

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOVO-PROFEN

Comprimés d'ibuprofène, USP

Comprimés de 200 mg, 300 mg et 400 mg
Caplets de 200 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien
Analgésique, antipyrétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 26 novembre 2015

N° de contrôle : 188878

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 | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 16 |
| SURDOSAGE..... | 17 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 18 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 20 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 20 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 22 |
| ESSAIS CLINIQUES | 23 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 26 |
| MICROBIOLOGIE..... | 29 |
| TOXICOLOGIE..... | 29 |
| RÉFÉRENCES..... | 33 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 39 |

NOVO-PROFEN

Comprimés d'ibuprofène, USP

Comprimés de 200mg, 300 mg et 400 mg
Caplets de 200 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Formes pharmaceutiques / teneurs | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orale | Comprimés à 200 mg, 300 mg et 400 mg Caplets à 200 mg | Aucun Pour connaître la liste complète, voir <i>Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NOVO-PROFEN est indiqué pour le soulagement rapide et efficace des affections suivantes :

- céphalées (y compris la migraine et les céphalées de tension légères ou modérées);
- douleurs menstruelles;
- douleurs dentaires;
- douleurs d'origine inflammatoire associées par exemple à :
 - l'arthrite;
 - des exercices physiques ou athlétiques excessifs (p. ex. entorses ou foulures)
- douleurs mineures et douleurs musculaires, osseuses et articulaires;
- maux de dos;
- douleurs dues au rhume ordinaire et à la grippe;
- réduction de la fièvre.

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après les études et l'expérience cliniques, l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène seraient différentes chez les personnes âgées et chez le reste de la population. Une brève discussion sur ce phénomène figure plus loin (voir Mises en garde et précautions).

Enfants (< 12 ans) : L'emploi de Novo-Profen n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Diverses préparations d'ibuprofène sont destinées au traitement des enfants de moins de 12 ans (consulter la monographie des préparations d'ibuprofène appropriées pour les enfants de moins de 12 ans).

CONTRE-INDICATIONS

Novo-Profen est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à l'ibuprofène, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir *Présentation, composition et conditionnement*. Le risque de réaction croisée entre divers AINS doit toujours être présent à l'esprit.
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique consécutive à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre type d'AINS (c.-à-d. syndrome d'intolérance partielle ou complète à l'AAS – rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels patients. Les personnes atteintes de tels problèmes médicaux sont davantage exposées au risque de réaction grave, même si la prise antérieure d'AINS n'a jamais produit d'effets indésirables. Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité de réaction croisée entre les divers AINS.
- Ulcère gastrique ou duodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente, hémorragie gastro-intestinale, inflammation active de l'appareil digestif.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hyperkaliémie connue (voir **Mises en garde et précautions – Fonction rénale**).
- Enfants souffrant de maladie rénale et/ou ayant subi une perte liquidienne importante.
- Emploi chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé, en raison du risque de réaction anaphylactoïde accompagnée de fièvre, en particulier si le sujet a déjà reçu de l'ibuprofène.
- Emploi durant la grossesse.
- Emploi tout de suite avant ou après une chirurgie cardiaque (voir *Considérations périopératoires*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Les patients souffrant de cardiopathie ou d'hypertension ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur avis du médecin.
- Ce médicament doit être administré avec prudence en cas d'insuffisance cardiaque,

d'hypertension ou d'affections pouvant entraîner une rétention liquidienne.

- Novo-Profen doit être prescrit avec prudence chez les patients qui sont prédisposés à l'irritation des voies digestives, en particulier ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de diverticulose ou d'autres gastro-entéropathies inflammatoires, telles que la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn.
- Les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sont davantage exposés au risque de néphrotoxicité, de même que ceux qui prennent des diurétiques.
- En cas de symptômes urinaires persistants (douleur cystique, dysurie, pollakiurie), d'hématurie ou de cystite, interrompre le traitement immédiatement.
- Éviter l'emploi durant l'allaitement.

Généralités

Plusieurs états pathologiques peuvent prédisposer les patients aux effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens en général, et à ceux de l'ibuprofène en particulier.

Les patients qui ont une maladie grave devraient consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique.

Tout comme les autres anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut faire baisser la fièvre.

Appareil cardiovasculaire

Étant donné que l'administration d'AINS peut perturber la maîtrise de l'hypertension chez certains patients souffrant d'hypertension préexistante, la tension artérielle de ces patients doit être mesurée régulièrement dans ces circonstances. Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque.

Avant de prendre de l'ibuprofène, les patients qui prennent de faibles doses d'AAS comme agent cardioprotecteur doivent demander l'avis d'un professionnel de la santé (voir aussi **Interactions médicamenteuses** – *Acide acétylsalicylique*).

Les AINS peuvent entraîner une augmentation du risque d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves, d'infarctus du myocarde et d'AVC. Ce risque peut augmenter avec la dose et la durée du traitement. En outre, il peut être plus élevé chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire ou ayant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Appareil digestif

L'administration d'AINS tels que l'ibuprofène peut provoquer des effets toxiques GI graves (parfois mortels), comme une ulcération, une perforation, une obstruction ainsi qu'une hémorragie gastro-intestinale. De tels effets peuvent survenir en tout temps sans être nécessairement précédés de symptômes avant-coureurs.

Dyspepsie et autres symptômes GI peuvent également survenir à un moment ou à un autre, plus généralement au début du traitement. Les professionnels de la santé qui prescrivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent demeurer alertes aux signes d'ulcération et de saignements, même si le patient traité n'a jamais présenté de symptômes GI auparavant.

Dans les études cliniques sur les AINS, l'incidence d'ulcération du tractus GI, d'hémorragie marquée ou de perforation a été d'environ 1 % après 3 à 6 mois de traitement, et d'environ 2 % à 4 % au bout d'un an. Par ailleurs, le risque se poursuit après un an. L'incidence de ces complications est associée à la dose, aux antécédents d'ulcère connu et à l'âge (voir Populations et cas particuliers). Les études montrent que l'utilisation de corticostéroïdes oraux augmente le risque de complications associées aux AINS sur les voies digestives hautes.

L'ibuprofène doit être administré sous étroite surveillance médicale chez les patients qui ont des antécédents d'ulcère des voies digestives hautes ou de gastro-entéropathie inflammatoire telle que la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. En pareil cas, le médecin doit bien soupeser les avantages et les risques du traitement.

Les patients doivent connaître les signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et être informés de consulter un médecin s'ils font constamment de la dyspepsie ou s'ils éprouvent d'autres signes et symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'une ulcération ou d'une hémorragie gastro-intestinales.

Étant donné que les AINS peuvent provoquer une ulcération ou une hémorragie des voies digestives graves sans qu'aucun symptôme avant-coureur ne se manifeste, le médecin doit suivre de près les patients qui reçoivent un traitement au long cours, afin de déceler tout signe ou symptôme d'ulcération ou d'hémorragie. Il doit également les informer de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération présumée ou confirmée, interrompre immédiatement l'administration d'ibuprofène et administrer un traitement approprié, puis suivre le patient de près. Faire de même en cas d'hémorragie GI.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a identifié de groupe de patients à l'abri du risque d'ulcération et d'hémorragie. Les principaux facteurs de risque sont des antécédents d'effets indésirables GI graves et le vieillissement. Les autres facteurs de risque comprennent notamment : l'infection par *Helicobacter pylori*, la consommation excessive d'alcool, l'usage du tabac ou l'administration concomitante de stéroïdes oraux, d'anticoagulants, d'antiplaquettaires (y compris l'AAS) ou d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

On recommande d'administrer l'ibuprofène avec des aliments ou du lait, car la prise de cet agent entraîne parfois des brûlures d'estomac, des douleurs stomacales ou une gêne gastrique. Les

patients doivent être avertis de consulter un médecin en cas d'effets secondaires gastro-intestinaux fréquents, persistants ou qui semblent s'aggraver.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur cystique, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à n'importe quel moment après le début du traitement par un AINS. En cas de symptômes urinaires inexplicables, il faut interrompre l'administration d'ibuprofène, afin de vérifier si ces derniers disparaissent. Cette mesure doit par ailleurs être prise avant tout examen urologique ou traitement symptomatique.

Fonction hématologique

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire, mais cet effet est beaucoup moins prononcé que celui qu'on observe avec l'acide acétylsalicylique. L'ibuprofène prolonge le temps de saignement (dans les limites de la normale cependant) chez les sujets normaux. Toutefois, comme cette prolongation peut être exagérée chez les patients qui présentent un déficit de l'hémostase sous-jacent, l'emploi d'ibuprofène doit être évité chez les personnes atteintes de troubles intrinsèques de la coagulation et chez celles qui prennent des anticoagulants. L'administration concomitante d'ibuprofène et de warfarine commande une surveillance étroite du RNI (voir Interactions médicamenteuses).

De plus, en raison de l'inhibition plaquettaire plus ou moins marquée induite par cette classe de médicaments, la prolongation du temps de saignement pourrait être plus marquée chez les patients qui ont un déficit de l'hémostase sous-jacent d'origine médicale ou pharmacologique.

Il est rare que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens soit associée à des dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique ou l'agranulocytose), mais de telles réactions ne sont pas impossibles et peuvent avoir des conséquences graves.

Fonction hépatique

Comme cela se produit avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, jusqu'à 15 % des patients sous Novo-Profen peuvent présenter une hausse limite des enzymes hépatiques (AST, ALT et phosphatase alcaline). Ces anomalies peuvent évoluer au cours du traitement, demeurer essentiellement stables ou encore être simplement passagères.

Tout patient présentant des signes ou symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'émergence d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par Novo-Profen. De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite, de nécrose et d'insuffisance hépatiques mortels, ont été signalés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, l'administration de Novo-Profen doit être interrompue si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent anormaux ou s'aggravent, si le

patient présente des signes et symptômes cliniques d'hépatopathie (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance rénale, le patient qui le reçoit doit faire l'objet d'une surveillance minutieuse.

Système immunitaire

Les patients sensibles à un anti-inflammatoire non stéroïdien en particulier peuvent être également sensibles à n'importe quel autre AINS.

Comme dans le cas d'autres AINS en général, certains patients peuvent présenter une urticaire ou un œdème de Quincke par suite de la prise d'ibuprofène. L'ibuprofène ne doit pas être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (voir Contre-indications).

Neurologie

L'ibuprofène peut produire de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, un acouphène ou une perte de l'ouïe chez certains patients. Si tel est le cas, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance mentale.

Des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés dans quelques rares cas chez des patients ayant reçu des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc faire preuve de vigilance au cas où pareille complication surviendrait.

Ophtalmologie

Des cas de vue brouillée ou réduite, de scotome et/ou de perturbation de la perception des couleurs ont été signalés. Si de tels symptômes surviennent, interrompre l'administration d'ibuprofène. Tout patient présentant un trouble de la vue devrait passer un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

Règle générale, on recommande d'interrompre l'administration d'AINS avant la chirurgie, afin de diminuer le risque d'hémorragie postopératoire.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres anomalies rénales pathologiques chez les animaux. Chez l'être humain, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique ont été signalés.

Une seconde forme de toxicité rénale se rencontre chez des patients atteints d'une affection prérénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, circonstances où les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation du rein. Chez ces patients, l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut causer une réduction dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines, ce qui peut provoquer une décompensation franche. Les patients les plus exposés à ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale (TFG < 60 ml/min ou 1 ml/s), les patients qui suivent un régime hyposodé, les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique, les personnes qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II, de la cyclosporine, de l'AAS, ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital consécutive à l'administration d'AINS pendant une courte période a été signalée chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ainsi que chez d'autres, dont cette fonction était altérée. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par une gastro-entérite). Règle générale, l'interruption du traitement par AINS est suivie du retour à l'état précédant le traitement.

Les AINS peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie, aussi doivent-ils être utilisés avec prudence chez les dialysés.

Des cas de rétention liquidienne et d'œdème ont été observés chez des patients sous ibuprofène. Par conséquent, comme dans le cas de plusieurs autres AINS, il faut garder à l'esprit que cet agent pourrait précipiter une insuffisance cardiaque chez les personnes âgées ou chez celles dont la fonction cardiaque est déficiente. La prudence est donc de mise lorsque l'on prescrit de l'ibuprofène à des patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, qui font de l'hypertension ou qui présentent une autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne. Les patients qui suivent un traitement au long cours ou qui sont exposés au risque de rétention liquidienne doivent se peser régulièrement, afin de déceler tout signe d'accumulation liquidienne.

Les AINS peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients traités concomitamment par des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ou certains diurétiques. Les patients exposés à ce risque doivent être suivis régulièrement pendant un traitement au long cours.

Fonction respiratoire

Peu courant mais plus fréquent chez les asthmatiques qui ont des polypes nasaux, l'asthme induit par l'AAS est un signe très important de sensibilité à l'AAS ou aux autres AINS.

Peau

De graves réactions cutanées (telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe) ont parfois, dans

de rares cas, été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est cependant faible et, comme la plupart des cas ont été signalés pendant la période de pharmacovigilance chez des patients qui prenaient d'autres médicaments associés eux aussi à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves, le lien de cause à effet n'a pas été établi avec certitude. Bien que ces réactions puissent être mortelles, elles peuvent rétrocéder si on interrompt l'administration de l'agent en cause et qu'on amorce un traitement approprié. On doit donc informer les patients d'interrompre leur traitement en cas d'éruption cutanée, puis de communiquer avec leur médecin, afin de subir des examens et de recevoir des instructions appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations et cas particuliers

Grossesse

Il n'existe aucune preuve d'un lien direct entre l'exposition à des doses analgésiques d'ibuprofène durant la grossesse et l'apparition d'effets délétères pour la mère ou le fœtus. Toutefois, étant donné que les anti-inflammatoires non stéroïdiens en général affectent l'action de la prostaglandine synthétase, l'administration d'ibuprofène durant la grossesse pourrait perturber plusieurs fonctions physiologiques des prostaglandines ou des plaquettes durant l'accouchement, comme la facilitation des contractions utérines, la fermeture du canal artériel et l'hémostase à médiation plaquettaire. On doit donc conseiller aux patientes enceintes de ne pas prendre d'ibuprofène sans avis médical, en particulier durant le premier trimestre de la grossesse. On dispose de peu de données concernant les effets de l'ibuprofène durant la grossesse.

Allaitement

D'après les études pharmacocinétiques, la concentration d'ibuprofène qui se retrouve dans le lait maternel après l'administration d'une dose de 400 mg est inférieure au seuil de détection de 1 µg/ml. Par conséquent, on considère que cette source n'entraîne qu'une exposition négligeable pour le nourrisson. Toutefois, étant donné que l'innocuité absolue de l'ibuprofène ingéré par cette voie n'a pas été établie, les mères qui allaitent devraient consulter leur médecin avant de prendre de l'ibuprofène.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les patients de plus de 65 ans et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population, et plus particulièrement ceux d'entre eux qui ont une maladie cardiovasculaire. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage. De plus, il semble qu'ils soient plus prédisposés aux réactions touchant le système nerveux central, ainsi qu'en témoignent les cas de dysfonction cognitive (tendance à l'oubli, troubles de la concentration, sentiment d'être séparé du monde environnant) observés chez cette population.

On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables signalés durant les essais cliniques et après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables les plus courants des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, l'ulcère gastrique ou duodénal, hémorragique ou non, étant le plus grave d'entre eux. Des décès ont été signalés, en particulier chez les personnes âgées.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été signalés par suite de l'emploi d'ibuprofène prescrit. À noter : Les réactions figurant sous la mention « Manifestations (rares) de cause à effet inconnue : » sont celles pour lesquelles un lien de cause à effet n'a pu être déterminé, ce qui n'exclut pas pour autant la possibilité que ces manifestations, signalées rarement, aient un lien quelconque avec l'ibuprofène.

| Effet indésirable | Courants (> 1 % mais < 10 %) | | Peu courants (< 1 %) |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Incidence 3 % à 9 % | Incidence 1 % à 3 % | |
| Réactions allergiques | | | <ul style="list-style-type: none"> • anaphylaxie (Voir Contre-indications) |
| | Manifestations rares de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre • maladie du sérum • syndrome lupique | | |
| Appareil cardiovasculaire | | | <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance cardiaque chez des patients présentant une piètre fonction cardiaque • hypertension • La rétention sodée et l'œdème causés par l'ibuprofène peuvent aggraver la détérioration de la fonction cardiaque chez ces patients. • Infarctus du myocarde • AVC |
| | Manifestations rares de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> • arythmies (tachycardie et bradycardie sinusales, palpitations) | | |
| Système nerveux central | <ul style="list-style-type: none"> • étourdissements | <ul style="list-style-type: none"> • céphalées • nervosité • endormissement/somnolence | <ul style="list-style-type: none"> • dépression • insomnie |
| | Manifestations de cause à effet inconnue : | | |

| Effet indésirable | Courants (> 1 % mais < 10 %) | | Peu courants (< 1 %) |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Incidence 3 % à 9 % | Incidence 1 % à 3 % | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • paresthésies • hallucinations • rêves étranges • méningite aseptique chez des patients souffrant de lupus érythémateux disséminé ou d'une autre collagénose • cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite, dont un avec éosinophilie dans le LCR, chez des patients exempts de collagénose et ayant reçu de l'ibuprofène de façon intermittente • cas de dysfonction cognitive chez certains patients âgés ayant reçu de l'ibuprofène • hyperactivité psychomotrice | | |
| Système immunitaire | Manifestations rares : <ul style="list-style-type: none"> • réactions d'hypersensibilité • œdème de Quincke | | |
| Réactions cutanées | <ul style="list-style-type: none"> • éruptions cutanées (y compris de type maculopapuleux) | <ul style="list-style-type: none"> • prurit | <ul style="list-style-type: none"> • éruptions vésicobulleuses • urticaire • érythème polymorphe |
| | Manifestations de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> • alopecie • syndrome de Stevens-Johnson • érythrodermie bulleuse avec épidermolyse | | |
| Système endocrinien | Manifestations rares de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> • gynécomastie • réaction hypoglycémique • retard du cycle menstruel allant jusqu'à deux semaines et saignements utérins chez neuf patientes ayant pris 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour pendant les trois jours précédant leurs règles | | |
| Appareil digestif | <ul style="list-style-type: none"> • nausées • douleurs épigastriques • brûlures d'estomac | <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée • malaises abdominaux • nausées et vomissements • indigestion • constipation • crampes et douleurs abdominales • plénitude gastro-intestinale (ballonnement ou flatulence) | <ul style="list-style-type: none"> • ulcère gastrique ou duodénal, avec hémorragie et/ou perforation • hémorragie gastro-intestinale • méléna • hépatite • ictère • anomalies de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline) • pancréatite • malaise buccal (sensation d'irritation et de brûlure locales) |

| Effet indésirable | Courants (> 1 % mais < 10 %) | | Peu courants (< 1 %) |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Incidence 3 % à 9 % | Incidence 1 % à 3 % | |
| | Modeste en général, la hausse de l'activité des transaminases n'a généralement pas entraîné de séquelles cliniques, mais une hépatite toxique potentiellement mortelle peut survenir. | | |
| Hématopoïèse | | | <ul style="list-style-type: none"> leucopénie et diminution de l'hémoglobémie et de l'hématocrite |
| | Manifestations rares de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> anémie hémolytique thrombocytopénie granulocytopénie épisodes hémorragiques (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie) un cas d'anémie auto-immune chez un patient ayant pris 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour pendant 10 jours. anémie aplasique mortelle chez un patient ayant pris 600 mg par jour pendant 8 mois suppression médullaire éosinophilie | | |
| Effets métaboliques | | <ul style="list-style-type: none"> diminution de l'appétit œdème rétention liquidienne | |
| | En règle générale, la rétention liquidienne répond rapidement à l'interruption du traitement. | | |
| Fonction rénale | Manifestations de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> diminution de la clairance de la créatinine polyurie hyperazotémie néphrite syndrome néphrotique insuffisance rénale <p>Comme les autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut entraîner une diminution de la fonction rénale et une rétention de sodium. Une diminution du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire a été observée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale qui avaient pris 1200 mg/j d'ibuprofène pendant une semaine.</p> <ul style="list-style-type: none"> Des cas de nécrose des papilles rénales ont été signalés. Plusieurs facteurs semblent accroître le risque de toxicité rénale (voir Mises en garde et précautions). | | |
| Sens spéciaux | | <ul style="list-style-type: none"> acouphène asthénie | <ul style="list-style-type: none"> amblyopie (vue brouillée et/ou diminution de la vue, scotomes et/ou altération de la perception des couleurs) <p>Tout patient qui se plaint de troubles oculaires durant le traitement par l'ibuprofène doit subir</p> |

| Effet indésirable | Courants (> 1 % mais < 10 %) | | Peu courants (< 1 %) |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Incidence 3 % à 9 % | Incidence 1 % à 3 % | |
| | | | un examen ophtalmologique. |
| | Manifestations de cause à effet inconnue : <ul style="list-style-type: none"> • conjonctivite • diplopie • névrite optique | | |
| Effets généraux | | | <ul style="list-style-type: none"> • hypothermie |
| Fonction hépatobiliaire | | | <ul style="list-style-type: none"> • hépatotoxicité (anomalie de la fonction hépatique, hépatite, hausse des transaminases) |
| Fonction respiratoire | | | <ul style="list-style-type: none"> • états asthmatiques, bronchospasme |

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation avec l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS (dont l'ibuprofène) peut se solder par des effets indésirables additifs.
- L'emploi avec l'acétaminophène peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.
- L'utilisation concomitante d'anticoagulants peut accroître le risque d'effets indésirables GI (p. ex. d'hémorragie).
- L'administration conjointe avec des agents hypoglycémisants (oraux ou insuline) peut faire augmenter le risque d'hypoglycémie.
- L'utilisation en concomitance avec des antihypertenseurs peut perturber le contrôle circulatoire.
- L'administration avec des diurétiques peut réduire l'effet des diurétiques.
- L'administration pendant un traitement par le méthotrexate peut augmenter le risque d'intoxication par l'antimétabolite.
- L'utilisation concomitante avec du lithium peut augmenter le risque d'intoxication par le lithium.

Interactions médicament-médicament

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

En raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques d'une telle association, et compte tenu du risque d'effets indésirables additionnels, l'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS n'est pas recommandée.

Les études menées chez les animaux montrent que l'administration d'AAS en concomitance avec

des AINS, ibuprofène compris, entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire et une réduction des taux sanguins de l'AINS non AAS. Les études de biodisponibilité menées chez des volontaires normaux ayant reçu une dose unique de médicament n'ont pas permis d'établir si l'AAS a un effet sur les concentrations sanguines de l'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée.

Certains AINS peuvent perturber les effets anti-plaquettaires de l'AAS à faible dose (81-325 mg par jour), possiblement en lui disputant l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1.

L'administration concomitante d'ibuprofène, mais non d'acétaminophène, contrecarre l'inhibition plaquettaire irréversible induite par l'AAS. Par conséquent, l'utilisation régulière d'ibuprofène peut réduire les effets cardioprotecteurs de l'AAS chez les personnes chez qui le risque de maladie cardiovasculaire est plus élevé. Pour réduire cette interaction au minimum, les patients qui prennent régulièrement de l'ibuprofène et de l'AAS à libération immédiate en faibles doses doivent prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant l'AAS à faibles doses. L'emploi d'AAS à libération retardée (p. ex. préparation entérosoluble) n'est pas recommandé chez les personnes qui prennent de l'ibuprofène régulièrement. Les professionnels de la santé doivent conseiller les consommateurs et les patients sur la manière appropriée de prendre ces deux agents en concomitance.

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) : Voir Mises en garde et précautions - Hématologie.

Anticoagulants : Voir Mises en garde et précautions - Hématologie.

Anticoagulants coumariniques

Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pas été en mesure de montrer que l'ibuprofène modifiait de manière importante le temps de Quick ou les autres paramètres de la coagulation chez les patients sous anticoagulants de type coumarinique. Toutefois, des cas d'hémorragie ont été signalés chez de tels patients après qu'on leur eut administré de l'ibuprofène ou un autre AINS. Par conséquent, en raison du risque accru d'hémorragie gastro-intestinale ou d'effet additif dû à l'action antiplaquettaire réversible de l'ibuprofène, l'emploi de ce dernier devrait être évité chez les patients sous anticoagulants.

Hypoglycémiantes oraux

L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiantes des sulfonurées orales.

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

L'association d'IECA ou de diurétiques avec des AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale doivent donc être étroitement surveillées lors d'un traitement prolongé, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon marquée.

Diurétiques

Étant donné qu'il possède la propriété de produire une rétention liquidienne, l'ibuprofène peut réduire les effets diurétiques et hypotenseurs des diurétiques, par suite de quoi il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de ces derniers. L'apparition d'une insuffisance rénale causée par l'ibuprofène chez un patient sous diurétiques d'épargne potassique dont la fonction rénale est déjà amoindrie peut mettre la vie de ce dernier en danger en raison du risque d'hyperkaliémie mortelle.

Glucocorticoïdes

Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables intéressant l'appareil digestif, comme les ulcères et les hémorragies, risque qui concerne plus particulièrement les personnes de 65 ans ou plus.

Lithium

Compte tenu de la possibilité d'augmentation des concentrations plasmatiques, on conseille de mesurer les taux de lithium plasmatiques au moment d'interrompre ou de commencer un traitement par AINS.

Autres interactions médicamenteuses

Même si une fraction importante de l'ibuprofène se lie aux protéines plasmatiques, rares sont les interactions avec d'autres agents qui se lient également aux protéines du plasma. Il n'en reste cependant pas moins qu'il faut demeurer prudent si d'autres médicaments qui se lient abondamment aux protéines plasmatiques sont administrés concomitamment avec Novo-Profen. Selon certaines observations, l'ibuprofène pourrait interagir avec la digoxine, le méthotrexate et la phénytoïne; toutefois, le mécanisme et la portée clinique de cette interaction demeurent actuellement inconnus.

On conseille aux patients qui prennent d'autres médicaments d'ordonnance de consulter leur médecin avant de prendre de l'ibuprofène, de manière à s'assurer de l'absence d'incompatibilité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Sauf sur recommandations contraires de la part du médecin, ne pas prendre pendant plus de cinq jours de suite pour soulager la douleur ou pendant plus de trois jours consécutifs en cas de fièvre.

Si de nouveaux symptômes apparaissent ou que votre état se détériore (par exemple si les régions douloureuses deviennent enflées, sensibles ou plus rouges que d'habitude), consultez un médecin.

Les personnes de plus de 65 ans qui ont une constitution fragile ou qui sont affaiblies doivent recevoir une dose de départ plus faible que celle recommandée normalement, la posologie devant par ailleurs être ajustée au besoin.

Employer la plus petite dose faisant preuve d'efficacité et l'administrer le moins longtemps possible.

Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose omise dès qu'il s'en rend compte. Toutefois, comme il ne faut pas prendre deux doses à la fois, si l'heure de la prochaine dose approche, il lui suffira de poursuivre son traitement comme d'habitude, sans plus.

Dose recommandée

Douleur ou fièvre légères ou modérées

Adultes : Prendre une dose orale unique aux 4 à 6 heures au besoin, sans dépasser 1200 mg par période de 24 heures (dose quotidienne maximale), à moins d'avis contraire du médecin.

| PRODUIT | TENEUR (mg d'ibuprofène par comprimé) | DOSE ORALE UNIQUE | DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE (1200 mg) |
|----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| Novo-Profen | 200 mg | 1 ou 2 comprimés ou caplets | 6 comprimés ou caplets |
| Novo-Profen | 300 mg | 1 comprimé | 4 comprimés |
| Novo-Profen | 400 mg | 1 comprimé | 3 comprimés |

Enfants : L'emploi de Novo-Profen n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Diverses préparations d'ibuprofène sont destinées au traitement des enfants de moins de 12 ans (consulter la monographie des préparations d'ibuprofène appropriées pour les enfants de moins de 12 ans).

SURDOSAGE

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Caractéristiques cliniques

Aucun tableau clinique précis associé à un surdosage massif accidentel ou volontaire d'ibuprofène n'a été établi. Dans plusieurs des cas de surdosage signalés, les patients avaient pris d'autres médicaments ou avaient eu des gestes suicidaires. Les divers signes observés

comprennent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la somnolence, le nystagmus, la diplopie, des céphalées, l'acouphène, des troubles de la fonction rénale, l'hypotension, la léthargie, la dépression du système nerveux central, des convulsions, l'acidose métabolique, le coma, la rhabdomyolyse, l'hypothermie, l'insuffisance hépatique fulminante, l'apnée (surtout chez les très jeunes enfants), la toxicité cardiovasculaire, se manifestant notamment par de la bradycardie, de la tachycardie et de la fibrillation auriculaire. L'examen de quatre cas de décès liés à un surdosage d'ibuprofène a été à ce point compliqué par la présence de facteurs concomitants, qu'il n'a pas été possible d'établir si la toxicité de l'ibuprofène était réellement en cause.

Les concentrations sanguines mesurées après l'ingestion peuvent servir à confirmer le diagnostic de surdosage et à évaluer quantitativement la dose ingérée, mais elles ne peuvent être utilisées pour établir un pronostic. Règle générale, l'administration d'un traitement symptomatique approprié permet au patient de se rétablir complètement.

Les cas de surdosage suivants ont été signalés. Une heure et demie après avoir ingéré 7 à 10 comprimés d'ibuprofène à 400 mg, un enfant de 19 mois a présenté des signes d'apnée et de cyanose, et ne répondait qu'à des stimuli douloureux. Douze heures après avoir reçu de l'oxygène, du bicarbonate de sodium et une perfusion de dextrose et de soluté salin, l'enfant semblait s'être complètement rétabli. Huit heures et demie après cet accident, les taux sériques d'ibuprofène étaient de 102,9 µg/ml. Deux autres enfants, d'environ 10 kg, ont ingéré chacun l'équivalent de 120 mg/kg sans signe d'intoxication aiguë ni séquelles ultérieures. Chez l'un d'eux, les taux sériques atteignaient 700 µg/ml 90 minutes après l'ingestion du médicament. Étourdissements et nystagmus ont été signalés par un jeune homme de 19 ans qui avait pris 8000 mg d'ibuprofène et qui s'est rétabli sans séquelles après une hydratation parentérale et trois jours de repos au lit.

À titre informatif, 45 minutes après l'administration d'une dose unique de 200 mg d'ibuprofène par voie orale, les concentrations sériques maximales atteignaient 15,0 µg/ml chez 6 adultes à jeun en bonne santé. Dans une autre étude, les concentrations sériques maximales d'ibuprofène s'élevaient à $31,9 \pm 8,8$ µg/ml une demi-heure après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg, et après 16 heures, elles n'étaient plus que de 1 µg/ml (voir **Pharmacologie détaillée – Études chez l'être humain – Pharmacocinétique – Absorption**).

Traitement du surdosage

L'utilisation de mesures appropriées pour décontaminer les voies digestives peut être utile dans les quatre heures suivant l'ingestion, après quoi on recommande d'administrer un traitement symptomatique de soutien habituel. Pour obtenir des renseignements complémentaires sur le traitement du surdosage d'ibuprofène, communiquer avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'ibuprofène fait partie de cette classe de médicaments que l'on désigne habituellement sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Comme tous les AINS, l'ibuprofène est un médicament qui possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Il est généralement reconnu que le mécanisme de base de l'action pharmacologique de l'ibuprofène, de même que des autres AINS, est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les AINS non sélectifs (comme l'ibuprofène) et l'AAS agissent en inhibant les isoenzymes périphériques et centrales de la prostaglandine G/H synthétase, appelées également cyclooxygénase-1 (COX-1) et cyclooxygénase-2 (COX-2), deux enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes spécifiques des divers tissus. Exprimée constitutivement dans tous les tissus, la COX-1 permet la synthèse des prostaglandines qui maintiennent la fonction des organes et protègent l'intégrité de la muqueuse gastrique, ainsi que celle du thromboxane plaquettaire, responsable de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Au cours du processus inflammatoire, l'induction de la COX-2 entraîne la production de prostaglandines qui assurent la médiation de la douleur et de l'inflammation. La COX-2 est elle aussi constitutivement présente dans les reins et l'endothélium vasculaire. Les effets indésirables de l'AAS et des autres AINS peuvent être expliqués par ce mécanisme d'action.

Pharmacodynamie

L'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène, conformément au fait que cet agent entre dans la classe des AINS, se manifeste lorsque les doses sont élevées. En doses uniques plus faibles de 200 mg à 400 mg (c.-à-d. n'entrant pas dans le cadre de la posologie prescrite chez les adultes), l'ibuprofène permet de réduire la fièvre et de soulager les douleurs d'intensité légère à modérée. Comme celle de l'AAS, prototype de cette classe, l'activité analgésique/antipyrétique de l'ibuprofène se manifeste à des doses inférieures aux doses anti-inflammatoires; en effet, il semble que des doses individuelles plus élevées soient nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire.

D'après les études cliniques, la durée de l'effet clinique de l'ibuprofène va jusqu'à 8 heures dans le cas de la fièvre et jusqu'à 6 heures pour ce qui est du soulagement de la douleur.

Pharmacocinétique

Absorption : L'ibuprofène est rapidement absorbé après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques culminant généralement au bout d'une à deux heures. On estime que 80 % de la dose administrée par voie orale est absorbée. La vitesse de l'absorption et la C_{max} plasmatique sont toutes deux plus faibles lorsque le produit est administré avec des aliments, mais la biodisponibilité, estimée d'après l'ASC, n'est que peu modifiée.

Distribution : Comme la plupart des médicaments de sa classe, l'ibuprofène se lie abondamment aux protéines plasmatiques (> 99 % à 20 µg/ml). La distribution tissulaire est également élevée chez l'être humain. D'après les résultats d'études ayant comparé les concentrations synoviales avec les concentrations plasmatiques, il faut attendre environ 3 à 5 heures après l'ingestion pour que l'équilibre soit atteint.

Métabolisme : Rapidement métabolisé par oxydation et glucuronoconjugaison, l'ibuprofène est ensuite éliminé sous forme de métabolites inactifs par excrétion urinaire, habituellement complète au bout de 24 heures. Moins de 10 % du produit est excrété tel quel dans l'urine.

Excrétion : La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène est d'environ deux heures.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées : Les études ne révèlent aucune modification cliniquement significative apparente de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée chez des personnes souffrant d'hépatopathie alcoolique dont l'état de la fonction hépatique allait de moyenne à piètre. D'après les résultats de ces études, bien que le foie soit le principal organe responsable du métabolisme de l'ibuprofène, ce type d'atteinte n'a pas d'incidence substantielle sur les paramètres pharmacocinétiques du médicament.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver ce médicament entre 15 °C et 30 °C. Ranger les plaquettes de doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, dans un endroit où l'humidité n'est pas trop élevée.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NOVO-PROFEN (ibuprofène) est offert en comprimés pelliculés jaunes de 200 mg en forme de capsule portant un « N » stylisé d'un côté et le nombre « 200 » de l'autre. Flacons de 24, 50 et 100 caplets.

NOVO-PROFEN (ibuprofène) est également offert sous forme de comprimés pelliculés jaunes de 200 mg. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.

NOVO-PROFEN (ibuprofène) est offert en comprimés pelliculés de 300 mg biconvexes, de forme ronde et de couleur blanche, portant l'inscription

| |
|-----|
| N |
| 300 |

d'un côté et uni de l'autre.

Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires en plaquettes.

NOVO-PROFEN (ibuprofène) est offert en comprimés pelliculés de 400 mg biconvexes, de forme ronde et de couleur orange, portant l'inscription

| |
|-----|
| N |
| 400 |

d'un côté et uni de l'autre.

Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires en plaquettes.

Chaque comprimé/caplet NOVO-PROFEN (ibuprofène) à 200 mg contient 200 mg d'ibuprofène ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé NOVO-PROFEN (ibuprofène) à 300 mg contient 300 mg d'ibuprofène ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, maltodextrine, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

Chaque comprimé NOVO-PROFEN (ibuprofène) à 400 mg contient 400 mg d'ibuprofène ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

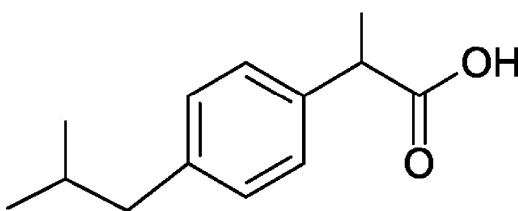
Substance médicamenteuse

Dénomination courante : Ibuprofène

Dénomination systématique : Acide 2-(4-isobutylphényl)propionique

Formule et masse moléculaires : $C_{13}H_{18}O_2$; 206,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'ibuprofène est un solide cristallin blanc non hygroscopique et relativement soluble dans l'eau. Il est aussi entièrement soluble dans les solvants organiques et les solutions aqueuses alcalines. Son sel sodique est très soluble dans l'eau.

Le pKa apparent de l'ibuprofène est de 5,2.

Le point de fusion de l'ibuprofène est d'environ 75 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Le tableau I ci-dessous présente les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée portant sur trois types de comprimés d'ibuprofène — comprimés dragéifiés NOVO-PROFEN à 300 mg, comprimés pelliculés NOVO-PROFEN à 600 mg et comprimés pelliculés MOTRIN à 600 mg — administrés en une seule fois (pour un total de 600 mg) selon un plan 3 x 3 à 12 volontaires masculins en bonne santé.

Tableau I — Étude de biodisponibilité comparative portant sur les comprimés dragéifiés NOVO-PROFEN à 300 mg, les comprimés pelliculés NOVO-PROFEN à 600 mg et les comprimés pelliculés MOTRIN à 600 mg.

| Ibuprofène Comprimés dragéifiés NOVO-PROFEN (2 × 300 mg) Comprimés pelliculés NOVO-PROFEN (1 × 600 mg) Comprimés pelliculés MOTRIN (1 × 600 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Paramètre | Produit testé* | Produit testé** | Produit de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance |
| ASC _{0-12 h} (µg•h/ml) | 187,90 ± 19,55 | 191,50 ± 29,78 | 192,80 ± 32,94 | | |
| C _{max} (µg•h/ml) | 46,27 ± 8,89 | 43,78 ± 9,89 | 53,96 ± 13,78 | | |
| t _{max} ² (h) | 2,15 ± 1,02 | 1,92 ± 0,68 | 1,64 ± 1,00 | | |

* Comprimés dragéifiés NOVO-PROFEN à 300 mg (2 x 300 mg) (Teva Canada Limitée, Canada).

** Comprimés pelliculés NOVO-PROFEN à 600 mg ((Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés pelliculés MOTRIN à 600 mg (Soins-santé grand public Mc Neil, Canada), achetés au Canada.

² Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau II ci-dessous présente les résultats d'une deuxième étude de biodisponibilité comparative menée chez 12 volontaires sains, afin d'établir la bioéquivalence des comprimés pelliculés NOVO-PROFEN à 300 mg par rapport aux comprimés dragéifiés MOTRIN à 300 mg.

Tableau II — Étude de biodisponibilité comparative portant sur les comprimés pelliculés NOVO-PROFEN à 300 mg et les comprimés dragéifiés MOTRIN à 300 mg.

| Ibuprofène Comprimés pelliculés NOVO-PROFEN (1 × 300 mg) Comprimés dragéifiés MOTRIN (1 × 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Paramètre | Produit testé* | Produit de référence [†] | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance |
| ASC _{0-12 h} (µg·h/ml) | 103,01 ± 12,42 | 101,60 ± 16,31 | | |
| C _{max} (µg·h/ml) | 27,94 ± 3,21 | 31,82 ± 6,47 | | |
| t _{max} ² (h) | 1,44 ± 0,61 | 1,27 ± 1,04 | | |

* Comprimés pelliculés NOVO-PROFEN à 300 mg ((Teva Canada Limitée, Canada).

[†] Comprimés dragéifiés MOTRIN à 300 mg (Soins-santé grand public Mc Neil, Canada), achetés au Canada.

² Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

L'efficacité de l'ibuprofène comme analgésique et antipyrétique a été démontrée dans de nombreuses études cliniques, ainsi que dans divers modèles de douleur.

Douleurs dentaires

Chez les adultes, les effets d'un médicament sur la douleur faisant suite à une extraction dentaire servent de modèle standard pour juger du soulagement des douleurs d'intensité légère ou modérée. Il a été clairement démontré que l'administration de 200 mg ou de 400 mg d'ibuprofène entraîne un soulagement de la douleur significativement supérieur à celui observé avec un placebo. Par comparaison avec les analgésiques standard en vente libre, l'ibuprofène, administré à raison de 200 mg, procure un soulagement comparable à celui produit par l'administration de 650 mg d'AAS.

Maux de gorge et otalgie (modèles pédiatriques)

L'utilisation d'un modèle rendant compte à la fois de la douleur postopératoire (amygdalectomie) et de la pharyngite due à l'infection des voies respiratoires supérieures a permis de montrer que l'emploi d'ibuprofène, à raison de 10 mg/kg, permet de soulager efficacement les maux de gorge chez les enfants de 6 à 12 ans.

Des essais cliniques contrôlés ont été menés afin de comparer les effets de l'ibuprofène (à raison de 5 ou 10 mg/kg) avec ceux de l'acétaminophène (12,5 mg/kg) chez des enfants de 5 à 12 ans souffrant de maux de gorge ou d'otalgie probablement causés par un agent infectieux ou une otite moyenne aiguë respectivement. Moins d'une à 2 heures après l'administration des trois traitements actifs, chacun d'eux a entraîné un soulagement de la douleur significatif par

comparaison avec le placebo, soulagement qui s'est maintenu jusqu'à 6 heures durant. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois traitements actifs eu égard au degré de soulagement maximal, mais une tendance a été observée qui favorisait l'ibuprofène à la dose de 10 mg/kg. Si la dose de 5 mg/kg a produit un soulagement de la douleur comparable à celui obtenu avec l'administration de 12,5 mg/kg d'acétaminophène, l'utilisation d'une dose de 10 mg/kg d'ibuprofène a produit en revanche un soulagement plus marqué 3 à 6 heures après la prise du médicament. Un schéma posologique destiné à l'administration d'ibuprofène chez les enfants a été conçu d'après une dose approximative de 7,5 mg par kilogramme de poids corporel.

Dysménorrhée

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui inhibent la synthèse des prostaglandines, comme l'ibuprofène, sont particulièrement utiles pour le traitement de la dysménorrhée primaire. En effet, on croit à présent que les douleurs menstruelles sont causées par une activité utérine anormale, secondaire à l'augmentation de la production et à la libération des prostaglandines de l'endomètre au moment des règles.

Plusieurs études cliniques adéquates et bien contrôlées prouvent de manière convaincante que l'administration de 200 à 400 mg d'ibuprofène constitue un moyen sûr et efficace de soulager les douleurs pelviennes au moment des règles.

L'examen d'un sommaire des études sur le traitement de la dysménorrhée indique que la dose d'ibuprofène généralement utilisée est de 400 mg. Toutefois, les quelques études dans lesquelles la dose de 200 mg a aussi été utilisée indiquent que l'administration de 200 mg ou de 400 mg d'ibuprofène produit un soulagement comparable à celui obtenu avec 650 mg d'AAS.

Douleurs causées par l'arthrose

Plusieurs études cliniques contrôlées prouvent de manière convaincante que l'administration de ≤ 1200 mg d'ibuprofène constitue un moyen sûr et efficace de soulager les douleurs causées par l'arthrose. Dans leur ensemble, ces études appuient l'utilisation de l'ibuprofène pour le soulagement temporaire des douleurs mineures dues à l'arthrite. Lorsque l'on considère également les études sur les effets analgésiques de doses uniques, l'indication reconnue est plus générale, ces études appuyant le médicament dans le soulagement temporaire des autres douleurs mineures.

Céphalées

L'ibuprofène a également donné des résultats satisfaisants dans le soulagement des céphalées. Ainsi a-t-on montré que l'administration de 200 mg d'ibuprofène procure un soulagement des céphalées en casque nettement supérieur à celui observé avec l'administration d'un placebo ou de 650 mg d'AAS. Aucune différence n'a été observée entre les groupes quant à la fréquence des effets indésirables. Des résultats semblables ont été rapportés par une étude menée chez des patients que l'on avait adressés à une clinique de céphalalgie en raison de leurs attaques fréquentes.

Lésions des tissus mous

Plusieurs études documentent également l'efficacité de l'ibuprofène administré en doses analgésiques pour le soulagement des douleurs musculaires ou des autres lésions des tissus mous observées chez les athlètes.

Fièvre

Les études sur son efficacité dans le traitement de la fièvre chez les adultes et les enfants montrent que l'ibuprofène est un antipyrétique efficace, dont l'action dure jusqu'à 8 heures à une dose de 7,5 mg/kg.

Des études cliniques ont été menées chez des enfants de 6 mois à 12 ans souffrant de fièvre d'origine principalement virale, afin de comparer les effets de doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg d'ibuprofène avec ceux de doses d'acétaminophène de 10 mg/kg à 15 mg/kg. Peu de différences ont été observées entre les deux traitements administrés dans ces études relativement à la réduction de la fièvre au cours de la première heure; du reste, la réduction maximale a été observée 2 à 4 heures après l'administration des agents. Certaines données semblent indiquer qu'à raison de 10 mg/kg, l'ibuprofène réduit la fièvre de façon prolongée (6 à 8 heures) et qu'il est plus efficace chez les enfants dont la température initiale est élevée (> 39,1 °C). Cependant, le nombre de patients que comprenaient ces études était insuffisant pour que des conclusions définitives puissent être tirées. Chez les enfants dont la température initiale était ≤ 39,1 °C, l'efficacité maximale de chaque agent était égale à celle de l'autre.

Une étude clinique comparative a montré que, sur une période de huit heures, l'administration d'une dose unique de 7,5 mg/kg d'ibuprofène donne des résultats supérieurs à l'administration d'une dose d'acétaminophène de 12,5 mg/kg.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études sur les animaux

Pharmacodynamie

Bien que le mécanisme d'action de l'ibuprofène ne soit pas entièrement connu, on s'entend généralement pour dire que cet agent inhibe la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition empêche les prostaglandines de sensibiliser les tissus aux autres médiateurs de l'inflammation et de la thermorégulation, et est donc responsable de l'activité de l'ibuprofène et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la douleur, l'inflammation et la fièvre.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ibuprofène a été mise en évidence dans plusieurs préparations expérimentales : microsomes de la vésicule séminale du taureau, estomac, duodénum, rein et cerveau du rat, microsomes du cerveau et de la médulla du rein du lapin.

L'efficacité de l'ibuprofène comme analgésique a été mise en évidence dans plusieurs modèles animaux : contorsions induites par la phénylbenzoquinone et par l'acétylcholine chez la souris, modèle d'inflammation de la patte du rat (test de Randall-Selitto), épreuve de la plaque chauffante chez la souris et arthrite induite par un agent chimique chez le rat.

L'action antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée dans un modèle de fièvre induite par la levure chez le rat.

Pharmacocinétique

Plusieurs aspects de la pharmacocinétique de l'ibuprofène ont été étudiés *in vivo* chez le rat, le lapin, le chien et le babouin.

Les études menées chez le rat indiquent que s'il arrive souvent qu'une petite quantité d'ibuprofène soit absorbée dans l'estomac, le principal site d'absorption demeure en fait l'intestin. Des études sur l'absorption d'une dose unique d'ibuprofène marqué au ¹⁴C montrent que le médicament est rapidement absorbé chez le rat, le lapin et le chien.

Des études sur la distribution tissulaire du médicament marqué au ¹⁴C montrent que l'ibuprofène se distribue largement dans les organes après administration de doses uniques ou répétées de 20 mg/kg chez le rat, la radioactivité s'accumulant dans la thyroïde, les surrénales, les ovaires, le tissu adipeux et la peau. On a également observé que l'ibuprofène traverse le placenta, les concentrations plasmatiques étant semblables chez les rates enceintes et les fœtus.

D'après les études sur la liaison aux protéines, lorsque la concentration est de 20 µg/ml, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 95 % chez le babouin, de 96 % chez le rat et de 99 % chez le chien et chez l'homme.

Quatre métabolites de l'ibuprofène ont été décelés dans le plasma du lapin, trois dans celui du rat, deux dans celui de l'homme et du babouin, et aucun dans celui du chien. Dans tous les cas, c'est le foie qui est considéré comme le principal organe du métabolisme. Diverses quantités de métabolites excrétés ont été retrouvées dans les urines et les fèces, ce qui indique que le rapport entre l'excrétion biliaire et l'excrétion rénale varie d'un animal à l'autre.

Études chez l'être humain

Pharmacodynamie

Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires sains : D'après les données expérimentales, l'ibuprofène, lorsqu'il est administré en concomitance avec de l'AAS à faibles doses (81-325 mg par jour), pourrait inhiber l'effet de ce dernier sur l'agrégation plaquettaire. En effet, au cours d'une étude, l'administration d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène moins de 8 heures avant ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'AAS à libération immédiate a entraîné une diminution de l'effet de l'AAS sur la synthèse du thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, compte tenu des limites de ces données et des incertitudes inhérentes à l'extrapolation de données *ex vivo* dans un cadre clinique, aucune conclusion définitive ne peut être formulée quant aux effets de l'utilisation régulière d'ibuprofène, et aucun effet clinique pertinent n'est jugé probable dans le cas d'une utilisation occasionnelle.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée chez l'être humain. Bien qu'il existe peu de preuves selon lesquelles la pharmacocinétique de l'ibuprofène varierait de manière cliniquement significative en fonction de l'âge chez les enfants fébriles de 3 mois à 12 ans, des différences ont été observées entre les enfants et les adultes quant au volume de distribution et à la clairance du médicament.

Absorption : Les études *in vivo* indiquent que l'ibuprofène est bien absorbé après administration orale, les concentrations plasmatiques culminant généralement au bout de 1 à 2 heures. Ainsi, 45 minutes après l'administration d'une dose unique de 200 mg d'ibuprofène par voie orale, les concentrations sériques maximales atteignaient 15,0 µg/ml chez 6 adultes à jeun en bonne santé. Dans une autre étude, les concentrations sériques maximales d'ibuprofène s'élevaient à $31,9 \pm 8,8$ µg/ml une demi-heure après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg, et après 16 heures, elles n'étaient plus que de 1 µg/ml. D'autres études, dans lesquelles les sujets ont reçu des doses de 200 mg et de 400 mg du produit solide, ont confirmé que ces deux posologies entraînent des concentrations sériques comparables, et que le t_{max} est de 1 à 2 heures. Aucun signe d'accumulation d'ibuprofène n'a été observé dans une étude à doses multiples au cours de laquelle des sujets ont reçu des comprimés de 200 mg trois fois par jour pendant deux semaines. Comme dans le cas de la plupart des préparations sous forme de comprimés ou de suspension, la suspension d'ibuprofène pour enfants est absorbée un peu plus rapidement que ne le sont les comprimés, et les concentrations de pointe sont généralement atteintes en moins d'une heure.

Distribution : Comme la plupart des médicaments de sa classe, l'ibuprofène se lie abondamment aux protéines plasmatiques (> 99 % à 20 µg/ml). D'après certaines données sur l'administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène varie en fonction de l'âge du sujet ou du fait qu'il soit fébrile ou non. En effet, chez les enfants fébriles de moins de 11 ans, le volume de distribution est d'environ 0,2 l/kg, tandis que chez les adultes, il est d'environ 0,12 l/kg. On ignore la portée clinique de cette observation. La distribution tissulaire est également importante chez l'être humain. D'après les résultats d'études ayant comparé les concentrations synoviales avec les concentrations plasmatiques, il faut attendre environ 3 à 5 heures après l'ingestion pour que l'équilibre soit atteint.

Métabolisme : L'ibuprofène subit un important métabolisme chez l'être humain. En effet, 84 % du produit se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites hydroxylés et carboxylés, et seulement 1 % environ de la dose est récupérée telle quelle. Les deux principaux métabolites retrouvés chez l'homme n'ont, en doses respectives de 10 mg/kg et 15 mg/kg, aucune activité dans le test de l'érythème induit par les ultraviolets chez le cochon d'Inde et le test de contorsions induites par l'acétylcholine chez la souris.

Élimination : L'ibuprofène est rapidement métabolisé chez l'homme, après quoi il est excrété dans l'urine. Essentiellement complète 24 heures après l'administration de la dernière dose, l'excrétion de l'ibuprofène procède d'une élimination plasmatique biphasique, laquelle entraîne une demi-vie d'environ 2 heures. Il n'y a pas de différence entre la vitesse d'élimination terminale et la demi-vie observées chez les enfants et celles observées chez les adultes, mais la

clairance totale varie en fonction de l'âge ou du fait que le patient soit fébrile ou non, ce qui donne à penser que celle-ci est due à la variation du volume de distribution observée dans ces circonstances et décrite plus haut. On ignore la portée clinique que peut avoir cette variation de la clairance, mais à en juger par la vaste expérience clinique chez les enfants (chez qui les doses pertinentes se situent entre 5 et 10 mg/kg), l'ibuprofène possède une marge d'innocuité étendue.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

La toxicité de l'ibuprofène a été évaluée chez plusieurs espèces animales, dont la souris, le rat, le lapin, le cochon d'Inde et le beagle.

Études sur la toxicité aiguë

Les études sur la toxicité aiguë de doses uniques indiquent qu'en doses létales, l'ibuprofène déprime le système nerveux central chez les rongeurs, et qu'en fortes doses, il entraîne la formation d'ulcères chez les rongeurs et chez d'autres animaux. L'ibuprofène est ulcérogène autant par voie orale que parentérale, ce qui indique que le mécanisme possède une composante à la fois systémique et à la fois topique.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène chez le rongeur a été étudiée dans de nombreux modèles.

Des doses croissantes uniques d'ibuprofène ont été administrées par intubation orale ou par injection intrapéritonéale ou sous-cutanée à des groupes de 10 souris albinos mâles et 10 rats albinos mâles. Les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours, au cours desquels on a pris note des effets manifestes d'emblée et des décès. La DL_{50} évaluée par cette méthode s'élève, dans le cas de la souris, à 800 mg/kg (voie orale) et 320 mg/kg (voie intrapéritonéale), et dans le cas du rat, à 1600 mg/kg (voie orale) et 1300 mg/kg (voie sous-cutanée). Les signes d'intoxication aiguë ont été les suivants : prostration chez la souris et sédation, prostration, abolition du réflexe de redressement et respiration pénible chez le rat. Ulcères gastriques perforants chez la souris et ulcères intestinaux chez le rat ont été à l'origine de décès moins de 3 jours après l'administration du produit par l'une ou l'autre des voies mentionnées ci-dessus.

Le tableau III présente les valeurs de la DL_{50} déterminées de manière semblable chez d'autres souches de rats et de souris.

Tableau III — Toxicité aiguë de l'ibuprofène (DL₅₀) chez les rongeurs.

| Animaux | Voie d'administration | DL₅₀ (mg/kg) |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Souris albinos | Orale | 800 – 1000 |
| | Intrapéritonéale | 320 |
| Rats albinos | Orale | 1600 |
| | Sous-cutanée | 1300 |
| Rats Sprague-Dawley | | 1050 |
| Rats Long Evans | | 1000 |

Après avoir reçu diverses doses d'ibuprofène par voie orale dans le cadre d'une étude comparative portant sur plusieurs AINS (dont l'ibuprofène), des rats mâles ont été sacrifiés, et leurs estomacs, prélevés, ont été examinés 3 à 24 heures plus tard, afin de vérifier la présence d'ulcération. Pour chaque groupe posologique, une cote moyenne a été calculée selon une technique standard, qui a permis d'établir un potentiel ulcérogène exprimé sous forme de dose ulcérogène minimale. Dans le cas des rats, cette dose ulcérogène minimale a été établie à 6 - 13 mg/kg par voie orale.

Un autre groupe de chercheurs a comparé les effets de doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS administrés par voie orale ou intraveineuse dans la production de lésions gastro-intestinales chez des rats Long Evans mâles et femelles. Privés de nourriture 8 heures avant l'administration du médicament, les animaux ont ensuite été nourris normalement, puis sacrifiés après 17 heures. Un examen de la muqueuse gastrique et de la muqueuse intestinale a été pratiqué par la suite, afin de déceler la présence d'ulcères, ce qui a permis de calculer la DU₅₀ (dose ayant causé des ulcères chez 50 % des animaux) de l'ibuprofène. La DU₅₀ ainsi calculée s'élève à 70 mg/kg dans le cas de la voie orale et à 210 mg/kg dans le cas de la voie intraveineuse. Après administration par voies orale et intraveineuse, la DU₅₀ intestinale s'est élevée à 88 mg/kg et 172 mg/kg respectivement. Quelle qu'ait été la dose administrée, l'« indice de gravité » calculé des lésions gastrique était plus élevé dans le cas de l'administration par voie orale que dans celui de l'administration par voie intraveineuse.

Le tableau IV résume les résultats des études sur le pouvoir ulcérogène de l'ibuprofène.

Tableau IV — Études sur le pouvoir ulcérogène de doses uniques d'ibuprofène chez les rongeurs.

| Animaux | Voie d'administration | DU₅₀ (mg/kg)* | DUM (mg/kg)** |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Rat Long Evans | Orale | 70 | 50 |
| | IV | 210 | — |
| Rat Sprague-Dawley | Orale | — | 6 – 13 |

*DU₅₀ : Dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités.

**DUM : Dose ulcérogène minimale.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène a également été étudiée chez le chien.

Des chiens ont reçu diverses doses orales uniques d'ibuprofène, après quoi on a procédé à des examens hématologiques ainsi qu'à des analyses biochimiques du sang et de l'urine, puis à la recherche de sang occulte dans les fèces. Un examen macroscopique des principaux organes a

été effectué après le sacrifice des animaux. Aucun effet délétère n'a été observé chez les animaux ayant reçu les doses de 20 ou 50 mg/kg. Par contre, l'administration de doses de 125 mg/kg ou plus a entraîné des vomissements, un décapage, de l'albuminurie, des selles sanguinolentes ainsi qu'une érosion de l'antra gastrique et du pylore.

Études sur la toxicité de doses multiples

Le pouvoir ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène a également fait l'objet de diverses études.

Des rats ont reçu de l'ibuprofène par voie orale pendant un nombre spécifique de jours consécutifs, après quoi ils ont été sacrifiés à des fins d'examen. Divers systèmes ont ensuite été utilisés pour établir une gradation du pouvoir ulcérogène de l'ibuprofène administré par voie orale, par exemple le pourcentage d'animaux chez lesquels une dose particulière a produit un ulcère, ou encore la DU_{50} .

Au cours d'une étude comparative typique, des rats Long Evans ont reçu divers AINS par voie orale pendant cinq jours, à la suite de quoi on a examiné la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle afin de vérifier s'il y avait ulcération ou non. La DU_{50} , la DUM et la puissance relative des médicaments testés ont été calculées. Dans le cas de l'ibuprofène, la DUM s'est établi à 25 mg/kg pour l'estomac et à 50 mg/kg pour l'intestin.

Le tableau V présente les résultats d'études semblables sur le potentiel ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène.

Tableau V — Études sur la toxicité de doses multiples d'ibuprofène.

| Animaux | Dose quotidienne | Durée | Facteur ulcérogène |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Rat albinos | 400 mg/kg | 30 heures | Ulcères chez 100 % des animaux |
| Rat albinos | | 4 jours | $DU_{50} = 455 \text{ mg/kg/j}$ $DU_{28} = 240 \text{ mg/kg/j}$ |
| Rat Long Evans | | 5 jours | DUM = 25 – 50 mg/kg/j |
| Rat Sprague-Dawley | 5,8 – 225 mg/kg | 10 jours | Aucun |
| Rat albinos | 7,5 mg/kg 180 mg/kg | 26 semaines 26 semaines | Aucun Ulcères chez 20 % des animaux |
| Chien | 4 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg | 30 jours 30 jours 30 jours | Aucun 100 % 100 % |

En règle générale, aucune de ces études n'a noté d'effets délétères significatifs sur les autres organes par suite de l'administration chronique d'ibuprofène. L'administration de 157 mg/kg/j d'ibuprofène à des rats Wistar au cours d'une étude de 30 jours a entraîné une hausse des transaminases sériques, celles-ci étant deux fois plus élevées chez ces animaux que chez les témoins, non traités. L'administration de doses plus faibles, dans la même étude, n'a pas eu d'effet significatif sur l'activité de ces enzymes.

Aucun signe macroscopique ou clinique de toxicité n'a été observé aux doses de 4, 8 ou 16 mg/kg/j, administrées pendant 30 jours dans les études sur la toxicité chronique menées chez le chien. Toutefois, tous les chiens ayant reçu la dose de 8 ou de 16 mg/kg/j présentaient un ulcère ou une érosion gastriques à l'examen post-mortem. Aucune lésion n'a été observée chez les chiens ayant reçu 4 mg/kg/j.

Une étude plus exhaustive a examiné les effets toxiques de l'administration chronique d'ibuprofène par voie orale aux doses de 0, 2, 4 et 26 mg/kg/j pendant 26 semaines chez le chien. Des analyses périodiques du sang, de l'urine et des fèces ont été effectuées. Un examen histologique de certains organes et de tissus choisis a été réalisé à la fin de l'étude. Certains signes de perturbations gastro-intestinales réversibles ont été observés au cours des 26 semaines, lesquels se caractérisaient par des vomissements fréquents, de la diarrhée, une perte de poids et la présence occasionnelle de sang frais dans les selles chez les deux femelles ayant reçu la dose de 16 mg/kg, mais non chez les mâles. Du sang occulte a été détecté à quelques occasions dans les échantillons fécaux, mais les résultats des analyses d'urine, des épreuves de la fonction hépatique et des autres épreuves hématologiques et biochimiques n'ont pas été affectés grandement. L'examen macroscopique des organes n'a révélé aucune anomalie, si ce n'est la présence de lésions ulcératives dans le tractus gastro-intestinal de tous les chiens ayant reçu la dose de 16 mg/kg/j. Aucune réaction secondaire ni lésion gastro-intestinale n'ont été observées chez les chiens ayant reçu les doses de 2 et 4 mg/kg/j.

Pouvoir carcinogène

Au cours d'une étude visant à évaluer l'activité carcinogène potentielle de l'ibuprofène, des souris et des rats ont reçu pendant 80 semaines et deux ans respectivement, les unes, 100 mg/kg/j ou plus, les autres, 60 mg/kg/j au minimum. Le pourcentage d'animaux présentant une tumeur quelconque dans le groupe de traitement n'était pas différent de celui dans le groupe témoin. Les études confirment que l'ibuprofène n'induit pas de tumeurs dans le foie ou les autres organes chez le rat et la souris. De plus, aucune autre lésion hépatique médicamenteuse n'a été observée chez l'une ou l'autre espèce, malgré l'administration prolongée du médicament.

Pouvoir tératogène et effets sur la reproduction

Des études sur le pouvoir tératogène de l'ibuprofène ont été menées chez le lapin et le rat. Les résultats des expériences indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène en doses toxiques chez le lapin, et que même en doses ulcérogènes, il ne possède ni activité embryotoxique, ni activité tératogène chez les rates gravides.

Les effets de l'ibuprofène sur une préparation (bandes circulaires) de canal artériel de fœtus d'agneaux indiquent que l'exposition des animaux à ce médicament peut produire une contraction dudit canal, effet prévisible à la lumière des propriétés inhibitrices de cet agent sur la synthèse des prostaglandines.

RÉFÉRENCES

1. Arthritis Advisory Committee. Transcript of proceedings. Review of ibuprofen for non-prescription sale. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Bethesda. August 18, 1983.
2. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
3. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001; 3: 98-101.
4. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Internal Med* 1991; 114: 735-740.
5. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Internal Med* 1991; 115: 787-796.
6. Moller Hansen J, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 126-130.
7. Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure *in utero*: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984; 77(1A):35-39.
8. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Amer J Med* 1984; 77(1A): 40-46.
9. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817.
10. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory Drugs. *Circulation*. 2003; 108: 1191 – 1195.
11. Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1984; 3:1-21.
12. Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS. Some biological properties of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid. *J Pharm Sci* 1967; 56:1686.

13. Kaiser DG, Martin RS. Electron-capture GLC determination of ibuprofen in serum. *J Pharm Sci* 1978; 67:627-630.
14. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory 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.
15. Hillis WS. Areas of emerging interest in analgesia: Cardiovascular complications. *Am J Ther* 2002; 9:259-269.
16. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; 674-689, 700-703.
17. FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442. Review
18. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104:2280-2288.
19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgo-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
20. Brooks CD, Schlagel CA, Sekhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res* 1973; 15:180-190.
21. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 1977; 35:898-903.
22. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharm Ther Dent* 1980; 5:69-72.
23. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low doses of ibuprofen in dental extraction pain. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:249.
24. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle extraction headache. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:199.
25. Iles JD. Relief of postoperative pain by ibuprofen: a report of two studies. *Can J Surg* 1980; 23:288-290.
26. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assoc Physicians India* 1973; 21:579-584.

27. Sheth UK, Gupta K, Paul T, Pispati PK. Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 1980; 20:672-675.
28. Simila S, Kouvalainen K, Keinanen S. Oral antipyretic therapy: evaluation of ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1976; 581-583.
29. Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3:589-598.
30. Kober A, Sjöholm I. The binding sites of human serum albumin for some nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Mol Pharmacol* 1980; 18:421-426.
31. Glass RC, Swannell AJ. Concentrations of ibuprofen in serum and synovial fluid from patients with arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:453-454.
32. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77(1A):47-50.
33. Juhl RP, Van Thiel DH, Dittert LW, Albert KS, Smith RB. Ibuprofen and sulindac kinetics in alcoholic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34:104-109.
34. Cushman DW, Cheung HS. Effect of substrate concentration on inhibition of prostaglandin synthetase of bull seminal vesicles by anti-inflammatory drugs and fenamic acid analogs. *Biochim Biophys Acta* 1976; 424:449-459.
35. Fitzpatrick FA, Wynalda MA. In Vivo suppression of prostaglandin biosynthesis by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Prostaglandins* 1976; 12:1037-1051.
36. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Zmuda A. Aspirin induced asthma: hypersensitivity to fenoprofen and ibuprofen in relation to their inhibitory action on prostaglandin generation by different microsomal enzymic preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:10-18.
37. Aparicio L. Some aspects of the pharmacology of butibufen, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 227:130-141.
38. Adams SS, McCullough KF, Nicholson JS. The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969; 178:115-129.
39. Romer D. Pharmacological evaluation of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:247S-251S.
40. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15:310-330.

41. Cooper SA. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med* 1984; 77(1A):70-77.
42. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF,, et al. Randomized, double-blind, multicentre, 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.
43. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:593-601.
44. Molla AL, Donald JF. A comparative study of ibuprofen and paracetamol in primary dysmenorrhea. *J Int Med Res* 1974; 2:395-399.
45. Shapiro SS, Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:327-334.
46. Gookin KS, Forman ES, Vecchio TJ, Wisner WL, Morrison JC. Comparative efficacy of ibuprofen, indomethacin and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1983; 76:1361-1362, 1367.
47. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A):87-94.
48. Miller AC, Buckler JW, Sheldrake FE. Clinical studies of ibuprofen. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:589-593
49. de Blecourt JJ. A comparative study of ibuprofen ('Brufen') and indomethacin in uncomplicated arthroses. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:477-480.
50. Chahade WH, Federico WA, Josef H, Cohen M. The evaluation of the analgesic activity and anti-inflammatory activity of ibuprofen in comparison with aspirin in patients suffering from osteoarthritis of the hips, knee and/or cervical, dorsal and/or lumbar spinal column in a double blind study. *Revista Brasileira de Medicina* 1976; 33:347-350.
51. Tyson VC, Glynn A. A comparative study of benoxaprofen and ibuprofen in osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol (Suppl 6)*1980; 7:132-138.
52. Ruoff G, Williams S, Cooper W, Procaccini RL. Aspirin-acetaminophen vs ibuprofen in a controlled multicenter double-blind study with patients experiencing pain associated with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1982; 31:821-831.
53. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23:206-210.

54. Muckle DS. Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft-tissue injuries. *Rheumatol Rehab* 1974; 13:141-147.
55. Nasution AR. Study of the analgesic activities of ibuprofen compared with paracetamol. *Proceeding of the 13th International Congress of Rheumatology, Kyoto, Japan* 1973.
56. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:9-17.
57. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991; 119:803-811.
58. Kauffman RE, Fox B, Gupta N. Ibuprofen antipyresis and pharmacokinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:139 (abstract).
59. McEvoy GK, Editor. Ibuprofen. In: *AHFS DI 1997*. Bethesda: American Society of Health - Systems Pharmacists, 1997. p. 1499 – 1503
60. Kaiser DG, Vangiessen GJ. GLC determination of ibuprofen [(+)-2-(p-isobutylphenyl) propionic acid] in plasma. *J Pharm Sci* 1974; 63:219-221.
61. Fukawa K, Kanezuka T, Ohba S, Kawano O, Hibi M, Misaki N, et al. Studies on an anti-inflammatory agent. III. Pharmacological investigations of a new non-steroidal anti-inflammatory agent: 2-oxo-3-[4-(1-oxo-2-isoindolinyl)-phenyl]-butanamide (GP 650). *Arzneimittelforschung* 1982; 32:225-230.
62. Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Corradino C. A toxicological and pharmacological study of ibuprofen guaiacol ester (AF 2259) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 54:332-339.
63. Atkinson DC, Leach EC. Anti-inflammatory and related properties of 2-(2,4-diochlorphenoxy) phenylacetic acid (fenclofenac). *Agent Actions* 1976; 6:657-666.
64. Parmar NS, Ghosh MN. Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 1981; 69:25-32.
65. Paroli E, Nencini P, Anania MC. Correlations of DNA, RNA and protein levels in duodenal mucosa with antiinflammatory potency and disposition to gut damage of non-steroidal agents. Comparative behaviour of glucametacine, indomethacin, phenylbutazone and ibuprofen. *Arzneimittelforschung* 1978; 28:819-824.
66. Dudkiewicz J. Ibuprofen-induced gastrointestinal changes. *Acta Physiol Pol (Poland)* 1981; 32:693-701.

67. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, et al.. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970; 10 (Suppl 10):9-26.
68. Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57:825-831.
69. Proceedings of Joint Meeting, Arthritis Drugs Advisory Committee and Nonprescription Drugs Advisory Committee. Centre for Drug Evaluation and Research. Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland. March 28, 1995.
70. Monographie de MOTRIN[®] (comprimés d'ibuprofène), McNeil Consumer Healthcare, Numéro de contrôle : 181377, Date de révision : 26 février 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

NOVO-PROFEN

Comprimés d'ibuprofène, USP

Comprimés de 200 mg, 300 mg et 400 mg

Caplets de 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NOVO-PROFEN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NOVO-PROFEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Étant donné que chacun a une perception différente de la douleur, NOVO-PROFEN est offert en trois teneurs, de sorte que vous puissiez choisir le niveau de soulagement qui vous convient. Ces trois teneurs sont : NOVO-PROFEN 200 mg (comprimés et caplets), NOVO-PROFEN 300 mg et 400 mg (comprimés).

NOVO-PROFEN procure un soulagement rapide et efficace des :

- douleurs dues aux céphalées (y compris la migraine et les céphalées de tension légères ou modérées);
- douleurs pelviennes au cours des règles;
- douleurs dentaires (y compris la douleur due aux extractions);
- des douleurs inflammatoires dues à l'arthrite, aux foulures et aux entorses;
- des douleurs musculaires et articulaires, y compris la dorsalgie.

NOVO-PROFEN est également efficace pour réduire la fièvre et procure un soulagement des douleurs et des maux dus au rhume ordinaire et à la grippe.

Les études cliniques indiquent que NOVO-PROFEN procure un soulagement durable de la fièvre et de la douleur, allant jusqu'à 8 heures dans le premier cas et jusqu'à 6 heures dans le second.

Les effets de ce médicament :

NOVO-PROFEN (ibuprofène) commence à agir rapidement et soulage la douleur dès le début.

L'ibuprofène fait partie de la classe des médicaments appelés *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS).

Les AINS agissent en bloquant la production de substances naturelles appelées *prostaglandines*, substances qui jouent un rôle dans l'apparition de la douleur et de l'inflammation.

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

NOVO-PROFEN ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien, ibuprofène compris, sous quelque forme que ce soit.
- Vous êtes allergique à l'ibuprofène, à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou aux salicylates, ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir Les ingrédients non médicinaux sont : ci-dessous), ou encore vous avez déjà eu une réaction défavorable après avoir pris ces produits. Les réactions allergiques peuvent entraîner les manifestations suivantes : urticaire, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, enflure du visage ou de la gorge ou collapsus soudain.
- Vous avez des polypes nasaux (enflure de la muqueuse interne du nez) ou souffrez de manifestations allergiques telles qu'asthme, anaphylaxie (réactions anaphylactiques graves potentiellement mortelles d'apparition soudaine), urticaire, rhinite (congestion nasale ou écoulement pouvant être causés par des allergies), éruptions cutanées ou autres symptômes allergiques.
- Vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou souffrez de coronaropathie grave.
- Vous souffrez de déshydratation (perte liquidienne importante) due à des vomissements, à des diarrhées ou à l'absence d'apport liquidien.
- Vous avez un ulcère d'estomac actif ou récurrent, vous présentez une hémorragie gastro-intestinale, vous avez une maladie intestinale inflammatoire (p. ex. maladie de Crohn, colite).
- Vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Vous souffrez de lupus érythémateux disséminé.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez votre bébé (sauf sur avis contraire du médecin).
- Vous devez subir une chirurgie cardiaque imminente ou venez tout juste d'en subir une.

L'ingrédient médicinal est :

L'ibuprofène.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés/caplets NOVO-PROFEN (ibuprofène) à 200 mg contiennent 200 mg d'ibuprofène chacun, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylène glycol, silice, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés NOVO-PROFEN (ibuprofène) à 300 mg contiennent 300 mg d'ibuprofène chacun, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium,

maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, silice, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

Les comprimés NOVO-PROFEN (ibuprofène) à 400 mg contiennent 400 mg d'ibuprofène chacun, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylène glycol, silice, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 200 mg, 300 mg et 400 mg.
Caplets de 200 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La prudence est de mise chez les patients sujets à l'irritation du tractus gastro-intestinal ainsi que chez ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

Conservez ce médicament hors de la portée des enfants.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NOVO-PROFEN si :

- vous souffrez d'ulcères d'estomac, d'hypertension, d'asthme, d'insuffisance cardiaque, de maladie du foie ou des reins, de diabète, d'alcoolisme, ou encore si vous avez des antécédents d'hémorragie gastrique, de lupus érythémateux disséminé ou de toute autre maladie grave;
- vous prenez des anticoagulants (médicaments pour rendre le sang plus fluide), des corticostéroïdes oraux ou tout autre médicament;
- vous allaitez;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous prenez de l'AAS à faibles doses;
- vous faites de l'asthme ou avez des polypes nasaux (enflure à l'intérieur du nez);
- vous souffrez de déshydratation;
- vous souffrez d'un trouble de la coagulation quelconque (p. ex. hémophilie, anémie falciforme, etc.);
- vous avez une maladie cardiaque;
- vous avez des symptômes urinaires inhabituels (p. ex. problèmes de vessie);
- vous suivez un régime alimentaire particulier (p. ex. régime à faible teneur en sel);
- vous êtes atteint d'hyperkaliémie (taux de potassium sanguin élevés).

Si tel est le cas, le médecin ou le pharmacien pourraient vous recommander un autre analgésique, par exemple de l'acétaminophène.

L'emploi de Novo-Profen n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Diverses préparations d'ibuprofène

destinées au traitement des enfants de moins de 12 ans sont offertes.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez toujours aux médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez que vous prenez ce médicament.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec NOVO-PROFEN comprennent : l'acide acétylsalicylique (AAS) ou les autres AINS, les anticoagulants (médicaments pour fluidifier le sang), les antihypertenseurs (médicaments pour faire baisser la tension artérielle), les diurétiques (médicaments pour favoriser l'élimination de l'eau), les glucocorticostéroïdes (stéroïdes oraux), le lithium, les hypoglycémiant (médicaments pour traiter le diabète), le méthotrexate, la phénytoïne, l'acétaminophène et la digoxine.

Étant donné que l'ibuprofène peut perturber les effets prophylactiques de l'AAS, les patients qui prennent de l'AAS à faibles doses (81-325 mg) quotidiennement **ne doivent pas** employer ce médicament sans d'abord consulter leur médecin ou leur pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour connaître la posologie précise correspondant à chaque teneur, reportez-vous au tableau ci-dessous et suivez les instructions à la lettre.

| Produit | Teneur (mg/comprimé) | Dose orale unique | Dose quotidienne maximale (1200 mg) |
|-------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| NOVO-PROFEN | 200 mg | 1 ou 2 comprimés ou caplets | 6 comprimés ou caplets |
| | 300 mg | 1 comprimé | 4 comprimés |
| | 400 mg | 1 comprimé | 3 comprimés |

Prendre une dose unique par voie orale toutes les 4 à 6 heures au besoin. Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 1200 mg par période de 24 heures, sauf sur recommandation contraire du médecin. En cas de malaises gastriques lors de l'utilisation, prendre le médicament avec de la nourriture ou du lait. À moins d'indications contraires de la part du médecin ou du dentiste, NOVO-PROFEN ne doit pas être utilisé plus de 5 jours de suite pour le soulagement de la douleur, ou plus de 3 jours consécutifs pour le soulagement de la fièvre.

N'utilisez que la plus petite dose faisant preuve d'efficacité et prenez-la le moins longtemps possible.

Ne prenez pas ce médicament si vous prenez déjà de l'AAS, d'autres produits contenant de l'ibuprofène ou tout autre médicament pour le soulagement de la douleur ou de la fièvre.

Pour que ce médicament agisse de manière efficace, **ne prenez pas** :

- plus de comprimés ou de caplets que la dose recommandée;
- ce médicament à moins de 4 à 6 heures d'intervalle;
- ce médicament plus longtemps que la période recommandée, à moins d'indications contraires de la part du médecin ou du dentiste.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez, à moins que l'heure de la prochaine dose n'approche. Dans ce cas, ne prenez que la dose suivante et laissez tomber la dose oubliée. Autrement dit, ne prenez pas deux doses à la fois pour vous rattraper.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si l'un des symptômes suivants ou tout autre symptôme inhabituel apparaissent durant le traitement, cessez de prendre ce médicament et consultez un médecin immédiatement : nausées, vomissements, douleur abdominale ou diarrhée, brûlures d'estomac, ballonnement ou constipation, rétention liquidienne, éruptions ou démangeaisons cutanées, étourdissements, perturbation de la vue, tintement ou bourdonnement d'oreilles, vomissement de sang ou selles goudroneuses, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau, en raison de troubles du foie).

Si vous ressentez des étourdissements, avez des problèmes auditifs ou voyez flou durant la prise de NOVO-PROFEN, faites preuve de prudence lorsque vous effectuez des tâches qui requièrent de la vigilance.

L'ibuprofène peut causer de graves réactions allergiques, par exemple une respiration sifflante, une enflure du visage, de l'urticaire, de l'essoufflement, un état de choc ou des battements cardiaques rapides et irréguliers. Toutes ces réactions peuvent être graves. Si une réaction de ce genre se produit, cessez la prise de ce médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de NOVO-PROFEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C. Rangez les plaquettes de doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, dans un endroit où l'humidité n'est pas trop élevée.

Conservez hors de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 800 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 877 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 26 novembre 2015