

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Gélules MOTRIN[®] IB Ultra fort

Capsules d'ibuprofène

400 mg

Analgésique/Antipyrétique

Soins-santé grand public McNeil
division de Johnson & Johnson Inc.
88 McNabb Street
Markham, Canada
L3R 5L2

www.motrin.ca

N^o de contrôle : 156425

DATE DE PRÉPARATION :
7 octobre 2008

DATE DE RÉVISION :
13 septembre 2012

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE.....	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
MICROBIOLOGIE	26
TOXICOLOGIE.....	26
BIBLIOGRAPHIE	
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	26

Gélules MOTRIN® IB Ultra fort
Capsules d'ibuprofène
400 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique*
Orale	Gélule de 400 mg	Aucun

**Voir la liste complète des ingrédients sous Présentation, composition et conditionnement.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT (ibuprofène) sont indiquées pour le traitement de la douleur associée à la migraine.

Les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT sont aussi indiquées pour les céphalées et le soulagement temporaire des douleurs menstruelles (dysménorrhée), des maux de dents (odontalgie) et des douleurs et endolorissements mineurs dans les muscles, les os et les articulations, et également pour la réduction de la fièvre et le soulagement temporaire de la douleur d'intensité légère ou modérée.

À l'échelle mondiale, de très nombreux articles scientifiques documentent l'efficacité des doses de 200 mg à 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère ou modérée, dans un grand nombre de modèles de douleur.

Pédiatrie

Les études effectuées à ce jour n'ont pas démontré de problèmes spécifiques chez les enfants pouvant limiter l'utilité de l'ibuprofène chez les enfants de 6 mois et plus.

L'ibuprofène n'est pas recommandé chez les nourrissons de moins de 2 mois, étant donné que son innocuité et son efficacité n'ont pas été démontrées dans ce groupe d'âge.

Gériatrie

Les patients de plus de 65 ans affaiblis ou en mauvaise santé sont le plus susceptibles de souffrir de divers effets indésirables causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. En outre, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les saignements. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles ont été signalées dans cette population. Les patients plus âgés sont également exposés au risque d'ulcères et de saignements œsophagiens inférieurs.

Chez ces patients, on doit envisager une dose initiale inférieure à la dose habituellement recommandée; la dose sera ajustée individuellement au besoin et sous surveillance étroite. Pour de plus amples renseignements, voir Gastro-intestinal □ Mises en garde et précautions.

Mal de gorge

Une étude à répartition aléatoire et à double insu a démontré que l'ibuprofène administré à la dose de 400 mg est sensiblement plus efficace pour soulager le mal de gorge qu'un placebo ou que l'acétaminophène¹⁹.

Céphalées

Une étude à répartition aléatoire et à double insu a démontré que l'ibuprofène administré à la dose de 400 mg est sensiblement plus efficace pour soulager la céphalée que l'acétaminophène administré à la dose de 1000 mg ou qu'un placebo. Une autre étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu a révélé que l'ibuprofène administré à la dose de 400 mg commence à procurer un effet analgésique notable sur la céphalée dans les 30 minutes qui suivent la prise du médicament²¹.

Maux de dents

Une étude à répartition aléatoire et à double insu a révélé que l'ibuprofène administré à la dose de 400 mg est sensiblement plus efficace que l'acétaminophène ou le placebo pour soulager le mal de dents après extraction d'une dent de sagesse incluse.²³ Plusieurs autres études dentaires comparatives ont révélé des résultats semblables²⁴⁻³⁰.

Douleurs musculaires

Une étude à répartition aléatoire et à double insu a révélé que l'ibuprofène administré à la posologie de 400 mg toutes les quatre heures pour un total de trois doses est sensiblement plus efficace pour soulager les douleurs musculaires après l'exercice que l'acétaminophène à 1000 mg ou qu'un placebo administrés toutes les quatre heures³¹.

Dysménorrhée

Plusieurs études ont démontré l'effet significatif de l'ibuprofène, comparativement à un placebo ou à d'autres analgésiques, sur les crampes et douleurs utérines³²⁻³⁷.

Fièvre

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez l'adulte³⁸⁻⁴⁰.

CONTRE-INDICATIONS

Voici les contre-indications à l'utilisation des GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT (ibuprofène) :

1. Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire active de l'appareil gastro-intestinal.
2. Hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à d'autres AINS. Il importe de tenir compte du risque de réactivité croisée entre les divers AINS.

Les patients atteints d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, de même que les personnes souffrant d'asthme, d'anaphylaxie, d'urticaire, de rhinite ou d'autres manifestations allergiques déclenchées par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou par d'autres AINS, ne doivent pas prendre les GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT. Des réactions mortelles de type anaphylactique se sont produites en présence de ces affections. En outre, les personnes aux prises avec les affections énumérées ci-dessus risquent une réaction grave, même si elles ont pris des AINS dans le passé sans qu'aucun effet indésirable ne se soit manifesté.

3. Insuffisance hépatique importante ou maladie hépatique active.
4. Fonctionnement rénal gravement affaibli ou en voie de détérioration (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est moins marquée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer davantage lorsqu'on leur prescrit des AINS. Il est donc important de les surveiller étroitement.
5. Il est déconseillé de prendre de l'ibuprofène en même temps que d'autres AINS, en raison de l'absence de preuves d'avantages synergiques, ainsi que du risque d'effets indésirables cumulatifs.
6. Les enfants atteints de maladie rénale ou qui ont subi une perte liquidienne importante ne doivent pas prendre de l'ibuprofène.
7. Les patients hypersensibles au médicament ou à l'un de ses ingrédients, ou à une composante de son contenant. Voir la liste complète des ingrédients sous Présentation, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Antécédents d'ulcère gastroduodéal, de saignements gastro-intestinaux ou d'autres affections du tractus gastro-intestinal.

Généralités

Comme c'est souvent le cas avec les médicaments anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'infection.

Cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est diminuée, qui souffrent d'hypertension et qui ont des palpitations.

Endocrinien et métabolisme

On a observé une rétention liquidienne et un œdème chez des patients traités par l'ibuprofène. Ainsi, comme avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut garder à l'esprit le risque d'une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou dont le fonctionnement cardiaque est compromis. Il faut user de prudence en prescrivant les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT (ibuprofène) aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états les prédisposant à une rétention liquidienne.

Les AINS posent un risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les personnes âgées et chez les patients qui suivent un traitement concomitant avec des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être dosés périodiquement pendant tout traitement au long cours, notamment chez les patients à risque.

Gastro-intestinal

Une toxicité grave touchant le tube digestif, telle qu'un ulcère gastroduodéal, une perforation ou des saignements gastro-intestinaux, parfois graves et dans certains cas mortels, peut survenir à n'importe quel moment, avec ou sans symptômes, chez les patients qui prennent des AINS, dont l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, tels que la dyspepsie, ne sont pas rares et se manifestent habituellement au début du traitement. Le médecin doit surveiller l'apparition d'ulcères et de saignements chez les patients prenant un AINS, même en l'absence de symptômes digestifs avant le début du traitement.

Dans le cadre des essais cliniques sur les AINS, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements abondants ou une perforation chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant

un an. Au-delà d'un an, le risque persiste et peut même augmenter. L'incidence de telles complications s'accroît avec la dose.

Les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT doivent être administrées sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment à ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou de maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les bienfaits d'un traitement par rapport aux risques éventuels.

Le médecin doit informer ses patients des signes et symptômes de toxicité digestive grave et leur recommander de consulter un médecin dès l'apparition d'une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes évoquant un ulcère ou des saignements gastroduodéaux. Comme l'ulcération et les saignements graves du tractus gastro-intestinal peuvent se produire sans signes précurseurs, le médecin doit suivre les patients qui suivent un traitement prolongé en vérifiant régulièrement leur taux d'hémoglobine et en demeurant vigilant, quant aux signes et symptômes d'ulcération ou de saignements; il doit également expliquer aux patients l'importance d'un tel suivi.

En cas d'ulcère soupçonné ou confirmé, ou de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement la prise des GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT, instituer un traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de cerner un groupe de patients à l'abri du risque d'ulcération ou de saignements. Des antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et d'autres facteurs, tels qu'une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et l'usage concomitant d'un corticoïde oral ou d'un anticoagulant ont été associés à une augmentation du risque. À ce jour, les études ont démontré que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables gastro-intestinaux. Bien que les données actuelles ne mettent en lumière aucune différence claire entre les divers AINS quant au risque encouru, cela ne signifie pas que de telles différences ne pourraient pas être décelées à l'avenir.

Aucune donnée probante n'indique que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides préviendrait la manifestation d'effets indésirables gastro-intestinaux ou permettrait de poursuivre le traitement par les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT lorsque ces effets indésirables se manifestent.

Génito-urinaire

On sait que certains AINS causent des symptômes urinaires persistants (douleurs à la vessie, dysurie, miction fréquente), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître n'importe quand durant la prise d'un AINS. Certains cas se sont aggravés avec la poursuite du traitement. Si des symptômes urinaires se manifestent, il faut cesser immédiatement le traitement par les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT afin de favoriser le rétablissement, et ce, avant de faire des examens urologiques ou d'entreprendre des traitements.

Hématologique

Les médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines perturbent le fonctionnement plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients auxquels ce dérèglement peut nuire doivent être étroitement surveillés lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène.

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais peuvent avoir de graves conséquences.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations limites de certains éléments du bilan hépatique peuvent se produire chez 15 % des patients au plus. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou s'avérer transitoires avec la poursuite du traitement. Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonctionnement hépatique ou présente un résultat anormal au bilan hépatique, il faut l'examiner afin de détecter des signes de réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, dont l'ictère et des cas d'hépatite mortelle, ont été signalées pendant des traitements avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, on doit cesser de prendre le médicament si le bilan hépatique demeure anormal ou se détériore, en cas de signes ou symptômes de maladie hépatique, ou si des manifestations générales se produisent (éosinophilie, éruptions, etc.).

Dans le traitement au long cours, le bilan hépatique doit être vérifié périodiquement. S'il est nécessaire de prescrire le médicament en présence d'une atteinte hépatique, une surveillance stricte doit être exercée.

On a examiné la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles de 1987 à 1991⁷³. On avait prescrit de l'ibuprofène à 311 716 patients. L'incidence de lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000; cette incidence était la plus faible parmi les 8 AINS étudiés, et était de loin inférieure à celle observée chez les patients recevant du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour l'ensemble des utilisateurs d'AINS, les seuls facteurs ayant eu un effet indépendant sur l'incidence de lésions hépatiques aiguës étaient l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde. À la lumière de ces données, l'usage d'ibuprofène à court terme comme analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude, quant au risque d'atteinte hépatique.

Immunitaire

Occasionnellement, on a observé avec certains AINS des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent y être prédisposées. Chez ces patients, le médecin doit faire preuve de vigilance et surveiller toute manifestation de telles complications.

Peau

Certaines personnes peuvent devenir plus sensibles au soleil qu'elles le sont normalement. Une brève exposition au soleil ou aux lampes solaires peut alors causer un coup de soleil, des phlyctènes, une éruption, des rougeurs, des démangeaisons ou un changement de couleur de la peau, ou encore des changements de la vision.

Neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène. À l'apparition de tels effets secondaires, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologique

On a signalé des cas de vision trouble et/ou affaiblie lors de la prise d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes apparaissent, le traitement par l'ibuprofène doit être interrompu et le patient doit subir un examen ophtalmologique. On doit effectuer périodiquement un tel examen chez tous les patients qui reçoivent ce médicament pendant une longue période.

Rénal

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale ainsi que d'autres pathologies rénales. Chez les humains, on a signalé certains cas de néphrite interstitielle aiguë, accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, de syndrome néphrotique.

Une seconde forme de toxicité rénale a été observée, chez des patients présentant des problèmes prérenaux qui réduisent le débit sanguin rénal ou la volémie, puisque les prostaglandines rénales jouent un rôle d'appoint dans le maintien de l'irrigation rénale. Chez ces patients, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner une réduction proportionnelle à la dose de la synthèse des prostaglandines, ce qui peut déclencher une décompensation rénale franche. Les patients les plus à risque sont ceux qui présentent un dysfonctionnement rénal ou hépatique, ou une insuffisance cardiaque, ceux qui prennent des diurétiques, de même que les personnes âgées. L'interruption du traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est généralement suivie d'un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; en cas d'insuffisance rénale, il faut donc user de prudence en prescrivant ce médicament. Dans un tel contexte, il faut songer à réduire la dose des GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT et surveiller étroitement les patients.

Dans le cadre d'un traitement au long cours, la fonction rénale doit être analysée périodiquement.

Sensibilité/résistance

Les patients sensibles à un AINS, peu importe lequel, peuvent être sensibles aux autres AINS.

Populations particulières

Femmes enceintes

Des études de reproduction effectuées sur des rats et des lapins n'ont mis en évidence aucune anomalie du développement. Cependant, les études de reproduction animale ne prédisent pas nécessairement les réactions chez l'humain. En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'usage d'ibuprofène en fin de grossesse doit être évité. Comme avec les autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, on a observé une augmentation de l'incidence de dystocie et du retard de la parturition chez le rat. Il n'est pas recommandé de prendre de l'ibuprofène pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent

La forte liaison de l'ibuprofène aux protéines et l'acidité relative du lait maternel, par rapport au plasma ont tendance à entraver l'excrétion du médicament dans le lait maternel⁸. Dans une étude, on a observé une concentration d'ibuprofène de 13 ng/ml, 30 minutes après l'ingestion de 400 mg d'ibuprofène¹⁸. Un coefficient lait:plasma de 1:126 a été déterminé et l'on a calculé que l'exposition du nourrisson était ainsi d'environ 0,0008 % de la dose maternelle. On ignore si l'ibuprofène traverse la barrière placentaire chez l'humain.

EFFETS INDÉSIRABLES

Médicament administré sur ordonnance

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités avec des doses prescrites de 1200 mg ou plus par jour.

Remarque : Les réactions énumérées ci-dessous, sous la rubrique Relation de cause à effet non démontrée, sont celles qui se sont produites sans qu'aucune relation de cause à effet ne puisse être prouvée. Cependant, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène dans ces événements rarement rapportés ne peut être exclue.

Gastro-intestinal

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ibuprofène administré sur ordonnance concernent l'appareil digestif.

Incidence de 3 à 9 % : nausées, douleurs épigastriques, brûlures d'estomac.

Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, douleurs abdominales aiguës, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude gastro-intestinale (ballonnements ou flatulence).

Incidence inférieure à 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie digestive, méléna, hépatite, ictère, bilan hépatique anormal (AST, bilirubine et phosphatase alcaline sériques).

Allergique

Incidence inférieure à 1 % : anaphylaxie (voir Contre-indications).

Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements.

Incidence de 1 à 3 % : céphalées, nervosité.

Incidence inférieure à 1 % : dépression, insomnie.

Relation de cause à effet inconnue : paresthésies, hallucinations, rêves anormaux.

Des cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite, accompagnée dans un cas d'éosinophilie du liquide céphalorachidien, ont été signalés chez des patients qui avaient pris de l'ibuprofène de façon intermittente et ne présentaient pas de maladie des tissus conjonctifs.

Dermatologique

Incidence de 3 à 9 % : éruptions cutanées (dont des éruptions macropapulaires).

Incidence de 1 à 3 % : prurit.

Incidence inférieure à 1 % : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème polymorphe.

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

Cardiovasculaire

Incidence inférieure à 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez des patients dont la fonction cardiaque était très affaiblie, élévation de la tension artérielle.

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

Organes des sens

Incidence de 1 à 3 % : acouphènes.

Incidence inférieure à 1 % : amblyopie (vision embrouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changement dans la vision chromatique). Tout patient qui se plaint de problèmes oculaires alors qu'il prend de l'ibuprofène doit subir un examen ophtalmologique.

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

Hématologique

Incidence inférieure à 1 % : leucopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Relation de cause à effet non démontrée : anémie hémolytique, thrombopénie, granulocytopénie, épisodes de saignements (p. ex. : purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Rénal

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

Comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut compromettre le fonctionnement rénal et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère ayant pris 1200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été signalés. Divers facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale.

Hépatique

Incidence inférieure à 1 % : hépatite, ictère, bilan hépatique anormal (AST, bilirubine et phosphatase alcaline sériques).

Endocrinien

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

Un retard de règles allant jusqu'à 2 semaines et une ménométrorragie se sont manifestés chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg, 3 f.p.j., pendant trois jours avant les règles.

Métabolique

Incidence de 1 à 3 % : perte d'appétit, œdème, rétention liquidienne.

En règle générale, la rétention liquidienne répond rapidement à l'arrêt du traitement (voir Mises en garde et précautions).

Médicament administré sans ordonnance : articles scientifiques (doses ≤ 1200 mg/jour)

Un chercheur a effectué une analyse approfondie des données publiées concernant l'innocuité relative de doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène⁸⁷. Sur un total de 96 études à l'insu avec répartition aléatoire, 10 essais d'une durée de 7 jours ou moins portaient sur une comparaison directe de l'innocuité des deux médicaments. Dans trois de ces essais, l'incidence des manifestations indésirables était plus élevée avec l'acétaminophène; dans six des essais, aucune manifestation indésirable n'a été signalée; un essai a révélé une incidence plus élevée avec l'ibuprofène. Dans ce sous-ensemble de 10 études de comparaison directe, on a constaté que les réactions gastro-intestinales indésirables étaient le type de réaction le plus fréquemment rapporté, surtout sous forme de dyspepsie, de nausées ou de vomissements.

Puisqu'aucune des réactions gastro-intestinales n'a semblé nécessiter de suivi, l'auteur a présumé qu'elles n'étaient pas graves.

On a conclu que « bien que les données susmentionnées soient très ponctuelles et proviennent d'une variété de types d'essais et de populations, elles présentent néanmoins l'intérêt d'indiquer une incidence relativement faible de réactions indésirables graves, suivant la prise de l'un ou l'autre des deux médicaments, conformément à leurs posologies respectives indiquées en vente libre » [traduction].

Un essai à double insu et contrôlé contre placebo (n = 1246) a permis d'évaluer de manière prospective la tolérance gastro-intestinale de l'ibuprofène, administré à raison de 1200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs (dose et durée maximales indiquées pour l'ibuprofène en vente libre). Les participants à l'essai étaient des sujets en bonne santé représentatifs de la population des utilisateurs d'analgésiques en vente libre⁸⁸. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient semblables dans les groupes placebo et ibuprofène (67 sur 413, soit 16 % avec le placebo, c. 161 sur 833, soit 19 % avec l'ibuprofène). Il n'existait aucune différence entre les deux groupes dans la proportion des abandons pour troubles digestifs. Les événements indésirables gastro-intestinaux signalés par au moins 1 % des sujets étaient : dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, flatulence et constipation. Dix-sept sujets (1,4 %) ont présenté des tests positifs de sang occulte, et la fréquence de cette manifestation était comparable dans les deux groupes. Utilisé conformément aux directives pour traiter la douleur épisodique, l'ibuprofène pris à la dose maximale indiquée en vente libre (1200 mg/jour durant 10 jours) est bien toléré.

Dans deux analyses d'essais multiples^{89,90}, une méta-analyse⁹¹ et une synthèse de publications⁸⁷, on a observé que des doses uniques d'ibuprofène étaient associées à une faible incidence de réactions gastro-intestinales au médicament, ce qui est comparable à l'incidence de l'acétaminophène et à celle du placebo. Des rapports tirés de systèmes de pharmacovigilance au Royaume-Uni⁹⁵, en France et aux États-Unis⁹⁶, où les doses sans ordonnance d'ibuprofène sont de 1200 mg par jour, confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament.

Récemment, un essai de grande envergure, à répartition aléatoire⁹⁷ qui a comparé des doses non prescrites d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène chez 8677 adultes a révélé que le taux d'effets indésirables importants était de 18,7 % pour l'acide acétylsalicylique, de 13,7 % pour l'ibuprofène et de 14,5 % pour l'acétaminophène.

La différence entre l'ibuprofène et l'acétaminophène n'était pas statistiquement significative. L'incidence de l'ensemble des réactions gastro-intestinales (incluant la dyspepsie) ainsi que des douleurs abdominales était moins élevée avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'acide acétylsalicylique (7,1 % et 6,8 %) ($p < 0,035$ pour tous). On a donc conclu que « le taux global de tolérabilité à l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle était équivalent à celui du paracétamol [acétaminophène] et supérieur à celui de l'AAS » [traduction].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation simultanée des GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT (ibuprofène) et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée, vu le manque de données démontrant des avantages synergiques et le risque de réactions indésirables cumulatives. Les études chez l'animal révèlent que l'administration d'acide acétylsalicylique avec des AINS, dont l'ibuprofène, produit une diminution évidente de l'action anti-inflammatoire et une baisse des concentrations sanguines de l'AAS. Les études de biodisponibilité après l'administration d'une dose unique à des volontaires en bonne santé n'ont révélé aucun effet de l'acide acétylsalicylique sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude de corrélation clinique n'a été menée.

De plus, certains AINS peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires de l'AAS administré à faible dose (81 à 325 mg), probablement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-I. Il a été démontré que l'administration concomitante d'ibuprofène, et non d'acétaminophène, s'oppose à l'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'AAS. L'emploi régulier de l'ibuprofène chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru peut limiter les effets cardioprotecteurs de l'AAS. Afin de réduire au minimum le risque d'interactions, les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène et une faible dose d'AAS à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant la faible dose quotidienne d'AAS. Il n'est pas recommandé de prendre de l'AAS à libération retardée (p. ex. un comprimé entérosoluble) lorsqu'on prend régulièrement de l'ibuprofène. Les professionnels de la santé doivent renseigner les patients sur l'utilisation concomitante adéquate de l'ibuprofène et de l'AAS.

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'utilisation concomitante d'acétaminophène et des GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT n'est pas conseillée, puisqu'elle pourrait accroître le risque d'effets indésirables rénaux.

Digoxine⁷⁴

On a observé que l'ibuprofène augmente la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant à l'ibuprofène.

Anticoagulants coumariniques^{75, 76}

De nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que les ulcères et les saignements. Les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et les AINS influent sur la fonction plaquettaire. La prise simultanée d'ibuprofène et de warfarine impose donc une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs courtes études contrôlées n'ont révélé aucune influence de l'ibuprofène sur le temps de Quick ni sur divers facteurs de la coagulation lorsque l'ibuprofène était administré à des personnes traitées par des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent lorsqu'il administre les GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT à des patients qui suivent une anticoagulothérapie.

Hypoglycémiantes

L'ibuprofène peut intensifier les effets hypoglycémiantes de l'insuline et des hypoglycémiantes oraux.

Antihypertenseurs

Les prostaglandines jouent un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut perturber l'équilibre circulatoire. Les AINS peuvent hausser la tension artérielle des patients traités avec des antihypertenseurs. Deux méta-analyses^{77,78} ont constaté cet effet de classe des AINS et l'ont confirmé pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas notablement modifié la tension artérielle dans ces méta-analyses. De même, une étude de Davis et ses collaborateurs⁷⁹ a montré que l'ibuprofène, administré à raison de 1600 mg/jour pendant 14 jours, n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants adrénergiques. Houston et ses collaborateurs⁸⁰ ont constaté qu'un traitement de trois semaines à l'ibuprofène n'a exercé aucune action sur l'effet antihypertenseur du vérapamil; toutefois, on ignore si la même absence d'interaction s'applique à d'autres types de bloqueurs calciques.

En cas de réduction de la pression de perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale⁸¹. L'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, affaiblir la fonction rénale. Une étude a révélé un affaiblissement cliniquement notable de la fonction rénale chez 4 patients sur 17 traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril qui avaient reçu 2400 mg d'ibuprofène par jour pendant un mois⁸². Par contre, Minuz⁸³ n'a observé aucune influence sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ni sur les taux plasmatiques de rénine ou d'aldostérone, après avoir administré l'ibuprofène à raison de 1200 mg/jour pendant deux jours.

La relation entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas parfaitement élucidée. Avant d'associer ces médicaments, il faut évaluer les avantages escomptés et les risques potentiels. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement **au long cours**, il serait prudent de vérifier périodiquement la tension artérielle. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi de la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement analgésique **à court terme**.

Diurétiques

Des études cliniques et des observations de cas ont révélé que l'ibuprofène peut réduire la natriurie provoquée par le furosémide et les thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant un traitement d'association avec l'ibuprofène, le patient doit être sous surveillance étroite afin que l'on puisse déceler tout signe d'insuffisance rénale et vérifier l'efficacité du diurétique.

Antiacides⁸⁴

Une étude de biodisponibilité n'a révélé aucune modification de l'absorption de l'ibuprofène lorsqu'il est administré conjointement avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Antagonistes des récepteurs H-2

Au cours d'études menées auprès de volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

Méthotrexate⁸⁵

On a rapporté que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des tranches de reins, chez le lapin. Cela pourrait indiquer que l'ibuprofène augmenterait la toxicité du méthotrexate. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque l'ibuprofène est administré en association avec le méthotrexate.

Lithium⁸⁶

Dans le cadre d'une étude auprès de onze sujets normaux, l'ibuprofène a augmenté la concentration plasmique de lithium et a réduit sa clairance rénale. La concentration de lithium moyenne a augmenté de 15 % et sa clairance rénale a diminué de 19 % durant le traitement d'association avec les deux médicaments. L'effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi, il faut effectuer une surveillance étroite des patients chez qui l'ibuprofène et le lithium sont administrés en association, afin de déceler tout signe de toxicité du lithium.

Autres médicaments

Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments liés aux protéines sont rares. Néanmoins, on doit user de prudence lorsque d'autres médicaments fortement liés aux protéines sont administrés en association avec l'ibuprofène. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été administré conjointement avec du probénécide, de la thyroxine, des stéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été démontrée.

Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été démontrée.

Interactions avec les analyses de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été démontrée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre une gélule de 400 mg toutes les quatre heures, au besoin. Ne pas prendre plus de trois gélules de 400 mg en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Surdosage

En cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer immédiatement avec le Centre antipoison de votre région.

Symptômes du surdosage¹⁰²⁻¹⁰⁴

La toxicité d'une surdose d'ibuprofène dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; la variation interindividuelle impose une évaluation au cas par cas. Bien que peu fréquents, des cas de toxicité grave et de décès ont été signalés à la suite de surdoses d'ibuprofène. Les symptômes le plus souvent signalés après une surdose d'ibuprofène comprennent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie et étourdissements. Parmi les autres symptômes reliés au SNC figurent les céphalées, l'acouphène, la dépression du SNC et les convulsions. Une acidose métabolique, un coma, une insuffisance rénale aiguë et une apnée (surtout chez les très jeunes enfants) peuvent rarement se produire. Des cas de toxicité cardiovasculaire, incluant l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire, ont également été signalés.

Traitement du surdosage

En cas de surdose aiguë, il faut vider l'estomac, soit en provoquant des vomissements (patients éveillés seulement), soit par lavage gastrique. Les vomissements donnent un meilleur résultat s'ils sont provoqués dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Le charbon activé administré par voie orale peut aider à réduire l'absorption d'ibuprofène s'il est pris dans les 2 heures suivant l'ingestion. Selon certaines données, l'administration répétée de charbon activé permet une fixation des molécules du médicament qui se sont diffusées à l'extérieur de la circulation¹¹². Il peut être utile de provoquer une diurèse. La surdose aiguë est avant tout l'objet d'un traitement de soutien. Il peut être nécessaire de maîtriser une hypotension, une acidose et des saignements gastro-intestinaux.

Chez l'enfant, l'estimation du rapport ibuprofène ingéré/poids corporel peut aider à prévoir les risques de toxicité, bien que chaque cas doive faire l'objet d'une évaluation. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. Les enfants ayant pris de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités par vomissements provoqués, suivis d'une observation d'au moins quatre heures. Chez les enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, il faut immédiatement vider l'estomac, tout en assurant une observation médicale d'au moins quatre heures. Les enfants ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent immédiatement être dirigés vers un médecin et recevoir un traitement de soutien sous surveillance attentive. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements dans le cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg, en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

Chez l'adulte, la dose ingérée ne semble pas prédire la toxicité. La nécessité de consulter un spécialiste et d'effectuer un suivi du patient doit être évaluée selon les circonstances prévalant au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes présentant des symptômes doivent être soigneusement évalués, observés et traités.

Exemples de surdosage d'ibuprofène

Un homme de 41 ans présentant de multiples problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue date, a présenté une insuffisance rénale aiguë presque fatale après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène^[1]. Il a nécessité plusieurs mois de dialyse, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, les surdoses d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg ont peu de risque de provoquer une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène ingérée ne semble pas prédire le niveau de toxicité.

Un bébé de 21 mois, après remplacement électrolytique et autres traitements intensifs, s'est rétabli 5 jours après l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène^[2]. Un enfant de 2 ans qui avait absorbé environ 8 g d'ibuprofène a été traité au charbon activé et a présenté une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, dont il s'est remis en 72 heures^[3]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après ingestion de 6 g d'ibuprofène^[4]. On l'a traité par lavage gastrique, charbon activé et traitement de soutien, et il s'est remis en 24 heures.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Comme tous les autres AINS, l'ibuprofène a des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires¹. Des données solides étayent la notion que l'ibuprofène (comme les autres AINS) exerce son action en diminuant la biosynthèse des prostaglandines².

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras d'origine naturelle, largement distribuées dans les tissus. On considère qu'elles représentent un facteur commun à la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant de la douleur et de l'inflammation, comme l'histamine, la sérotonine et les kinines. L'enzyme qui catalyse le processus de biosynthèse des prostaglandines est la PGS (prostaglandine endoperoxyde synthase), plus connue sous le nom de cyclo-oxygénase.

Il existe des preuves substantielles voulant que le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS soit l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines³. On a également observé d'autres effets pharmacologiques tels que la stabilisation des lysosomes et de la membrane cellulaire. Cependant, le lien entre ces effets et les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène n'est pas clairement démontré.

Une étude récente a confirmé que 400 mg d'ibuprofène procuraient un soulagement plus rapide des épisodes de céphalée tensionnelle (paramètres évalués : début perceptible du soulagement, soulagement significatif, pourcentage de soulagement complet et efficacité analgésique générale supérieure) que 1000 mg d'acétaminophène²².

Pharmacocinétique

Absorption

L'ibuprofène est rapidement et presque entièrement absorbé. Chez l'adulte, le pic de concentration sérique est atteint en 1 ou 2 heures⁴. Les gélules d'ibuprofène renferment de l'ibuprofène solubilisé dont les concentrations sériques atteignent un pic dans les 36 à 42 minutes qui suivent l'administration. Chez l'enfant fébrile de 3 mois à moins de 12 ans, le pic sérique est atteint en 1,60 heure avec 5 mg/kg d'ibuprofène et en 1,54 heure avec 10 mg/kg⁵. Nahata⁶ a observé que le pic sérique avait été atteint en 1,1 et 1,2 heure, respectivement, à ces doses. Une étude semblable de Walson⁷ portant sur des enfants fébriles à qui l'on avait administré une suspension d'ibuprofène a permis d'obtenir un pic sérique en 1,3 et 1,7 heure, respectivement, à des doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg. Cette étude a également produit, après une heure, des concentrations plasmatiques moyennes d'ibuprofène de $21,7 \pm 6,7$ et de $28,4 \pm 15,2$ µg/ml, respectivement, pour 5 mg/kg et 10 mg/kg. La nourriture ralentit la vitesse, mais non le degré de l'absorption⁴.

Distribution

Chez l'adulte, le volume de distribution après administration orale est de 0,1 à 0,2 L/kg⁸. Chez l'enfant fébrile, le volume de distribution est de 0,18 et 0,22 L/kg, respectivement, pour des doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg⁵.

Aux concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est fortement lié au plasma humain entier ainsi qu'au site II de l'albumine purifiée⁸. L'administration répétée ne semble produire aucune accumulation plasmatique importante d'ibuprofène ni de ses métabolites⁴.

Métabolisme

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une importante transformation en énantiomère S(+) chez l'humain, soit de 53 % à 65 % en moyenne. On croit que l'ibuprofène S(+) est l'énantiomère le plus actif sur le plan pharmacologique. Deux métabolites principaux, l'acide 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl]propionique et l'acide 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)propionique, ont été mis en évidence dans le plasma et dans l'urine¹⁰. Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été décelés dans l'urine, quoiqu'en concentrations très faibles^{11, 12}. Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 est le principal catalyseur de la formation de l'ensemble des métabolites oxydés de la classe R(-) et S(+) de l'ibuprofène¹³. Environ 80 % de la dose est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de dérivés carboxylés et de dérivés hydroxylés conjugués⁸. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes de biotransformation des médicaments chez le rat¹⁰.

Excrétion

La demi-vie plasmique de l'ibuprofène chez l'adulte est de 1,5 à 2,0 heures¹⁴. Chez l'enfant fébrile, la demi-vie plasmique est de 1,65 et 1,48 heure, respectivement, à des doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg⁵. La molécule mère et les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine, la bile et les matières fécales représentant des voies d'élimination relativement mineures. De 70 à 90 % de la dose sont retrouvés dans l'urine dans les 24 heures⁸.

Aucune donnée ne permet de croire que l'ibuprofène serait métabolisé ou éliminé différemment chez les personnes âgées. Une évaluation comparée de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des personnes âgées (65 à 78 ans) et chez des adultes jeunes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence clinique notable dans les profils cinétiques¹⁵. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux populations, quant au schéma d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée en pédiatrie, où l'on a observé un métabolisme semblable à celui décrit chez l'adulte. Walson a observé qu'après administration de 10 mg/kg d'ibuprofène à des enfants de moins de 12 ans, la concentration plasmatique atteignait son pic après 1,5 heure, pour diminuer par la suite, la demi-vie plasmique étant de 1,8 heure¹⁶. L'ibuprofène semble donc présenter un profil pharmacocinétique semblable dans tous les groupes d'âge observés.

Populations particulières et états pathologiques

Allaitement et transport placentaire

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel, après ingestion d'un comprimé d'ibuprofène de 400 mg toutes les 6 heures pour un total de 5 doses, était inférieure au seuil de détection de 1 µg/ml¹⁷. Cependant, une étude subséquente utilisant une technique de dosage plus sensible a révélé que l'ibuprofène était rapidement excrété dans le lait maternel, soit 30 minutes suivant l'ingestion de 400 mg d'ibuprofène, à la concentration de 13 ng/ml. Un coefficient lait:plasma de 1:126 a été déterminé et l'on a calculé que l'exposition d'un nourrisson allaité était d'environ 0,0008 % de la dose maternelle¹⁸. On ignore si l'ibuprofène traverse le placenta.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT à la température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Ne s'applique pas.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation :

Adultes :

GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT (capsules d'ibuprofène à 400 mg) : Une gélule oblongue de gélatine molle transparente, portant l'inscription « M400 » à l'encre noire, contient une solution transparente à jaune clair.

Les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT sont offertes en flacons de 30 et 60 gélules.

Composition

Chaque GÉLULE MOTRIN® IB ULTRA FORT contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, huile de ricin, huile de ricin hydrogénée PEG-40, povidone, sorbitan, sorbitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

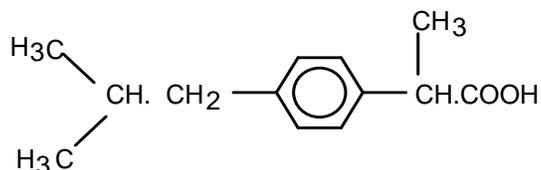
Dénomination commune : ibuprofène

Nom chimique : acide (±) α -méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneacétique

Autres noms : acide (±)-*p*-isobutylhydratropique
acide (±)-2-(*p*-isobutylphényl)propionique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{18}O_2$
206,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques :	Poudre ou cristaux blancs ou blanchâtres ayant une odeur caractéristique
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau. Soluble à raison de 1:1,5 dans l'alcool, de 1:1 dans le chloroforme, de 1:2 dans l'éther et de 1:1,5 dans l'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans les solutions aqueuses d'hydroxydes et de carbonates alcalins
pKa et pH :	pH : 4,6 à 6,0, dans une solution 1:20
Point de fusion :	75 à 77 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude comparative de la biodisponibilité a été réalisée auprès de sujets masculins et féminins en bonne santé et à jeun qui s'étaient portés volontaires. On a mesuré et comparé les taux et l'ampleur de l'absorption d'ibuprofène, à la suite de l'administration d'une dose orale unique des GÉLULES MOTRIN[®] IB (capsules d'ibuprofène à 200 mg) ou des Liqui-Gels Advil[®]. Les résultats obtenus figurent au tableau suivant.

Résumé des données de biodisponibilité comparative Ibuprofène (Une dose unique de 200 mg : 1 x 200 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test* Gélules MOTRIN [®] IB à 200 mg	Référence Advil [®] Liqui-gels†	Rapport des moyennes géométriques en %**	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng-h/ml)	70625,44 71537,37 (16,30 %)	69730,29 70499,77 (15,33 %)	101,28	(98,96, 103,67)
ASC _I (ng-h/ml)	72267,66 73237,90 (16,65 %)	71223,30 72042,38 (15,66 %)	101,47	(99,06, 103,93)
ASC _{RefTmax}	1,91 5,59 (120 %)	4,87 5,68 (64 %)	39,3	(18,6, 82,7)
C _{max} (ng/ml)	26234,00 26984,47 (23,66 %)	26727,85 28117,98 (30,96 %)	98,15	(90,08, 106,95)
T _{max} * (h)	1,05 (81,45 %)	0,65 (72,21 %)		
T _½ * (h)	2,16 (16,84 %)	2,14 (14,29 %)		

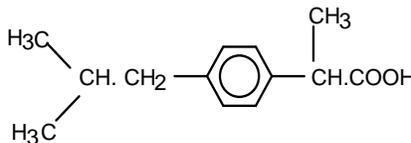
* Exprimé en tant que moyenne arithmétique (coefficient de variation en pourcentage). **D'après la méthode des moindres carrés.

† Liqui-Gels[®] Advil[®] (fabriqué par Whitehall-Robins Inc.-Canada) a été acheté au Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Formule développée et chimie

La formule développée de l'ibuprofène, dont le nom chimique est l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique, est la suivante :



L'ibuprofène se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc ayant un goût et une odeur légers. Il n'est pas hygroscopique et sa solubilité dans l'eau est faible. La substance est très soluble dans les solvants organiques et les solutions aqueuses alcalines. À l'état déshydraté, il est physiquement et chimiquement stable. Son point de fusion est d'environ 75 °C.

Données chez l'animal

Pharmacocinétique

Après l'administration de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au C¹⁴ à des rats, les pics plasmatiques sont survenus au moment du premier examen, ou avant (examen à 20 minutes dans le groupe 20 mg/kg et à 45 minutes dans le groupe 150 mg/kg); les pics ont été observés dans les 45 minutes ayant suivi l'administration dans presque tous les tissus examinés. La concentration plasmatique et tissulaire avait diminué, pour atteindre des niveaux très faibles, six heures après l'administration dans le groupe 20 mg/kg et 17 heures, dans le groupe 150 mg/kg. De 16 à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène était excrétée dans l'urine¹⁰⁵.

Une dose similaire a été administrée à des chiens pendant des périodes maximales de six mois sans que des signes d'accumulation du médicament ou de ses métabolites aient été observés¹⁰⁵.

Pharmacodynamique

Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez l'animal

Tout comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme le démontre la prévention de la formation de dépôts plaquettaires dans des fistules aorto-pulmonaires servant pour le pontage artériel chez le chien¹⁰⁶. L'effet protecteur du médicament contre l'embolie pulmonaire mortelle chez les lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique pourrait également être en lien avec l'inhibition plaquettaire^{107, 108}. Diverses prostaglandines ainsi que le thromboxane A₂ (TXA₂) jouent un rôle important dans l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclo-oxygénase réduit la production et la libération de TXA₂, ce qui a pour effet de diminuer l'agrégation plaquettaire¹⁰⁹. L'ibuprofène pourrait également réduire la fluidité membranaire des thrombocytes, ce qui ferait diminuer l'agrégation¹¹⁰, mais l'on ignore dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse de TXA₂ joue un rôle dans cet effet.

Données chez l'humain

Pharmacocinétique

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés à partir des urines de patients qui avaient été traités pendant un mois avec le médicament. Les métabolites décelés étaient l'acide 2-4', (2-hydroxy-2-méthylpropyl)phénylpropionique (métabolite A) et l'acide 2-4'(2-carboxypropyl)phénylpropionique (métabolite B). Environ le tiers de la dose était excrété dans l'urine sous forme de métabolite B, un dixième sous forme d'ibuprofène inchangé et un dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas été détecté dans l'urine¹⁰⁵.

Pharmacodynamique

Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement et de coagulation chez des volontaires en bonne santé

Les données expérimentales portent à croire qu'en cas d'utilisation concomitante, l'ibuprofène peut inhiber l'effet de l'AAS à faible dose (81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire. Au cours d'une étude où l'on a administré une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant la prise d'une dose d'AAS à libération immédiate, on a observé une réduction de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Néanmoins, ces données sont limitées et l'extrapolation des données *ex vivo* à la situation clinique n'est pas évidente, ce qui implique qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'utilisation régulière d'ibuprofène, et on estime qu'un effet cliniquement significatif est peu probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

Dans des études portant sur l'agrégation plaquettaire selon la méthode de Sekhar, l'agrégation plaquettaire a considérablement chuté après administration d'ibuprofène à raison de 1800 mg par jour pendant 28 jours.

On a également constaté que l'ibuprofène exerce un effet sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, mais dans une moindre mesure que sur celle influencée par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par la recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (réaction induite par la thrombine) n'a pas été influencée par un traitement à l'ibuprofène. De même, l'ibuprofène n'a pas modifié le temps de coagulation du sang entier, le temps de Howell ou le temps de Quick. On a constaté un prolongement notable lié à la dose du temps de saignement mesuré deux heures après l'administration d'ibuprofène.

MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité avec doses uniques

Des études de toxicité avec des doses uniques ont été effectuées chez la souris, le rat et le chien¹⁰⁵.

Voici les valeurs de la DL₅₀ pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel :

Souris :	Orale	800 mg/kg
	Intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat :	Orale	1600 mg/kg
	Sous-cutanée	1300 mg/kg

Les signes aigus d'intoxication étaient la prostration chez la souris, ainsi que la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et la respiration laborieuse chez le rat. La mort est survenue en 3 jours ou moins à la suite d'ulcères gastriques perforés chez la souris et d'ulcérations intestinales chez le rat, peu importe la voie d'administration.

À la suite de l'administration de doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus à des chiens, on a notamment observé des vomissements, une albuminurie transitoire, des pertes sanguines fécales et des érosions dans l'antre gastrique et le pylore; aucun effet pathologique n'a été observé aux doses de 20 et de 50 mg/kg.

Études avec doses multiples

On a déterminé la dose sans effet observable sur des groupes composés de 10 rats mâles et 10 rats femelles ayant reçu pendant 26 semaines des doses orales de 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène mélangé à de l'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Le groupe témoin était composé de 20 mâles et 20 femelles qui ont reçu de l'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Les rats ont été pesés trois fois par jour et des prélèvements sanguins ont été effectués dans la dernière semaine de traitement. Les animaux ont été sacrifiés le jour suivant la dernière dose et les organes internes ont été examinés.

Les rats ayant reçu de l'ibuprofène pendant 26 semaines ont eu une croissance normale, sauf les mâles du groupe 180 mg/kg/jour, chez qui le gain de poids était significativement moindre que chez les rats témoins. Un rat mâle ayant reçu 180 mg/kg/jour est mort à la suite de lésions intestinales et l'on a estimé que la mort était en lien avec le traitement. Les mâles et les femelles du groupe 180 mg/kg/jour étaient anémiques; la numération leucocytaire et l'activité de la transaminase glutamique-pyruvique plasmatique n'étaient pas notablement altérées. Le rapport entre le poids des organes et le poids corporel chez les mâles du groupe 180 mg/kg/jour était généralement plus élevé que la normale. Pour certains organes, cet écart était imputable au fait que les mâles avaient un poids corporel plus faible que les témoins. Les organes hypertrophiés étaient le foie, les reins et la rate. Les mêmes organes étaient hypertrophiés chez les femelles du groupe 180 mg/kg/jour, même si ces femelles avaient un poids corporel similaire à celui des animaux témoins. En outre, le poids combiné de la vésicule séminale et de la prostate était inférieur à la normale, et le poids de l'utérus était supérieur à la normale. Chez les mâles ayant reçu 180, 60 ou 20 mg/kg/jour, on a noté une légère augmentation du poids de la thyroïde, qui était la même pour les trois doses; cette augmentation n'a toutefois pas été observée chez les femelles. On n'a relevé aucune modification histologique notable dans les tissus, hormis la présence d'ulcères intestinaux chez un mâle et trois femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour.

L'expérience ci-dessus a été adaptée dans le but de déterminer si les effets de l'ibuprofène chez le rat étaient réversibles après l'arrêt de l'administration¹⁰⁵. Dans cette nouvelle expérience, on a administré à des rats 180, 60, ou 20 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 13 semaines au lieu de 26 semaines, puis on a sacrifié la moitié des animaux de chaque groupe; les animaux restants ont été gardés trois semaines sans recevoir d'ibuprofène, puis ont été sacrifiés à leur tour. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus pendant la phase d'administration de l'ibuprofène de cette expérience de 13 semaines ont reflété les résultats obtenus précédemment, alors que les rats avaient reçu le médicament pendant 26 semaines. Les mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour présentaient une hypertrophie des reins, de la rate et des testicules, tandis que, chez les animaux ayant reçu des doses plus faibles, le poids des organes était normal. Les femelles dans les trois groupes de doses présentaient une hypertrophie rénale proportionnelle à la dose. On a observé une hypertrophie hépatique et ovarienne chez les femelles recevant 180 mg/kg/jour, et une hypertrophie splénique et ovarienne chez les femelles recevant 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés ne présentait d'anomalie histologique. Trois semaines après l'arrêt du traitement, le rapport entre le poids des organes et le poids corporel était complètement ou presque complètement revenu à la normale. Les rats ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la quatrième semaine d'administration du médicament, et l'examen effectué après la dernière dose a révélé la présence de lésions intestinales. Ces effets n'ont pas été observés aux doses plus faibles, ce qui confirme les résultats de la première expérience. Comme la dose la plus élevée (180 mg/kg/jour) n'était que modérément toxique, on a administré à un groupe additionnel de rats la dose de 540 mg/kg/jour¹⁰⁵. Tous ces rats sont morts ou ont été sacrifiés *in extremis* après 4 jours d'administration. Tous présentaient des ulcérations intestinales avec péritonite, et certains présentaient aussi une légère dilatation des tubules rénaux.

Les lésions intestinales constituent le principal effet toxique de l'ibuprofène chez le rat. Le médicament modifie le rapport du poids des organes sur le poids corporel, pour certains organes comme le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait accompagné cet effet qui, par ailleurs, était réversible.

L'hypertrophie du foie et du rein pourrait refléter une sollicitation accrue de ces organes en relation avec le métabolisme et l'excrétion de la substance, tandis que la signification de l'effet sur d'autres organes est inconnue. Lorsque l'ibuprofène est administré à des doses létales, il produit de légères lésions rénales, en plus des lésions intestinales.

Carcinogénicité

On a administré de l'ibuprofène par voie orale à la dose de 180 mg/kg/jour à 30 rats mâles et 30 rats femelles pendant 55 semaines, puis à la dose de 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes. Le seul effet pathologique observé était une ulcération intestinale. On n'a relevé aucun signe d'induction tumorale et l'on a conclu que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez le rat¹¹¹.

Tératologie

Étude de tératologie chez le lapin

On a administré de l'ibuprofène à raison de 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg par jour à des lapines néo-zélandaises blanches, du premier au vingt-neuvième jour de gestation. Le poids fœtal moyen est resté inchangé et la taille des portées n'a pas été modifiée aux faibles doses. On a relevé des malformations congénitales dans les groupes traités et non traités, sans qu'une tendance claire puisse être dégagée, mis à part le cas d'une portée de quatre petits affligés de cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins¹⁰⁵.

Étude de tératologie chez le rat

On a administré de l'ibuprofène à raison de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour à des rates albinos récemment fécondées, du premier au vingtième jour de gestation. L'ibuprofène n'a pas produit d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré à des doses ulcérogènes¹⁰⁵.

Pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapin et de rat

On a administré des doses orales uniques de 60 et 20 mg/kg d'ibuprofène radiomarqué au C¹⁴ respectivement à des lapines et à des rates en fin de gestation. Les animaux ont été sacrifiés quelque temps après l'administration du médicament (3 heures après pour les lapines et 1,5 heure après pour les rates) et un échantillon de sang maternel et fœtal a été prélevé. Des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif ont été détectées dans le sang maternel et dans le sang fœtal, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire pour pénétrer dans la circulation fœtale¹⁰⁵.

BIBLIOGRAPHIE

- 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) Nabata 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 (GC-MS). *J Chromatogr* 1974; 99: 541-551.
- 13) Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450_{TB}(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 liquigels (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: 257-263.

- 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, Fonnar 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, McMahon 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 3, 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, Kopečna 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 Pediatr* 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 non-prescription 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 antiinflammatory 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* 1999; 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; 7(3):219-225.
- 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, Chiffe 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 PGI₂ 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, Chiffe 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: p.426-427.
- 113) Monographie de produit – Advil[®] Liqui-Gels. Wyeth Soins de santé Inc. Date de préparation : 26 février 2004.

**III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS
DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS****GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT
Capsules d'ibuprofène**

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la III^e partie d'une monographie en trois parties publiée lorsque la vente des GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT a été approuvée au Canada. Ce feuillet ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas de l'information complète sur les GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT**À quoi sert ce médicament?**

Les GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT sont indiquées pour le traitement de la douleur associée à la migraine.

Les GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT sont également indiquées pour les céphalées et le soulagement temporaire des douleurs menstruelles (dysménorrhée), des maux de dents (odontalgie) et des douleurs et endolorissements mineurs dans les muscles, les os et les articulations. Elles sont également indiquées pour la réduction de la fièvre et le soulagement temporaire de la douleur d'intensité légère ou modérée.

Comment agit-il?

Les GÉLULES MOTRIN[®] IB ULTRA FORT contiennent de l'ibuprofène, substance qui appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers agissent en diminuant la synthèse des prostaglandines, qu'on trouve à l'état naturel dans l'organisme et qui interviennent dans la production de la douleur et de l'inflammation.

Contre-indications :

Ne pas utiliser ce produit :

- si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris tout autre produit à base d'ibuprofène;
- **si vous avez reçu un diagnostic d'hypertension sévère ou souffrez de maladie coronarienne sévère;**
- si vous êtes atteint d'un ulcère gastroduodéal (ulcère situé sur la muqueuse gastrique ou la première partie de l'intestin grêle); si vous avez des antécédents d'ulcération récurrente (ulcères fréquents), si vous avez une maladie inflammatoire active de l'appareil gastro-intestinal;
- si vous avez une allergie connue ou soupçonnée au médicament ou à tout autre anti-inflammatoire, ou à l'un ou l'autre des composants du médicament (voir la rubrique Ingrédients non médicinaux importants).

Dans le doute, consulter votre médecin.

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments de la classe des AINS, notamment l'AAS, le diclofénac, le diflunisal, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le piroxicame, le sulindac, l'acide tiaprofénique, la tolmétine, le nabumétone ou le ténoxicame;
- si vous avez des polypes nasaux (petites excroissances en forme de sac situées sur la membrane des sinus), ou si l'AAS ou d'autres AINS entraînent soudainement chez vous de l'asthme ou une anaphylaxie (réaction allergique grave et soudaine pouvant être mortelle), de l'urticaire (saillie rouge et qui démange à la surface de la peau), une rhinite (inflammation de la muqueuse nasale) ou d'autres symptômes allergiques. Si vous éprouvez les problèmes médicaux ci-dessus, vous risquez de contracter une réaction grave même si vous avez pris des AINS dans le passé sans avoir subi d'effets indésirables;
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale grave. Les personnes dont la maladie est moins grave sont quand même exposées au risque d'une aggravation de la dysfonction rénale lorsqu'on leur prescrit des AINS et doivent, par conséquent, faire l'objet d'une surveillance;
- si vous prenez aussi un autre AINS;
- chez un enfant atteint d'une maladie rénale ou un enfant ayant subi une importante perte liquidienne;
- chez un enfant de 12 ans ou moins, sauf sur l'avis d'un médecin;
- si vous êtes enceinte ou allaitez, à moins d'avis contraire d'un médecin;
- si vous souffrez de lupus érythémateux disséminé.

Ingrédient médicinal :

Ibuprofène

Ingrédients non médicinaux importants :

Ceci est une liste complète des ingrédients non médicinaux : dioxyde de titane, eau purifiée, gélatine, huile de ricin, huile de ricin hydrogénée PEG-40, povidone, sorbitan, sorbitol.

Présentation :

Gélules à 400 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE IMPORTANTES**

Antécédents d'ulcération gastroduodéale, d'hémorragie gastro-intestinale ou d'autres maladies des voies gastro-intestinales.

Rappel important : avant de prendre le médicament, consultez un médecin, un dentiste ou un pharmacien :

- si vous avez des antécédents de dérangements ou d'ulcères d'estomac, de maladie du foie ou des reins, d'insuffisance cardiaque; ou si vous ou un membre de votre famille avez eu des polypes nasaux (excroissances en forme de sac sur la membrane interne du nez), ou avez souffert d'asthme, de sinusite chronique ou d'urticaire chronique;
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez, ou si vous envisagez d'être enceinte ou d'allaiter pendant que vous prenez le médicament;
- si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre (veuillez consulter la section Interactions médicamenteuses);
- si vous souffrez de tout autre problème médical comme l'abus d'alcool ou des problèmes de saignement;
- si vous êtes atteint de troubles urinaires ou sanguins, d'hypertension artérielle, de diabète ou si vous suivez un régime particulier comme un régime à faible teneur en sodium ou en glucides.

La consommation de boissons alcoolisées pourrait augmenter le risque de troubles de l'estomac. Par conséquent, veuillez vous abstenir de consommer de l'alcool pendant que vous prenez le médicament.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- Dites au médecin, au dentiste ou au pharmacien que vous consultez, que vous prenez ce médicament.
- Soyez prudent lorsque vous conduisez une voiture ou que vous participez à des activités qui nécessitent de la vigilance, si vous êtes somnolent ou étourdi après avoir pris le médicament.
- Consultez votre médecin si le médicament ne vous soulage pas ou si d'autres problèmes surviennent.
- Signalez toute réaction indésirable à votre médecin. Cette information est très importante car elle peut contribuer à la prévention et à la détection précoce d'éventuelles complications.
- Les bilans de santé réguliers sont essentiels.
- Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT, on compte les autres AINS, les antihypertenseurs, les anticoagulants, les corticostéroïdes, le méthotrexate, la cyclosporine, le lithium, la phénytoïne, les antidiabétiques oraux et l'insuline.

Les médicaments comme l'acétaminophène, la digoxine et les diurétiques peuvent interagir avec les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT.

Abstenez-vous de prendre de l'AAS ou des composés renfermant de l'AAS ou d'autres médicaments utilisés pour traiter les symptômes de l'arthrite pendant que vous prenez les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Si vous prenez une faible dose quotidienne d'AAS (81 à 325 mg), n'utilisez **pas** ce produit sans d'abord consulter un médecin ou un pharmacien. L'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS.

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin si la douleur persiste pendant plus de 5 jours consécutifs ou si la fièvre se maintient durant plus de 3 jours.

Le dérangement d'estomac constitue l'un des problèmes les plus courants des AINS. Pour en atténuer l'intensité, prenez le médicament immédiatement après un repas ou avec des aliments ou du lait. Si le dérangement d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, douleur d'estomac ou diarrhée) survient ou persiste, consultez votre médecin.

Dose habituelle :

GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT à 400 mg

Adultes et enfants de plus de 12 ans : **Pour la douleur de la migraine, prendre 1 gélule dès les premiers symptômes, puis toutes les 4 heures au besoin.** Pour tout autre usage, prendre 1 gélule toutes les 4 heures, au besoin. Ne pas dépasser 3 gélules par 24 heures, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Surdosage :

En cas de surdosage, contacter immédiatement un médecin ou un centre antipoison, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

Si vous manquez une dose, reprenez la posologie normale sans excéder le maximum permis pour 24 heures.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE SI ELLES SE PRÉSENTENT

Outre les effets recherchés, les GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT, comme les autres AINS, peuvent entraîner des effets indésirables, en particulier lorsqu'on les utilise pendant une longue période ou à des doses élevées. Toutefois, à la dose quotidienne maximale de 1200 mg, le médicament cause très peu d'effets indésirables et ceux-ci sont principalement gastro-intestinaux.

Les effets indésirables les plus courants du médicament sont l'indigestion, les nausées ou les vomissements.

Les autres effets indésirables incluent notamment la douleur abdominale, la diarrhée, les flatulences et la constipation.

Si ces symptômes persistent ou deviennent gênants, consultez votre médecin.

Les effets mentionnés ci-dessus ne nécessitent aucune attention médicale et se dissipent généralement d'eux-mêmes.

Certaines personnes peuvent devenir plus sensibles que d'habitude à la lumière du soleil. Une brève exposition au soleil ou à des lampes solaires peut causer des coups de soleil, des cloques sur la peau, des éruptions cutanées, des rougeurs, des démangeaisons, une décoloration de la peau et une modification de la vision. Le cas échéant, consultez votre médecin.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES ET QUE FAIRE SI ELLES SE PRÉSENTENT

Symptômes / Effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents Frissons, fièvre, douleurs musculaires et courbatures, ou autres symptômes pseudogrippaux peu de temps avant une éruption cutanée ou en même temps que celle-ci		√	
Selles sanguinolentes ou selles noires poisseuses		√	
Urticaire ou démangeaisons		√	
Vision brouillée		√	
Enflure des pieds ou du bas des jambes		√	
Troubles auditifs		√	
Confusion mentale ou dépression		√	
Essoufflement, difficulté à respirer, asthme, sinusite (congestion nasale), respiration sifflante ou serrement de poitrine		√	

Vomissement de sang		√	
Décoloration jaunâtre de la peau ou des yeux avec ou sans fatigue		√	
Modifications de la quantité ou de la couleur de l'urine (foncée, rouge ou brune), douleur ou difficulté au moment d'uriner, perte d'appétit, étourdissements ou vertige		√	

En plus de consulter votre médecin, cessez de prendre le médicament si ces réactions indésirables graves apparaissent.

Cette liste de réactions indésirables n'est pas complète. En présence de réactions indésirables inattendues pendant l'emploi des GÉLULES MOTRIN® IB ULTRA FORT, contacter un médecin ou un pharmacien.

ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.



Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants. Cet emballage contient assez de médicament pour nuire gravement à un enfant.

Ne pas conserver les médicaments périmés ni les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

RAPPORTS DE RÉACTIONS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉES

Si vous pensez avoir eu une réaction indésirable grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer le programme de pharmacovigilance de Santé Canada de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1 866 234-2345
- Remplir un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et l'envoyer :

- par télécopie au numéro sans frais : 1 866 678-6789, ou
- par la poste, à l'adresse suivante :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes de port payé, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les Directives concernant la notification volontaire des effets indésirables au site Web de MedEffet^{MC} Canada : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour tout renseignement sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez contacter votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils d'ordre médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à un autre professionnel de la santé. Ce document, ainsi que la monographie prévue à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus sur demande en visitant www.motrin.ca ou en contactant Soins-santé grand public McNeil à :

Soins-santé grand public McNeil
division de Johnson & Johnson Inc.
Markham, Canada
L3R 5L2

? 1 888 6MOTRIN / 1 888 666-8746

Cette notice a été préparée par Soins-santé grand public McNeil

Date de révision : 13 septembre 2012

© J&J Inc. 2012