprofène sur la douleur et les crampes utérines en comparaison à un placebo ou d'autres analgésiques actifs.<sup>32, 37</sup>

##### *Fièvre*

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été prouvée chez les adultes souffrant de fièvre.<sup>38-40</sup>

##### Gériatrie (plus de 65 ans) :

Les données provenant d'études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique peut être associée aux différences d'innocuité (consulter MIS

## EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Pédiatrie (moins de 6 mois) :**

Les études qui ont été menées jusqu'à présent n'ont démontré aucun problème de nature pédiatrique qui limiterait l'utilité de l'ibuprofène chez les enfants âgés de 6 mois et plus.

## CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de l'ibuprofène est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou de maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal.
- Hypersensibilité connue ou présumée au médicament, à tout autre ingrédient dans la préparation, à l'une des composantes du contenant, ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il est important de retenir la possibilité d'une réactivité croisée entre différents AINS. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes Posologiques, Composition et conditionnement** de la Monographie du Produit.

L'ibuprofène ne doit pas être administré aux patients ayant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux ou les personnes chez qui l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou toute autre réaction allergique. Des patients ayant de tels conditions ont déjà subi des réactions anaphylactoïdes mortelles. De plus, ces personnes sont à risque d'une grave réaction même si elles ont pris des AINS dans le passé sans pour autant avoir de réactions indésirables.

- Déficience hépatique importante ou maladie hépatique évolutive.
- Insuffisance rénale grave ou fonction rénale détériorant (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les personnes ayant une insuffisance rénale moins grave risquent de subir une détérioration de la fonction rénale s'ils prennent des AINS. Elles ont donc besoin de surveillance.
- Il n'est pas recommandé de prendre l'ibuprofène en même temps que d'autres AINS à cause du manque de données démontrant les avantages synergiques et les risques potentiels d'effets secondaires additifs.
- L'ibuprofène ne doit pas être administré aux enfants souffrant de maladies rénales ni aux enfants ayant subi une importante perte liquidienne.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Fonction cardiovasculaire**

Insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale, une pression artérielle élevée et des palpitations.

La rétention hydrique et l'oedème ont été observés chez les patients traités avec l'ibuprofène. Par conséquent, comme plusieurs autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la possibilité d'une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou ceux ayant des fonctions cardiaques affaiblies, doit être gardé à l'esprit. Les comprimés d'ibuprofène doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions favorisant la rétention hydrique.

### **Système gastro-intestinal**

Une grave toxicité gastro-intestinale telle que l'ulcère gastroduodéal, la perforation et l'hémorragie digestive peut survenir à tout moment chez les patients traités avec des AINS, y compris l'ibuprofène. Ces réactions se manifestent avec ou sans symptômes et peuvent être **parfois grave et occasionnellement mortelles**.

Certaines réactions minimales telles que la dyspepsie, sont fréquents au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur et se manifestent très tôt dans le traitement. Le médecin doit être attentif face à un risque d'ulcère ou d'hémorragie chez les patients traités avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, même si aucun symptôme n'a été observé préalablement au niveau du tractus gastro-intestinal.

Chez les patients observés au cours d'essais cliniques de telles substances, les ulcères symptomatiques au tractus gastro-intestinal supérieur, l'hémorragie massive ou la perforation semblent se produire chez approximativement 1 % de patients traités pendant 3 à 6 mois et environ 2 à 4 % de patients traités pendant un an. Le risque continue d'exister au-delà d'un an de traitement, et augmente éventuellement. L'incidence de ces complications augmente en même temps que la dose.

L'ibuprofène doit être administré sous supervision médicale étroite chez les patients susceptibles à une irritation du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux ayant un antécédent d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin devrait mesurer les avantages du traitement par rapport aux risques potentiels.

Le médecin doit informer le patient à propos des signes ou symptômes d'une grave toxicité gastro-intestinale et lui conseiller de communiquer immédiatement avec un médecin s'il éprouve une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes indiquant un ulcère gastro-intestinal ou une hémorragie. Étant donné la possibilité d'un ulcère gastro-intestinal grave ou d'une hémorragie sans symptôme préalable, le médecin doit suivre les patients traités de façon chronique, en contrôlant périodiquement leur hémoglobine, et en restant vigilant face aux signes et symptômes d'ulcération et d'hémorragie, tout en les informant sur l'importance de ce faire suivre.

L'ibuprofène doit être interrompu immédiatement si l'ulcère est soupçonné ou confirmé, ou en cas d'hémorragie gastro-intestinale. Le patient doit recevoir un traitement approprié sous étroite surveillance.

Jusqu'à ce jour, aucune étude n'a pu identifier des groupes de patients ne présentant pas de risques d'ulcération ou d'hémorragie. Des risques élevés ont été associés à la présence d'antécédents gastro-intestinaux graves et à d'autres facteurs comme l'excès d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin, et l'usage de stéroïdes oraux en même temps que les anticoagulants. Les études menées à ce jour démontrent que tous les AINS peuvent produire des effets indésirables au tractus gastro-intestinal. Même si les données actuelles ne reconnaissent pas clairement de différences entre les risques associés aux différents AINS, elles pourraient éventuellement le faire.

Il n'existe aucune preuve définitive démontrant que l'administration concomitante d'histamine antagoniste des récepteurs H2 et/ou d'antiacides peut prévenir l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux. Il n'a pas été prouvé non plus que ceci puisse permettre de poursuivre le traitement avec des comprimés d'ibuprofène lorsque ces effets indésirables se présentent.

### **Voies génito-urinaires**

Il est connu que certains AINS causent des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement avec les AINS. Certains cas se sont aggravés en poursuivant le traitement. L'ibuprofène doit être immédiatement interrompu si des symptômes urinaires apparaissent afin de permettre la guérison. Cette mesure doit être entreprise avant que tout test ou traitement des voies urinaires ne soit entamé.

### **Hématologie**

Les médicaments inhibiteurs de biosynthèse de la prostaglandine interagissent avec la fonction plaquettaire à différents degrés. Par conséquent, les patients qui pourraient être affectés de façon indésirable par une telle réaction doivent être étroitement surveillés lorsqu'ils prennent l'ibuprofène.

La dyscrasie sanguine (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est rare, mais peut survenir avec de graves conséquences.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des hausses à la limite de la normale peuvent avoir lieu dans certains tests de la fonction hépatique chez un pourcentage de patients pouvant atteindre 15 %. Ces anomalies peuvent soit progresser, demeurer intactes ou à l'état transitoire sur un traitement continu. Tout patient qui subit un traitement avec ce médicament et qui présente des symptômes ou signes faisant état d'un trouble hépatique, ou qui a subi un examen hépatique anormal, doit être évalué afin de déceler des indices de développement d'autres réactions hépatiques plus graves. Des réactions hépatiques graves, incluant l'ictère et des cas d'hépatite fatals, ont été signalées chez des patients ayant pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, la prise de ce médicament doit être interrompue si l'anomalie des analyses hépatiques persiste ou s'aggrave, si des signes et symptômes cliniques

pouvant indiquer une maladie hépatique se développent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Les tests de la fonction hépatique doivent être contrôlés de façon périodique durant un traitement de longue durée. Il doit y avoir une étroite supervision, s'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'une altération de la fonction hépatique.

Un examen a été effectué pour déterminer la fréquence de l'atteinte hépatique aiguë chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS, en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991<sup>73</sup>. L'ibuprofène a été prescrit à 311 716 de ces patients. L'incidence d'atteinte hépatique aiguë chez les personnes qui utilisaient l'ibuprofène était de 1,6/100 000, ce qui représentait la plus faible incidence parmi les 8 études qui ont été effectués sur l'AINS et considérablement plus bas que l'incidence chez les personnes utilisant le kétoprofène, le piroxicam, le fenbrufène ou le sulindac. Les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'occurrence de l'atteinte hépatique aiguë chez le groupe de personnes utilisant les AINS, étaient l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'une arthrite rhumatoïde. Selon les données, l'usage à court terme de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique ne devrait pas causer de problèmes en ce qui concerne le développement des maladies hépatiques.

### **Neurologie**

Certains patients qui utilisent l'ibuprofène peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou une dépression. Les patients qui éprouvent ces effets secondaires doivent faire preuve de prudence en effectuant des activités exigeant de la vigilance.

### **Système immunitaire**

À l'instar d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'infection.

Des symptômes de méningite aseptique (raideurs au cou, maux de tête graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés à l'occasion avec certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, diverses maladies des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés à cette condition. Par conséquent, le médecin doit rester vigilant par rapport au développement de cette complication chez de tels patients.

### **Ophtalmologie**

Des troubles et réduction de vision ont été signalées à la suite de la prise l'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes se manifestent, la prise de ce médicament doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être effectué. Tout patient à qui ce médicament est administré pendant une période prolongée, doit subir un examen ophtalmologique périodique.

### **Fonction rénale**

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez certains animaux pendant une longue période a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et autres syndromes néphrotiques occasionnels ont été signalés chez les humains.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients ayant des conditions pré-rénales menant à la réduction du débit ou du volume sanguin, où les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez ces patients peut entraîner une réduction de la formation de prostaglandine liée à la dose, et pourrait précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients présentant un plus grand risque de développement de cette réaction sont ceux qui souffrent d'une déficience des fonctions rénales, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption du traitement à l'aide d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivie du retour à la condition de santé préalable au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, le médicament doit être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients ayant une fonction rénale affaiblie. Dans ce cas, l'administration de plus faibles doses d'ibuprofène doit être envisagée et les patients surveillés de près.

Durant un traitement de longue durée, les fonctions hépatiques doivent être contrôlées de façon périodique.

Il existe un risque potentiel d'hyperkaliémie dans le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, particulièrement chez les patients souffrant de troubles médicaux tels que le diabète mellitus ou l'insuffisance rénale; les personnes âgées ou les patients recevant des traitements concomitants avec bloqueurs b-adrénergiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou autres substances diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés périodiquement durant les traitements de longue durée, surtout chez les patients qui sont à risque.

### **Sensitivité/Résistance**

Les patients qui sont sensibles à l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être aussi sensibles à tout autre AINS.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Les études sur la reproduction des rats et des lapins, n'ont démontré aucune évidence en matière d'anomalies congénitales. Cependant, les études effectuées sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réaction humaine. Étant donné que les effets des AINS sur le système cardiovasculaire foetal est inconnu, l'usage de l'ibuprofène doit être évité à la fin de la grossesse. Comme les autres médicaments reconnus pour inhiber la synthèse de la prostaglandine, une incidence accrue de dystocie et une parturition retardée ont été notées chez les rats. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée durant la grossesse.

La possibilité que l'ibuprofène puisse traverser le placenta est inconnue.



**Femmes qui allaitent :** La fixation élevée de protéines et un niveau plus bas de pH dans le lait maternel par rapport au plasma ont tendance à inhiber l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel<sup>18</sup> (consulter la section **MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**Pédiatrie (moins de 6 mois) :** Les études effectuées jusqu'ici n'ont pas démontré de problèmes spécifiques à la clientèle pédiatrique qui pourrait limiter l'utilité de l'ibuprofène chez les enfants de 6 mois et plus.

**Gériatrie (plus de 65 ans) :** Les patients de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de souffrir d'un éventail d'effets indésirables à la suite de l'ingestion de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants face à l'ulcération et aux saignements. La plupart des événements gastro-intestinaux fatals rapportés proviennent de cette population. Les patients plus âgés encourent également le risque d'ulcération et de saignement de la partie inférieure de l'oesophage.

Pour de tels patients, il faudra songer à donner une dose de départ plus faible que celle qui est généralement recommandée, avec ajustement individuel au besoin et sous supervision étroite (consulter la section **Système Gastro-intestinal**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités avec une dose d'ibuprofène ( $\geq 1200$  mg/jour), impliquent le système gastro-intestinal.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique. Dans ce cas, ils ne devraient pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables tirées d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés au médicament et pour en estimer les taux.*

### **Expérience de la prescription :**

Les réactions indésirables suivantes ont été observées chez des patients traités avec des prescriptions de doses ( $\geq 1200$  mg/jour).

**Remarque :** Les réactions inscrites sous une relation de cause à effet inconnue sont celles qui se sont produites dans des circonstances où un lien causal n'a pas pu être établi. Cependant, dans ces rares circonstances, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène ne peut être exclue.

### ***Système nerveux central :***

Incidence de 3 à 9%: étourdissements

Incidence 1 à 3%: maux de tête, nervosité

Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, anormalités de rêve

La méningite aseptique et la méningo-encéphalite, avec un cas d'accompagnement d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez les patients qui prennent l'ibuprofène de façon intermittente et qui n'avaient aucune maladie des tissus conjonctifs.

### ***Dermatologique :***

Incidence de 3 à 9%: éruption cutanée (incluant le type maculopapulaire)

Incidence de 1 à 3%: prurit

Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson

### ***Endocrine :***

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique.

### ***Gastrointestinal :***

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant un traitement à l'aide de la prescription d'ibuprofène touchent le système gastro-intestinal.

Incidence de 3 à 9 % : nausée, douleurs épigastriques, aigreurs d'estomac.

Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnements ou flatulence).

### ***Métabolique :***

Incidence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, de l'oedème, rétention d'eau.

La rétention qui survient généralement dès après l'arrêt du médicament (voir la section **MIS EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### ***Rénal :***

Relation de cause à effet inconnue : clairance ralentie de la créatinine, polyurie azotémie.

À l'instar d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut diminuer la fonction rénale et augmenter la rétention sodique. L'apport sanguin aux reins et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez les patients dont la fonction rénale était légèrement compromise et qui ont pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. La nécrose papillaire rénale a été signalée. Un certain nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (voir **MIS EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### ***Affectant les sens :***

Incidence de 1 à 3 % : acouphènes.

Tout patient qui se plaint de problèmes oculaires pendant qu'il suit un traitement d'ibuprofène doit subir un examen ophtalmologique.

Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

#### **Expérience de la vente libre : Littérature (pour dosages $\leq 1200$ mg/jour)**

Un chercheur a mené une analyse approfondie de données publiées au sujet de l'innocuité relative de doses d'ibuprofène et d'acétaminophène en vente libre.<sup>87</sup> Sur 96 essais randomisés et à l'insu, 10 essais d'une durée de sept jours ou moins ont servi à comparer directement l'innocuité des deux médicaments. Dans trois de ces essais, l'incidence d'effets indésirables le plus élevée était avec l'acétaminophène; aucun effet indésirable n'a été signalé parmi six de ces essais; et une incidence accrue d'ibuprofène a été dénoté dans un essai. Il a été rapporté dans ce sous-ensemble de 10 études que les effets indésirables gastro-intestinaux constituaient le type d'effet indésirable le plus fréquemment signalé. Il s'agissait en grande partie de dyspepsie, de nausées ou de vomissements. Aucun événement GI ne semblait justifier un suivi. L'auteur a donc conclu une absence de réactions GI graves.

Il a été conclu que : « Bien que nous reconnaissons que les données susmentionnées sont très sélectives et reposent sur des renseignements tirés de divers types d'essais et de populations, elles nous ont tout de même permis de constater l'incidence relativement faible de graves réactions indésirables associées aux deux médicaments pris à des doses de vente libre. »

Une étude à double insu, contrôlée (N = 1 246) a été menée prospectivement pour évaluer la tolérabilité gastro-intestinale de la dose et de la durée maximale de l'utilisation de l'ibuprofène en vente libre (1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs) en comparaison au placebo. Cette étude a été effectuée auprès de sujets en santé et représentatifs d'une population utilisant des analgésiques en vente libre. Les réactions indésirables gastro-intestinales étaient semblables chez les deux groupes utilisant le placebo et l'ibuprofène (67 de 413, 16 % avec le placebo c. 161 de 833, 19 % avec l'ibuprofène). Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans le pourcentage d'interruption due à une réaction gastro-intestinale. Les réactions indésirables gastro-intestinales qui étaient signalées chez 1 % ou plus de sujets étaient la dyspepsie, la douleur abdominale, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Dix-sept (1,4 %) sujets ont obtenu des tests de sang occulte positifs : la fréquence était comparable d'un traitement à l'autre. Lorsqu'utilisé selon les directives pour traiter la douleur épisodique, l'ibuprofène en vente libre est bien toléré avec une dose maximale de 1 200 mg/jour pendant 10 jours.

Au cours de deux analyses à essais multiples<sup>89,90</sup>, une méta-analyse<sup>91</sup> et une analyse documentaire,<sup>87</sup> les doses uniques d'ibuprofène ont démontré une faible incidence de réaction gastro-intestinale au médicament, comparé à celle de l'acétaminophène et du placebo. L'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament a été confirmé dans des rapports de systèmes de déclaration spontanée au Royaume-Uni<sup>95</sup>, en France et aux États-Unis<sup>96</sup>, où une prescription n'est pas nécessaire pour obtenir de l'ibuprofène à une dose quotidienne allant jusqu'à 1 200 mg. Un essai clinique randomisé, récemment effectué à grande échelle<sup>97</sup> et comparant les doses d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène offertes en vente libre chez 8 677 adultes, a révélé que les taux de réactions indésirables importants se déclinaient ainsi : 18,7 % pour l'aspirine, 13,7 % pour l'ibuprofène et 14,5 % pour l'acétaminophène. L'ibuprofène n'était pas différent de l'acétaminophène sur le plan statistique. L'ensemble des réactions gastro-intestinales (dont la dyspepsie) et la douleur abdominale étaient moins fréquents avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) que l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'aspirine (7,1 % et 6,8 %) [tous confondus  $p < 0,035$ ]. On a conclu que « La tolérabilité globale de l'ibuprofène dans cette étude à grande échelle était équivalente à celle du paracétamol et meilleure que celle de l'[AAS]. »

### **Réactions indésirables moins courantes du médicament dans les essais cliniques (<1%)**

#### **Expérience de la prescription :**

**Remarque :** Les réactions inscrites sous la Relation de cause à effet inconnue sont celles qui se sont produites dans des circonstances où un lien causal n'a pas pu être établi. Cependant, pour ces événements rares, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène ne peut être exclue.

#### **Allergique :**

- Anaphylaxie (consulter la section **CONTRE-INDICATIONS**)  
Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

#### **Cardiovasculaire :**

- Insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale et une pression artérielle élevée.

Relation de cause à effet inconnue : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

#### **Système Nerveux Central :**

- Dépression
- Insomnie

#### **Dermatologique :**

- éruptions vésicobulleuses
- urticaire
- érythème polyforme

### ***Endocrine :***

Un retard menstruel pouvant atteindre deux semaines et un saignement utérin dysfonctionnel sont survenus chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène, à une dose de 400 mg trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

### ***Gastrointestinal :***

- ulcère duodéal ou gastrique avec saignement et/ou perforation
- hémorragie gastro-intestinale
- mélaena
- ictère
- fonction hépatique anormale (SGOT, phosphatase alcaline et bilirubine dans le sérum)

### ***Hématologique :***

- Leucopénie
- diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite

Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopenie, épisodes de saignement (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

### ***Hépatique :***

- Hépatite
- Ictère
- fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine dans le sérum et phosphatase alcaline)

### ***Affectant les sens :***

- Amblyopie (vision trouble ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Vue d'ensemble**

Bien que l'ibuprofène se lie de façon extensive aux protéines du plasma, les interactions avec d'autres médicaments ayant un lien protéinique ne se produisent que rarement. Néanmoins, il est important d'être vigilant lorsque d'autres médicaments présentant aussi une affinité élevée pour les sites de liaison protéinique sont utilisés conjointement. Aucune interaction n'a été signalée dans les cas où l'ibuprofène a été utilisé de façon conjointe avec le probénécide, la thyroxine, les stéroïdes, les antibiotiques ou les benzodiazépines.

### **Interactions entre médicaments**

**Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS :** L'utilisation de l'ibuprofène avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée à cause de la possibilité d'effets secondaires supplémentaires. Les études animales démontrent que lorsque l'acide acétylsalicylique est administré en combinaison avec les AINS, y compris l'ibuprofène, ceci entraîne une diminution marquée de l'activité anti-inflammatoire avec une réduction du niveau sanguin par rapport au

médicament qui ne contient pas d'aspirine. Des études de biodisponibilité à dose simple conduites sur des volontaires normaux n'ont démontré aucun effet de l'acide acétylsalicylique combiné à l'ibuprofène sur le niveau sanguin. Aucune étude clinique corrélative n'a été menée.

**Acétaminophène :** Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'usage conjoint l'ibuprofène n'est pas recommandé : il pourrait accroître le risque d'effet rénal indésirable.

**Digoxine<sup>74</sup> :** Il a été démontré que l'ibuprofène augmente la concentration sérique du digoxine. Un contrôle accru et des ajustements de dosage de glucoside digitalique pourraient être nécessaires pendant et après une thérapie conjointe à l'ibuprofène.

**Type coumarine<sup>75,76</sup> :**

De nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables pour le tractus gastro-intestinal, tels que l'ulcération et le saignement. Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, une thérapie conjointe de l'ibuprofène et de la warfarine requiert une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucune modification du dosage d'anticoagulant n'est nécessaire. De nombreuses études contrôlées à court terme ne sont pas parvenues à démontrer que l'ibuprofène avait un impact significatif sur le temps de prothrombine ou une série d'autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des individus prenant des anticoagulants de type coumarine. Néanmoins, le médecin doit être vigilant pendant l'administration de l'ibuprofène aux patients prenant des anticoagulants.

**Agents Hypoglycémiques :** L'ibuprofène pourrait augmenter les effets hypoglycémiques des agents antidiabétiques oraux et de l'insuline.

**Anti hypertensives :** Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire. Ainsi, l'inhibition de leur synthèse par les AINS pourrait avoir un effet sur le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent élever la tension artérielle chez les patients recevant un médicament antihypertenseur. Deux méta-analyses<sup>77,78</sup> ont observé cette relation : l'une avec les AINS en tant que classe et l'autre avec certains AINS en particulier. Cependant, l'ibuprofène n'a pas modifié de façon significative la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conséquemment à cette absence d'effet, une étude effectuée par Davies et coll.<sup>79</sup> a démontré que 1 600 mg/jour d'ibuprofène pendant 14 jours n'atténuait pas l'effet antihypertenseur de deux bloquants  $\beta$ -adrénergiques. L'étude de Houston et coll.<sup>80</sup> n'a démontré aucun effet à la suite d'une thérapie d'ibuprofène de trois semaines sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais il n'est pas connu si cette absence d'interaction s'étend aux autres classes de bloquants de canal calcique.

Lorsque la pression de perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et les angiotensines II sont tous les deux d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale.<sup>81</sup> Comme classe, la combinaison des AINS et de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait en théorie avoir le potentiel de diminuer la fonction rénale. Une étude a découvert une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités à l'hydrochlorothiazide et au fosinopril, ayant reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois.<sup>82</sup> Par contraste, l'étude Minuz<sup>83</sup> n'a révélé aucun effet antihypertenseur de l'énalapril ou de la rénine dans le plasma ou de l'aldostérone après deux jours de traitement d'ibuprofène à 1 200 mg/jour.

Il est clair que la relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Les avantages d'un traitement concomitant devraient être analysés et comparés aux risques potentiels avant d'être prescrit. Si l'ibuprofène est recommandé pour un usage à **long terme**, alors un contrôle périodique de la tension artérielle pourrait être utile. Le contrôle de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène est recommandé comme **analgésique** pour un usage **à court terme**.

**Diurétiques** : Des études cliniques, de même que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire le facteur natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale de la prostaglandine. Durant une thérapie concomitante à l'ibuprofène, le patient doit être surveillé de près pour déceler tout signe d'insuffisance rénale aussi bien que pour s'assurer de l'efficacité diurétique.

**Antacides**<sup>84</sup> : Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y avait aucune interférence avec l'absorption d'ibuprofène lorsqu'administré en conjonction avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

**Antagonistes H2** : Lors d'études sur des volontaires humains, la coadministration de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a présenté aucun effet substantif sur les concentrations de sérum d'ibuprofène.

**Méthotrexate**<sup>85</sup> : Il a été signalé que l'ibuprofène et d'autres AINS inhibent concurrentiellement l'accumulation de méthotrexate dans les reins de lapins. C'est une indication possible que l'ibuprofène pourrait augmenter la toxicité du méthotrexate. Il est important d'être vigilant lorsque l'ibuprofène est administré conjointement avec le méthotrexate.

**Lithium**<sup>86</sup> : Au cours d'une étude sur onze volontaires en santé l'ibuprofène a produit une augmentation du taux de lithium dans le plasma et une réduction de la clairance rénale de lithium. La concentration minimum moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale de lithium a diminué de 19 % durant cette période d'administration concomitante de médicaments. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale de la prostaglandine par l'ibuprofène. En conséquence, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés conjointement, les sujets doivent être observés avec soin pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

#### **Interaction du médicament avec les aliments**

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

#### **Interaction du médicament avec les herbes médicinales**

Aucune interaction n'a été établie avec les herbes médicinales.

#### **Interactions du médicament en laboratoire**

Aucune interaction n'a été établie durant les textes en laboratoire.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

- Ne pas prendre plus de six comprimés ou caplets de 200 mg en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

**Adultes et enfants de plus de 12 ans :** Prendre 1 ou 2 comprimés ou caplets de 200 mg toutes les quatre heures au besoin. Ne pas dépasser six comprimés ou caplets de 200 mg en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

### Dose manquée

Si vous oubliez de prendre une dose, suivez l'horaire normal de la posologie sans dépasser la dose maximum recommandée en 24 heures.

## SURDOSAGE

**Symptômes de la surdose** <sup>102-104</sup>: La toxicité de la surdose d'ibuprofène dépend de la quantité de produit ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réactions individuelles peuvent varier, ce qui fait qu'il est nécessaire que chaque cas soit évalué séparément. Bien que rares, des cas de toxicité grave et de décès ont été signalés à la suite d'une surdose d'ibuprofène. Les symptômes les plus fréquemment signalés par rapport à une surdose d'ibuprofène comprennent : la douleur abdominale, la nausée, les vomissements, la léthargie et la somnolence. Parmi les autres symptômes du SNC, il y a les maux de tête, l'acouphène, la dépression du SNC et les convulsions. Des symptômes tels que l'acidose métabolique, le coma, l'insuffisance rénale aiguë et l'apnée (principalement chez de très jeunes enfants) pourraient se produire dans de rares circonstances. Une toxicité cardiovasculaire, dont l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire, a aussi été signalée.

**Traitement de la surdose:** En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par induction de vomissement (chez les patients alertes seulement) ou lavage gastrique. Le vomissement est plus efficace s'il est provoqué dans les 30 minutes de l'ingestion. Du charbon actif administré oralement pourrait aider à réduire l'absorption de l'ibuprofène lorsqu'il est donné moins de deux heures après l'ingestion. Certaines données prouvent que l'administration répétée de charbon actif pourrait lier le médicament diffusé depuis la circulation.<sup>112</sup> L'induction de la diurèse pourrait être utile. Le traitement d'une surdose aiguë est principalement un soutien. Il pourrait être nécessaire de gérer l'hypotension, l'acidose et les saignements gastro-intestinaux.

**Chez les patients en pédiatrie,** la quantité estimée d'ibuprofène ingérée selon le poids corporel pourrait servir à prédire le potentiel de développer une toxicité, bien que chaque cas doive être évalué individuellement. Il est peu probable qu'une surdose d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg entraîne la toxicité. Les patients en pédiatrie qui ingèrent de 100 à 200 mg/kg peuvent être pris en charge par induction de vomissements et par une durée d'observation minimale d'au moins quatre heures. Les patients en pédiatrie qui ingèrent de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène doivent subir une vidange gastrique immédiate, suivie d'une durée d'observation minimale d'au moins quatre heures. Les patients en pédiatrie qui ingèrent plus de 400 mg/kg doivent recevoir des soins



médicaux immédiatement, être observés minutieusement et suivre un traitement de soutien approprié. Il n'est pas recommandé d'induire le vomissement à des doses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

**Chez les patients adultes**, la dose apparemment ingérée ne semble pas être un facteur prédictif de toxicité. Le besoin de soins médicaux et d'un suivi doit être dicté par les circonstances de l'ingestion de la surdose. Les adultes symptomatiques doivent être évalués, observés et soutenus attentivement.

**Exemples de surdose d'ibuprofène** : Un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, notamment d'une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë presque fatale après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène<sup>1</sup>. Il a dû être traité à la dialyse pendant plusieurs mois, après quoi une amélioration de sa fonction rénale est survenue.

Chez les enfants, il est peu probable qu'une surdose d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg entraîne la toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène apparemment ingérée ne semble pas être un facteur prédictif de toxicité.

À travers le remplacement des électrolytes et d'autres mesures intensives, un enfant de 21 mois a retrouvé sa santé 5 jours après l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène<sup>2</sup>. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène et qui a été traité au charbon activé, a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë mais a récupéré au cours de 72 heures<sup>3</sup>. Un enfant de six ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène<sup>4</sup>. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et diverses mesures de soutien et a récupéré dans les 24 heures.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.<sup>1</sup> Des preuves solides appuient le concept selon lequel le principal mécanisme d'action de l'ibuprofène (et d'autres AINS) est liée à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.<sup>2</sup>

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras d'origine naturelle qui sont diffusés à grande échelle dans les tissus. Elles sont considérées comme un facteur commun dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit que les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines est la prostaglandine endopéroxyde synthase, également connue sous le nom de cyclo-oxygénase. D'importantes données indiquent que le principal mécanisme d'action analgésique et antipyrétique des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.<sup>3</sup> D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation des lysosomes et de la membrane plasmique ont été observés, mais la pertinence potentielle de ces effets sur l'analgésie et l'antipyrésie induites par l'ibuprofène est nébuleuse.

## **Pharmacodynamique**

Une récente étude a confirmé que 400 mg d'ibuprofène offrait un soulagement beaucoup plus rapide tel que mesuré par le premier soulagement perceptible, le soulagement significatif, le soulagement complet et une efficacité analgésique globale supérieure comparativement à 1 000 mg d'acétaminophène pour le soulagement d'un mal de tête épisodique provoqué par la tension.<sup>22</sup>

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** L'ibuprofène est rapidement et presque complètement absorbé. Les concentrations de sérum atteignent leur intensité maximale dans les 1 à 2 heures chez les adultes.<sup>4</sup> Chez les enfants fébriles âgés de 3 mois à < 12 ans, le temps qui s'écoule avant la concentration de sérum maximale est de 1,60 et 1,54 heure pour l'ibuprofène 5 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement.<sup>5</sup> Nahata<sup>6</sup> en est arrivé au temps avant la concentration maximale de 1,1 et 1,2 heure pour ces doses respectives. Une étude semblable menée auprès d'enfants fébriles par Walson<sup>7</sup>, qui a utilisé une suspension d'ibuprofène, a permis d'obtenir une concentration de sérum maximale de 1,3 et 1,7 heure pour l'ibuprofène 5 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement. Walson a aussi découvert que la concentration plasmatique moyenne d'ibuprofène après une heure était de  $21,7 \pm 6,7$  et  $28,4 \pm 15,2$  µg/ml pour 5 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement. La nourriture diminue la durée, mais pas l'étendue de l'absorption.<sup>4</sup>

**Distribution :** Après administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène était de 0,1-0,2 L/kg chez les adultes.<sup>8</sup> Chez les enfants fébriles, le volume de distribution était de 0,18 et de 0,22 L/kg pour l'ibuprofène 5 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement.<sup>5</sup>

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène se lie de façon extensive au plasma humain complet et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée.<sup>8</sup> On ne dénote aucune accumulation plasmatique appréciable d'ibuprofène ou de ses métabolites à la suite de doses répétées.<sup>4</sup>

**Métabolisme :** L'ibuprofène est un mélange racémique de R(-) ibuprofène et de S-(+) ibuprofène. Le R(-) ibuprofène subit une conversion énantiomérique extensive vers le S-(+) ibuprofène chez les humains, en moyenne entre 53 % et 65 %<sup>9</sup>. On croit que le S-(+) ibuprofène est l'énantiomère le plus actif sur le plan pharmacologique. Deux principaux métabolites, 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] acide propionique et 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)] acide propionique, ont été dépistés dans le plasma et l'urine.<sup>10</sup> Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont aussi été trouvés dans l'urine en très petites concentrations.<sup>11,12</sup> Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme catalyste le plus important dans la formation de métabolites oxydatifs de l'ibuprofène R(-) et S-(+).<sup>13</sup> Environ 80 % d'une dose est déposée dans l'urine, principalement en carboxymétabolites et en hydroxymétabolites conjugués.<sup>8</sup> L'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes qui métabolisent les médicaments chez le rat.<sup>10</sup>

**Élimination :** La demi-vie de l'ibuprofène dans le plasma chez les adultes est de 1,5 à 2,0 heures.<sup>14</sup> Chez les enfants fébriles, la demi-vie plasmatique est de 1,65 et de 1,48 heures pour l'ibuprofène 5 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement.<sup>5</sup> Les médicaments et métabolites parents sont principalement excrétés dans l'urine; la bile et les fèces sont des voies d'élimination relativement mineures. L'excrétion totale dans l'urine se situe entre 70 % et 90 % de la dose administrée dans les 24 heures.<sup>8</sup>

**Transfer dans le lait maternel et le placenta :** L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel à la suite de l'ingestion d'un comprimé d'ibuprofène à 400 mg toutes les six heures pendant cinq doses était au-dessous du niveau (c.-à-d. 1 µg/ml) de détection.<sup>17</sup> Cependant, une étude menée plus tard au moyen d'une épreuve plus sensible a révélé que l'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel 30 minutes après une ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, à une concentration de 13 ng/ml. Le ratio lait:plasma était de 1:126, et le calcul de l'exposition à l'ibuprofène d'un nourrisson allaité était environ 0,0008 % de la dose maternelle.<sup>18</sup> On ne sait pas si l'ibuprofène traverse le placenta.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** Les résultats pharmacocinétiques de l'ibuprofène ont également été évalués chez les enfants dont le métabolisme a été déclaré similaire à celui des adultes. Walson a rapporté que pour l'ibuprofène 10 mg/kg administré à des enfants de moins de 12 ans, les concentrations maximales dans le plasma étaient observées à 1,5 heures, et ont ensuite diminué; la demi-vie plasmatique est de 1,8 heure.<sup>16</sup> Par conséquent, l'ibuprofène semble avoir un profil pharmacocinétique semblable dans tous les groupes d'âge examinés.

**Gériatrie :** Rien ne prouve que le métabolisme ou l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées sont différents. Une évaluation pharmacocinétique d'ibuprofène chez des sujets gériatriques de 65 à 78 ans comparés à de jeunes sujets adultes (22 à 35 ans) n'a démontré aucune différence significative dans les profils cinétiques de l'ibuprofène pour les deux groupes d'âge.<sup>15</sup> En plus, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge dans le modèle d'excrétion urinaire du médicament et de ses métabolites majeurs.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les caplets d'ibuprofène doivent être entreposés dans des contenants hermétiquement fermés à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Formes posologiques et conditionnement:**

Pour les adultes: Chaque caplet d'ibuprofène de couleur brune, enrobé d'une pellicule contient 200 mg d'ibuprofène.

Les caplets d'ibuprofène sont disponibles en flacons HDPE de 120.

#### **Composition des caplets d'ibuprofène 200 mg:**

Ibuprofène, cire de carnauba, dioxyde de silice colloïdal, amidon de maïs, oxyde de fer, lactose, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone, laurilsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, eau.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

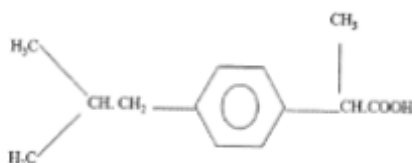
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Ibuprofène
Nom chimique :	(±) 2-(4-(2-méthylpropyl)phényl)acide benzoïque
Other names:	(±) acide p-isobutylhydratropique (±) 2-(4-isobutylphényl)-acide propionique

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{13}H_{18}O_2$ ; 206.28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Propriétés physiques :	Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs à odeur typique
Solubilités:	Pratiquement insoluble dans l'eau à un pH acide mais très soluble à un pH supérieur à 8.0
Valeurs pKa et pH:	pKa: 4.5 - 4.6
Point de fusion:	75 - 77 °C
Coefficient de partition octanol/eau:	Élevé

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude comparative a été menée pour déterminer la biodisponibilité relative d'un caplet de 200 mg d'ibuprofène (Vita Health Products Inc., MB, Canada) comparé à un caplet de 200 mg d'Advil® (Whitehall Robins, ON, Canada), chez 16 hommes et femmes volontaires, en bonne santé et non-fumeurs. Le plan d'étude a été effectué à l'insu, en état de jeûne, avec une dose, deux traitements, deux périodes, deux séquences, deux phases croisées et une période d'interruption de 7 jours entre les doses. Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau suivant:

**Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Ibuprofène</b> <b>(1 x 200 mg)</b> <b>Provenant de données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>
--

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance#
AUC <sub>T</sub> ‡ (µg.h/mL)	71,310 71,86 (12,76%)	72,634 73,94 (19, 10%)	98,2	92,87 – 103,79
AUC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	73,997 74,59 (12,89%)	75,211 76,70 (20,19%)	98,4	93,10 – 103,97
C <sub>max</sub> (µg/mL)	20,476 20,75 (17,45%)	20,357 20,78 (19,57%)	100,6	91,23 – 110,90
T <sub>max</sub> § (h)	2,2 (47,25%)	1,94 (56,83%)		
T <sub>1/2</sub> <sup>2</sup> (h)	2,13 (19,98%)	2,19 (29,29%)		

\* Caplets d'ibuprofène 200 mg (Vita Health Products Inc., MB, Canada)

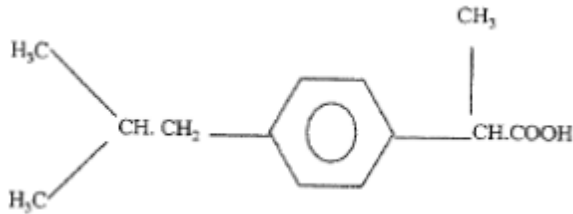
† Caplets d'Advil® 200 mg (Whitehall Robins, ON, Canada)

§ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement ou en médiane (intervalle) seulement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Formule développée et chimie

Chimiquement, l'ibuprofène est décrit en tant qu'acide propionique 2-(4-isobutylphényl), et voici sa formule développée.



L'ibuprofène est un solide blanc et cristallin, avec une odeur et un goût légers. Il est non hygroscopique et a une faible solubilité dans l'eau. Le composé est grandement soluble dans des solvants organiques et des solutions aqueuses alcalines. À l'état sec, il est stable physiquement et chimiquement. Il a un point de fusion d'environ 75 °C.

### Études animales

Après des doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène C<sup>14</sup> à des rats, la concentration plasmatique maximale est survenue à la première observation ou avant (20 minutes dans le groupe de 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe de 150 mg/kg), et le pic a été observé dans les 45 minutes de l'administration dans presque tous les tissus examinés. La concentration dans le plasma et le tissu a diminué à des niveaux très faibles six heures après la dose de 20 mg/kg et 17 heures après la dose de 150 mg/kg. Seize à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène ont été excrétés dans l'urine.<sup>105</sup>

Une dose semblable a été administrée à des chiens pendant une période qui pouvait aller jusqu'à six mois sans signe d'accumulation du médicament ou de ses métabolites.<sup>105</sup>

### Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les animaux

Comme plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire tel que démontré, en prévenant la disposition des plaquettes dans le pontage aorto-pulmonaire artériel du chien<sup>106</sup>. Le rôle protectif du médicament contre une embolie pulmonaire fatale chez les lapins, par injection intraveineuse avec l'acide arachidonique peut aussi être relié à l'inhibition plaquettaire.<sup>107,108</sup>

Diverses prostaglandines et la thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), sont des facteurs importants dans l'agrégation plaquettaire normale. Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase réduisent la production et la libération de thromboxane A<sub>2</sub>, diminuant ainsi l'agrégation plaquettaire.<sup>109</sup> L'ibuprofène peut aussi réduire la fluidité de la membrane plaquettaire, ce qui réduit l'agrégation,<sup>110</sup> mais on ne sait pas dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> est en cause.

### Humains

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients qui ont été traités au moyen du médicament pendant un mois. On a déterminé qu'il s'agissait d'acide phénylpropionique 2-4',(2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et d'acide phénylpropionique 2-4'(2-carboxpropyl) (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrété dans

l'urine de patients en tant que métabolite B, 1/10 en tant qu'ibuprofène inchangé et 1/10 en tant que métabolite A. Le reste de la dose n'a pas été trouvé dans l'urine.<sup>105</sup>

### **Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, les hémorragies et les délais de coagulation chez des volontaires normaux**

Des études sur l'agrégation plaquettaire ont été menées au moyen de la méthode Sekhar. L'agrégation plaquettaire a chuté considérablement à une dose de 1 800 mg par jour d'ibuprofène administré sur une période de 28 jours.

On a aussi découvert que l'ibuprofène influe sur l'agrégation induite par l'ADP dans une moindre mesure que sur celle induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par recalcification du plasma citraté riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine) n'a pas été influencée par le traitement à l'ibuprofène. De même, l'ibuprofène n'a pas exercé d'effet sur le temps de coagulation du sang entier ou le temps de prothrombine. Les tests de temps de saignement effectués deux heures après l'administration d'ibuprofène ont montré une augmentation considérable liée à la dose.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité liées à une dose unique**

Des études de toxicité liées à une dose unique ont été menées chez des souris, des rats et des chiens.<sup>105</sup>

Les valeurs de LD50 pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes:

Souris :	Orale	800 mg/kg
	Intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat :	Orale	1 600 mg/kg
	Sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement chez les souris se sont manifestés par la prostration, tandis que chez les rats, on notait la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et la respiration laborieuse. La mort est survenue dans les 3 jours à la suite de perforation d'ulcères gastriques chez les souris et de l'ulcération intestinale chez les rats, peu importe la voie d'administration.

Des doses simples de 125 mg d'ibuprofène et plus administrées à des chiens ont causé des vomissements, l'albuminurie provisoire, la perte de sang dans les fèces et des érosions dans le pylore et l'antrum pylorique. On n'a noté aucune conséquence de maladie lorsque les doses étaient de 20 ou de 50 mg/kg.

### **Études toxicologiques liées à des doses multiples**

Le niveau qui n'induit aucun effet a été déterminé au moyen de groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles, qui ont reçu une dose orale pendant 26 semaines d'ibuprofène 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg dans l'hydroxyéthylcellulose 0,4 %. Le groupe témoin consistait en 20 mâles et 20 femelles qui ont reçu de l'hydroxyéthylcellulose 0,4 %. Les rats ont été pesés trois fois par jour, et des échantillons de sang ont été prélevés la dernière semaine de l'administration du médicament. Les rats ont été sacrifiés le jour après la dernière dose et par suite on a fait un examen des organes internes.

Les rats qui ont reçu de l'ibuprofène pendant 26 semaines ont grandi normalement, sauf pour les mâles qui prenaient 180 mg/kg/jour, ceux qui ont considérablement moins gagné de poids que les rats du groupe témoin. Un rat mâle qui recevait 180 mg/kg/jour est décédé en raison de lésions intestinales, et on croyait que le décès était lié au traitement. Les mâles et les femelles qui recevaient 180 mg/kg/jour étaient anémiques; la numération glomérulaire et l'activité des glutamates pyruvate transaminases plasmatiques n'ont pas été altérées considérablement. Le rapport organes:poids corporel des mâles qui ont reçu 180 mg/kg/jour était habituellement plus élevé que la normale. Dans le cas de certains organes, cela découlait du poids inférieur de ces mâles par rapport à celui des témoins. Le foie, les reins et la rate étaient les organes élargis. Les mêmes organes étaient aussi élargis chez les femelles qui recevaient 180 mg/kg/jour, mais le poids corporel de ces femelles était semblable à celui des témoins. De plus, le poids combiné de la vésicule séminale et de la prostate était en-deçà de la normale, et le poids utérin a connu une augmentation. Le poids de la glande thyroïde des mâles qui ont reçu 180, 60 ou 20 mg/kg/jour a quelque peu augmenté, pour les trois doses; cependant, aucune augmentation du genre n'a été observée chez les femelles. On n'a observé aucun changement histologique important dans le tissu des rats, sauf pour la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles qui recevaient 180 mg/kg/jour.

L'expérience ci-dessus a été adaptée pour établir si les effets du traitement à l'ibuprofène chez les rats étaient réversibles quand on mettait fin à l'administration.<sup>105</sup> Dans ce cas-ci, les rats ont reçu 180, 60 ou 20 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 13 semaines au lieu de 26 semaines, après quoi la moitié des animaux de chaque groupe ont été sacrifiés, et le reste des rats n'a reçu aucune dose pendant trois semaines, après quoi ils ont été sacrifiés. Des examens hématologiques ont été faits après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus de la phase posologique de cette expérience de 13 semaines reflétaient les résultats obtenus auparavant, où les rats ont reçu le médicament pendant 26 semaines. Les reins, la rate et les testicules des mâles qui ont reçu 180 mg/kg/jour étaient élargis, tandis que les organes des rats qui prenaient des doses inférieures étaient de poids normal. Les reins des femelles qui prenaient les trois doses étaient élargis; cet élargissement était lié à la dose. On a observé que le foie et les ovaires des femelles qui recevaient 180 mg/kg/jour étaient élargis, comme l'étaient la rate et les ovaires des femelles qui prenaient 60 mg/kg/jour. Aucun des organes élargis n'était anormal sur le plan histologique. Trois semaines après la cessation du traitement, le rapport organes:poids corporel était entièrement ou presque revenu à la normale. Les rats qui recevaient 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la quatrième semaine de l'administration, et quand on les a examinés après la dernière dose, on a découvert des lésions intestinales. Ces effets n'ont pas été observés aux doses inférieures; ce qui confirme les résultats de la première expérience. Étant donné que la dose la plus élevée de 180 mg/kg/jour n'était que



modérément toxique, un groupe additionnel de rats a reçu 540 mg/kg/jour.<sup>105</sup> Tous ces rats sont morts ou ont été tués in extremis après une administration pendant 4 jours. Tous les rats avaient des ulcères intestinaux associés de péritonite, et chez certains rats, les tubules rénaux étaient quelque peu dilatés.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats est les dommages intestinaux. L'ibuprofène altère le rapport organe:poids corporel de certains organes, comme le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anormalité histologique ne se soit produite et que l'effet soit réversible. L'élargissement du foie et des reins peut être le produit de l'hypertrophie associée au travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que le sens de l'effet sur d'autres organes est inconnu. S'il est administré en doses létales, l'ibuprofène induit de légères lésions rénales, en plus des dommages intestinaux.

### **Potentiel carcinogénique**

Trente rats mâles et trente rats femelles ont reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pour les 60 semaines suivantes. Des ulcérations intestinales étaient le seul effet pathologique spécifique observé. On n'a dénoté aucun signe d'induction de tumeurs, et on a conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez le rat.<sup>111</sup>

### **Étude de tératologie chez les lapins**

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg jour d'ibuprofène du jour 1 au jour 29 de grossesse. Le poids foetal moyen n'a pas été touché; la taille de la portée n'a pas changé aux doses plus faibles. Des malformations congénitales ont été observées dans les groupes traités et non traités, mais aucune tendance ne se répétait, si ce n'est d'une portée de 4 petits atteints de cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène s'il est administré à des doses toxiques aux lapins.<sup>105</sup>

### **Étude de tératologie chez les rats**

Les rats albinos femelles qui venaient d'être accouplés ont reçu des doses d'ibuprofène de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour du jour 1 au jour 20 de la grossesse; l'ibuprofène n'a eu aucun effet embryotoxique ou tératogène, même s'il était administré à des doses ulcérogéniques.<sup>105</sup>

### **Pénétration de l'ibuprofène dans le foetus des lapins et des rats**

À la fin de la grossesse de lapins et de rats, on a administré des doses orales uniques de 60 et 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène C<sup>14</sup>. Les lapins ont été tués trois heures après l'administration, et les rats, 1,5 heure après l'administration, après quoi du sang maternel et foetal a été recueilli. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été relevées chez la mère et le foetus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversaient facilement la barrière placentaire pour se déposer dans la circulation foetale.<sup>105</sup>

## RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
3. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24: 1-22.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5: 359-379.
5. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM: Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 88-93.
10. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolò G, Canali S: Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985; 8: 465-468.
12. Brooks CJW, Gilbert MT: Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GCMS). *J Chromatogr* 1974; 99: 541-551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
14. Dollery C: Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.

15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
16. Walson PD: Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract* 1990; 70: 19-21.
17. Albert KS, Gernaat RN: Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 40-46.
18. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquisets (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
23. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P: Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 1026-1030.
24. Cooper SA: The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7(8): 578-597.
25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT: Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen-codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 94S-105S.
26. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT: Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 64-70.
27. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff CM, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK: Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 343-352.
28. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C: Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 318-322.

29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 357-263.
30. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H: The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994; 106: 88-95.
31. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
32. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
33. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.
34. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3):327-334.
35. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, et al: Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4):456-460.
36. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.
37. Morrison JC, Long FW, Forman EK, et al: Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8):999-1002.
38. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
39. Jain AK, Vargas R, McMahan FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J: Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35: 141A.
42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-625.

43. Kauffman RE, Nelson MV: effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992; 146: 626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS: Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27: 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA: A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K: A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70: 22-25.

57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O: Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994; 49: 424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G: Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA: Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
64. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR: Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991; 29: 124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G: A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10: 387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
68. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.

69. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez-Granados R: Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.
71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.
72. Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6: 158.
73. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
74. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
75. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
76. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
77. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
78. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
79. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
80. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.

82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
85. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
86. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in nonprescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and 3epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
93. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
95. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986; 2: 292.



96. Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K: Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil. spontaneous adverse experience reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998; 7: S101.
97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
99. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN: The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988; 7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE: A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE: A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.
107. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
108. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.

109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
112. USP I: 2002: p426-427.
113. Advil® Adults Product Monograph, Pfizer Consumer Healthcare, a division of Pfizer Canada Inc. 2011 March 25: 1-38.

### PARTIE III: INFORMATIONS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Caplets d'ibuprofène, 200 mg (Comprimés USP d'ibuprofène)

Cette notice constitue la partie III d'une « Monographie du produit » de 3 parties publiée à l'issue de l'approbation d'Ibuprofen 200 mg pour la vente au Canada. Cette notice a été faite spécifiquement pour les consommateurs. Elle constitue un sommaire et ne contient pas toutes les informations sur les caplets d'Ibuprofen 200 mg. Contacter votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

- les maux de tête
- les maux de dents
- les douleurs menstruelles
- les douleurs et les maux légers du dos, des muscles, des articulations ou associés à l'arthrite
- la fièvre

##### Les effets de ce médicament :

Les caplets d'ibuprofen 200 mg contiennent de l'ibuprofène, un médicament du groupe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

L'ibuprofène aide à soulager les maux de tête et de dents, les douleurs menstruelles, articulaires et la fièvre en réduisant la production de substances nommées prostaglandines.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- si vous avez des antécédents de douleurs gastriques, d'ulcères gastro-duodénaux, de maladie cardiaque, rénale ou hépatique, ou si vous souffrez d'une autre maladie grave;
- si vous êtes sensible (allergique) à l'ibuprofène, aux autres ingrédients (voir la section « Quels sont les ingrédients non médicinaux importants? »), aux produits contenant de l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylates ou médicaments anti-inflammatoires, sauf sur avis d'un médecin;
- si vous prenez de l'AAS, des produits contenant de l'AAS ou d'autres médicaments pour le traitement de l'arthrite;
- si vous avez moins de 12 ans, sauf sur avis d'un médecin.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Ibuprofène

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont : (en ordre alphabétique)

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, eau, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, laurilsulfate de sodium, oxyde de fer, polydextrose, polyéthylène

glycol, povidone, stéarate de magnésium.

##### Les formes posologiques sont :

Caplets d'ibuprofène de 200 mg.

#### MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mise en garde et précautions sérieuses**

- Antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, hémorragies gastro-intestinales ou autres maladies du système gastro-intestinal

**AVANT** de prendre de l'ibuprofène 200 mg, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez des antécédents de troubles gastriques, d'ulcères gastro-duodénaux, de maladie cardiaque, hépatique ou rénale, ou d'autres maladies graves;
- vous ou des membres de votre famille avez souffert d'asthme, de polypes nasaux, de sinusite chronique (congestion nasale) ou d'urticaire chronique causés par l'AAS ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre (voir la section « Interactions médicamenteuses »);
- vous souffrez d'autres troubles médicaux tels que l'alcoolisme, ou êtes sujet aux hémorragies;
- vous souffrez de troubles urinaires ou sanguins, d'hypertension artérielle, de diabète, ou si vous suivez un régime alimentaire spécial (faible en sucre ou en sodium, par exemple);
- vous êtes enceinte ou allaitez, sauf sur avis d'un médecin.

Si vous prenez ce médicament sur une longue période, vous devriez consulter votre médecin régulièrement pour qu'il s'assure que le médicament ne cause aucun effet indésirable.

##### **PENDANT la prise de ce médicament :**

- indiquez à votre médecin, dentiste ou pharmacien que vous prenez ce médicament;
- faites preuve de prudence si vous conduisez ou participez à des activités nécessitant de la vigilance si ce médicament vous rend somnolent, vous étourdit ou vous donne le vertige;
- consultez votre médecin si les symptômes persistent ou si des problèmes apparaissent;
- signalez tout effet secondaire indésirable à votre médecin. Il est très important que vous le fassiez, car cela permettra d'identifier et de prévenir d'éventuelles complications;
- évitez de consommer des boissons alcoolisées, puisque celles-ci augmentent le risque de troubles gastriques;
- consultez votre médecin si vous vomissez du sang, avez du sang dans les selles ou souffrez de faiblesse;
- vous pourriez devenir plus sensible au soleil. De brèves expositions au soleil ou aux lampes solaires pourraient causer des coups de soleil, des ampoules, des éruptions

cutanées, de la rougeur, des démangeaisons, une décoloration de la peau ou des changements de la vision. Si vous avez une réaction au soleil, consultez votre médecin;

- consultez votre médecin immédiatement en cas de frissons, fièvre, maux ou douleurs musculaires ou symptômes semblables à ceux de la grippe, surtout s'ils se présentent juste avant ou en même temps qu'une éruption cutanée car, dans de rares cas, ces effets peuvent être les premiers signes d'une réaction grave au médicament.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Les médicaments pouvant interagir avec l'ibuprofène comprennent:**

- l'acide acétylsalicylique (AAS) ou autres médicaments AINS
- l'acétaminophène
- la digoxine
- les antihypertenseurs
- les anticoagulants tels que la warfarine
- les antidiabétiques oraux et l'insuline
- les diurétiques tels que le furosémide ou les thiazidiques
- les corticostéroïdes
- le méthotrexate
- le lithium

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

#### Usage sans ordonnance :

**Adultes et enfants de plus de 12 ans:** prendre un ou deux comprimés ou caplets de 200 mg chaque quatre heures, au besoin. Ne pas excéder six comprimés ou caplets en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

### Surdose :

En cas de surdose, contactez immédiatement un centre antipoison ou un médecin même en l'absence de signes ou de symptômes.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus communs sont de nature gastro-intestinale comme les brûlures d'estomac ou l'indigestion, le ballonnement, les douleurs abdominales, la perte d'appétit, la constipation, la nausée, le vomissement et la diarrhée. La rétention d'eau, les éruptions cutanées et les maux de tête sont aussi communs. Si les effets secondaires ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez l'usage et consultez votre médecin ou pharmacien
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Communs	Éruptions cutanées			√
	Étourdissements ou changements de la vision			√
	Changement de la quantité ou de la couleur de l'urine (foncée, rouge ou brune)			√
	Confusion mentale ou dépression			√
	Sinusite (congestion nasale)	√		
	Sifflements ou serrement de poitrine			√
	Essoufflement, troubles respiratoires ou asthme			√
	Jaunissement de la peau ou des yeux, avec ou sans fatigue			√
	Douleur ou difficulté à uriner			√

*Ceci ne constitue pas une liste complète des effets secondaires. En cas d'effets inattendus après avoir pris de l'ibuprofène, consultez votre médecin ou pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

L'ibuprofène devrait être entreposé dans des contenants bien fermés à la température de la pièce entre 15 °C et 30 °C.

Ne pas garder de médicaments expirés ou qui ne sont plus nécessaires.

Garder hors de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 866-234-2345  
par télécopieur (numéro sans frais) : 866-678-6789  
par courriel : [cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

par courrier :  
Centre national des EI  
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
Direction des produits de santé commercialisés  
Pré Tunney, AL : 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

*REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.*

**INFORMATIONS ADDITIONNELLES**

*Ce document et une monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, sont disponibles en contactant PendoPharm,  
Division of/de Pharmascience Inc.  
1-888-550-6060*

*Ce feuillet a été préparé par PendoPharm,  
Division of/de Pharmascience Inc.  
Date de préparation: 06 Février 2007.  
vision : <ANNÉE, MOIS, JOUR>.*