

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

# COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE CAPLETS D'IBUPROFÈNE

Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

# CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT

Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg

Analgésique/Antipyrétique

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
77 Auriga Drive, Unité 4  
Ottawa, Ontario  
K2E 7Z7

Date de révision:  
Le 04 octobre, 2016

Numéro de contrôle: 197472

## 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 .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE .....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	23
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	28
MICROBIOLOGIE .....	29
TOXICOLOGIE .....	29
RÉFÉRENCES .....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	41

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

Caplets d'ibuprofène extra-fort  
(Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg)

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / Concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé/ 200 mg Comprimé/ 400 mg	Amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'agent d'enrobage contient : hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune; et le vernis brillant contient : carboxyméthylcellulose sodique, maltodextrine/dextrine, monohydrate de dextrose, lécithine (soya)

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, les CAPLETS D'IBUPROFÈNE et les CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT sont indiqués pour :

- le soulagement des courbatures et des légères douleurs musculaires, osseuses et articulaires, des douleurs généralisées du corps, de la dorsalgie, des entorses et des foulures;
- la douleur causée par l'inflammation associée à certains états de santé, y compris :
  - l'arthrite
  - le surmenage physique ou athlétique (p. ex. entorses et foulures);
- les maux de tête, y compris les céphalées tensionnelles et la douleur liée aux migraines d'intensité légère à modérée;
- les douleurs menstruelles (dysménorrhée);
- les maux de dents (douleur dentaire);
- les maux et les douleurs dus au rhume et à la grippe;
- la réduction de la fièvre.

Les caplets d'ibuprofène extra-fort, 400 mg, sont indiqués pour :

- le soulagement des courbatures et des légères douleurs musculaires, osseuses et articulaires, des douleurs généralisées du corps, de la dorsalgie, des entorses et des foulures;
- la douleur causée par l'inflammation associée à certains états de santé, y compris :
  - l'arthrite
  - le surmenage physique ou athlétique (p. ex. entorses et foulures);
- les maux de tête, y compris les céphalées tensionnelles et la douleur liée aux migraines d'intensité légère à modérée;
- les douleurs menstruelles (dysménorrhée);
- les maux de dents (douleur dentaire);
- les maux et les douleurs dus au rhume et à la grippe;
- la réduction de la fièvre.

La littérature mondiale fait état de preuves considérables étayant l'efficacité de doses de 200 à 400 mg d'ibuprofène dans le traitement de douleurs légères à modérées dans une vaste gamme de modèles de la douleur. Au cours d'études sur l'emploi des comprimés d'ibuprofène à 400 mg dans un modèle d'inclusion dentaire, le temps médian pour atteindre un soulagement perceptible confirmé de la douleur variait de 24 à 48 minutes après l'administration, et le temps médian avant le recours au médicament de secours variait de 5,7 à 10,1 heures.<sup>26-27, 122-129</sup>

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les résultats des études cliniques et l'expérience clinique suggèrent que l'utilisation auprès des personnes âgées est associée à certaines différences au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité. Une brève discussion à cet égard figure dans les sections pertinentes (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

**Enfants (< 12 ans) :** L'emploi des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT n'est pas indiqué chez les enfants <12 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal évolutif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal.
- Hypersensibilité connue ou présumée au médicament ou à d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition ou composant de son contenant. Pour la liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit. On doit tenir compte de la possibilité de réactivité croisée entre les différents AINS.
- On ne doit pas utiliser les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT chez les patients

présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ou chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels individus. Par ailleurs, les personnes ayant les problèmes médicaux ci-dessus risquent d'avoir une réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables.

- Insuffisance hépatique importante ou d'hépatopathie évolutive.
- Grave insuffisance rénale ou détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est moins importante risquent de voir leur fonction rénale se détériorer lorsqu'on leur prescrit des AINS et doivent donc être suivies de près.
- L'emploi d'ibuprofène avec d'autres AINS n'est pas recommandé, en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergiques et du potentiel d'effets secondaires additifs.
- On ne doit pas administrer d'ibuprofène aux enfants souffrant de maladie rénale ni aux enfants qui ont perdu une grande quantité de liquides en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une insuffisance d'apport liquidien.
- L'emploi de l'ibuprofène est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de lupus érythémateux disséminé, puisqu'une réaction de type anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, surtout si l'ibuprofène a déjà été administré par le passé.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Importantes mises en garde et précautions

- Utiliser avec circonspection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres pathologies les prédisposant à la rétention liquidienne. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et équilibre hydroélectrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Faire preuve de prudence chez les patients qui sont susceptibles aux irritations du tractus gastro-intestinal, plus particulièrement chez ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants de type coumariniques*).
- La prudence est de mise chez les patients qui sont le plus à risque de toxicité rénale,

comme ceux qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal*)

- En présence de symptômes urinaires persistants, d'hématurie et de cystite, on doit immédiatement cesser la prise du médicament. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).
- L'emploi de l'ibuprofène est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et Allaitement*).

### **Généralités**

Comme pour d'autres anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'infection.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Sans objet.

### **Fonction cardiovasculaire**

L'emploi de l'ibuprofène peut précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients avec fonction cardiaque marginale, hypertension ou palpitations.

### **Dépendance/Tolérance**

Sans objet.

### **Oreilles/Nez/Gorge**

Les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux ne devraient pas utiliser les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT (Voir *CONTRE-INDICATIONS*).

### **Endocrine et métabolisme**

Sans objet.

### **Rétention liquidienne et équilibre hydroélectrolytique :**

Rétention liquidienne et œdème ont été observés chez des patients traités par l'ibuprofène. Par conséquent, à l'instar de plusieurs AINS, on doit tenir compte de la possibilité de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou ceux dont la fonction cardiaque est compromise. Les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états de santé les prédisposant à la rétention liquidienne.

Avec le traitement par AINS, il y a risque possible d'hyperkaliémie, surtout chez les patients

souffrant de maladies comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, les patients âgés, ou chez les patients recevant, en concomitance, un traitement par des inhibiteurs des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de certains diurétiques. On doit procéder à la détermination des électrolytes sériques périodiquement pendant le traitement à long terme, surtout chez les patients à risque.

### **Système gastro-intestinal**

Une grave toxicité gastro-intestinale, comme une ulcération gastroduodénale, une perforation et une hémorragie gastro-intestinale, parfois grave et fatale dans certains cas, peut survenir en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par les AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles mineurs du tube digestif supérieur, comme la dyspepsie, sont courants, se manifestant généralement tôt après le début du traitement. Les médecins doivent demeurer aux aguets de tout signe d'ulcération et de saignement chez les patients traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, même en l'absence de symptômes antérieurs du tube digestif.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur de tels produits, des ulcères gastro-intestinaux supérieurs symptomatiques, des saignements manifestes ou une perforation sont survenus chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit au-delà d'un an et peut possiblement augmenter. L'incidence de ces complications augmente avec l'augmentation de la dose.

On doit administrer les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT sous étroite surveillance médicale aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, surtout s'ils présentent des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement par rapport aux dangers possibles.

Le médecin doit informer les patients des signes et/ou symptômes de grave toxicité gastro-intestinale et leur dire de communiquer sans tarder avec un médecin s'ils ressentent une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes suggérant une ulcération ou un saignement de l'appareil digestif. Puisque de graves ulcérations et saignements du tube digestif peuvent survenir sans symptômes précurseurs, les médecins doivent suivre les patients sous traitement chronique en vérifiant leur taux d'hémoglobine à intervalle régulier et en demeurant vigilant pour déceler tout signe et symptôme d'ulcération et de saignement; ils doivent informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si une ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux surviennent, on doit immédiatement cesser le traitement par les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT et instituer le traitement approprié tout en surveillant étroitement le patient.

À ce jour, aucune des études n'a identifié de groupe de patients qui ne soit pas à risque de développer une ulcération et un saignement. Les antécédents de graves manifestations gastro-intestinales et d'autres facteurs, comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge,

le sexe féminin et l'emploi concomitant de stéroïdes et d'anticoagulants oraux ont été associés à un risque accru. Jusqu'à maintenant, toutes les études démontrent que tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables du tube digestif. Même si les données existantes n'identifient par clairement les différences entre les divers AINS, il est possible qu'on en fasse état dans le futur.

Il n'existe aucune preuve définitive suggérant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H2 et/ou d'antiacides pourra soit prévenir la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT dans le cas où de telles réactions indésirables se manifesteraient.

### **Voies génito-urinaires**

Certains AINS sont reconnus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence urinaire), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après l'initiation du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lors de la poursuite du traitement. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit mettre fin immédiatement au traitement par les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT pour permettre au système de récupérer. On doit agir de la sorte avant d'effectuer des évaluations urologiques ou d'entamer tout traitement.

### **Hématologie**

Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients pouvant être affectés de façon défavorable par une telle action doivent être sous surveillance lorsqu'on leur administre de l'ibuprofène.

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'administration des AINS sont rares, mais peuvent néanmoins entraîner des conséquences graves.

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations à la limite de la normale d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement inchangées, ou s'avérer passagères avec la poursuite du traitement. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes suggérant une dysfonction hépatique, ou chez lequel une anomalie d'une épreuve de la fonction hépatique est survenue, doit être évalué pour déceler le développement d'une réaction hépatique grave pendant le traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, y compris une jaunisse et des cas d'hépatite fatale, ont été signalées avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats anormaux des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et symptômes compatibles suggérant une hépatopathie apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie,

éruption cutanée, etc.), on doit mettre fin au traitement par ce médicament.

Des épreuves de la fonction hépatique devraient être effectuées périodiquement pendant le traitement à long terme. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, on doit le faire sous étroite surveillance.

On a examiné la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991.<sup>73</sup> De ce nombre, 311 716 patients ont reçu une ordonnance d'ibuprofène. L'incidence de lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la plus faible incidence parmi les 8 AINS étudiés et cette incidence était significativement inférieure à l'incidence parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxican, de fenbrufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde. D'après ces données, l'emploi à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas être problématique quant à l'apparition d'une quelconque hépatopathie.

### **Système immunitaire**

On a, à l'occasion, avec certains AINS, observé des symptômes de méningite aseptique (raideur au cou, maux de tête importants, nausée et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience). Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, maladies des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés. Le médecin traitant doit donc être vigilant chez ces patients afin de déceler tout signe pouvant être indicateur de cette complication.

### **Neurologique**

Certains patients peuvent ressentir une somnolence, des étourdissements, des vertiges ou de l'insomnie avec la prise de ce produit. Si les patients ressentent ces effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence s'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance.

### **Ophtalmologie**

Une vision trouble et/ou réduite a été observée avec l'administration d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si ces symptômes surviennent, l'administration du médicament devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Les patients recevant ce médicament pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers.

### **Considérations périopératoires**

Sans objet.

### **Psychiatrique**

Voir *Mises en garde et précautions, Neurologique*.

### **Fonction rénale**

On a fait état de nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies anormales des reins après l'administration à long terme d'anti-inflammatoires aux animaux. Chez les humains, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome

néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients présentant un état précurseur de troubles rénaux entraînant une réduction de la circulation sanguine ou du volume sanguin au niveau des reins, alors que les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires peut provoquer une réduction liée à la dose de formation de prostaglandines et ainsi précipiter une décompensation rénale apparente. Les patients les plus à risque de présenter cette réaction sont ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'abandon du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivi d'un retour à l'état qui prévalait avant d'entamer le traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; par conséquent, on doit faire preuve de grande prudence chez les patients souffrant d'insuffisance de la fonction rénale. Dans de tels cas, on doit considérer l'utilisation de doses moins élevées de COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT et suivre les patients de près.

Pendant le traitement à long terme, on doit évaluer la fonction rénale à intervalles réguliers.

### **Appareil respiratoire**

Sans objet.

### **Sensibilité/Résistance**

Les patients qui présentent une sensibilité à un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

### **Fonction sexuelle/Reproduction**

Sans objet.

### **Peau**

Sans objet.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Des études de reproduction sur les rats et les lapins n'ont mis en évidence aucune anomalie au niveau du développement. Par contre, les études sur la reproduction des animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez les humains. On doit éviter l'emploi d'ibuprofène pendant le troisième trimestre de la grossesse, en raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus. À l'instar d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et un délai de parturition sont survenus chez le rat. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse.

**Allaitement :** La liaison protéinique élevée et le pH plus bas du lait maternel par rapport au plasma a tendance à inhiber le transfert de l'ibuprofène vers le lait maternel.<sup>8</sup> Une étude a fait

état d'une concentration de 13 mg/mL d'ibuprofène 30 minutes après l'ingestion de 400 mg<sup>18</sup>. Le rapport lait:plasma était de 1:126, ce qui se traduit par une exposition pour le nourrisson équivalente à 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas à quel degré, le cas échéant, l'ibuprofène traverse le placenta humain.

**Enfants :** Les études menées à ce jour n'ont pas démontré de problèmes spécifiques aux enfants qui limiteraient l'utilité de l'ibuprofène chez les enfants de 6 mois et plus.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les patients de plus de 65 ans ou les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables provoquées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la fréquence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et aux saignements. La plupart des manifestations gastro-intestinales fatales concernent cette population de patients. Les patients plus âgés sont également plus à risque d'ulcération et de saignements de l'œsophage inférieur.

On doit envisager, chez de tels patients, d'entamer le traitement avec une dose plus faible que la dose généralement prescrite, qui sera ajustée selon l'individu, au besoin et sous étroite surveillance.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Pour la Surveillance et tests de laboratoire en lien avec l'emploi des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique, Système gastro-intestinal (GI), Hématologie, Hépatique, Fonction rénale et Populations particulières : Personnes âgées.*

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

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

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit (Expérience d'ordonnance)**

Les réactions indésirables suivantes ont été documentées chez des patients traités par des doses prescrites  $\geq 1200$  mg/jour.

À noter : Les réactions figurant ci-après sous la rubrique « Relation causale inconnue » sont celles qui sont survenues dans des circonstances où la relation causale ne pouvait être clairement établie. Toutefois, en ce qui concerne ces signalements, la possibilité que la réaction puisse être attribuable à l'ibuprofène ne peut être exclue.

### **Gastro-intestinal**

Les réactions indésirables le plus souvent observées avec le traitement prescrit d'ibuprofène concernent le système gastro-intestinal.

Incidence de 3 à 9 % : nausée, douleur épigastrique, brûlements d'estomac.

Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausée et vomissements, indigestion, constipation, douleur ou crampes abdominales, plénitude du tube digestif (ballonnements ou flatulence).

Incidence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, anomalies de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline sériques).

### **Allergies**

Incidence de moins de 1 % : anaphylaxie. (Voir *CONTRE-INDICATIONS*).

Relation causale inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

### **Système nerveux central**

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements.

Incidence de 1 à 3 % : mal de tête, nervosité.

Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie.

Relation causale inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Méningite aseptique et méningo-encéphalite, dans un cas accompagnées d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène par intermittence et qui ne présentaient aucune maladie des tissus conjonctifs.

### **Dermatologique**

Incidence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapuleuse).

Incidence de 1 à 3 % : prurit.

Incidence de moins de 1 % : éruptions vésiculobulleuse, urticaire, érythème polymorphe.

Relation causale inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

### **Cardiovasculaire**

Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est marginale, hypertension.

Relation causale inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

## **Organes des sens**

Incidence de 1 à 3 % : acouphène.

Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision brouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs). Tout patient présentant des problèmes oculaires pendant le traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique.

Relation causale inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

## **Hématologique**

Incidence de 1 à 20 % : leucopénie et réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

Relation causale inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

## **Rénal**

Relation causale inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Tout comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut réduire la fonction rénale et provoquer une rétention sodique. Le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont diminués chez les patients atteints de légère insuffisance rénale ayant pris 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. On a signalé des cas de nécrose papillaire. Un nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

## **Hépatique**

Incidence de 3 à 9 % : hépatite, jaunisse, anomalies de la fonction rénale (SGOT, concentrations sériques de bilirubine et de phosphatase alcaline).

## **Endocrinien**

Relation causale inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Des retards menstruels de jusqu'à deux semaines et des saignements utérins anormaux sont survenus chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg trois fois par jour pendant trois jours avant les menstruations.

## **Métabolique**

Incidence de 1 à 3 % : appétit réduit, œdème, rétention liquidienne.

La rétention liquidienne répond généralement rapidement à l'abandon du traitement (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

## **Expérience sans ordonnance : Littérature (à une posologie ≤1200 mg/jour)**

Un chercheur a mené une analyse approfondie des données publiées concernant l'innocuité relative de doses non prescrites d'ibuprofène et d'acétaminophène<sup>87</sup>. Sur l'ensemble des 96 essais randomisés à l'insu, dix (10) des essais d'une durée de sept jours ou moins comparaient

directement l'innocuité des deux médicaments. Dans trois de ces essais, l'incidence des effets indésirables était plus élevée avec l'acétaminophène; aucun effet indésirable n'a été signalé dans six essais; et un des essais a rapporté une incidence plus élevée avec l'ibuprofène. Dans ce sous-groupe de 10 études, on a signalé que les effets indésirables gastro-intestinaux étaient le type le plus courant des effets rapportés; parmi ceux-ci, les plus prédominantes étaient la dyspepsie, la nausée ou les vomissements. Aucune de ces manifestations gastro-intestinales ne semblait justifier un suivi; l'auteur en a donc déduit qu'il n'y a eu aucune manifestation gastro-intestinale grave.

Il a été conclut que : « Bien que nous reconnaissons que les données susmentionnées sont très sélectives et proviennent d'information tirée d'une variété de protocoles d'études et de populations, celles-ci sont néanmoins instructives pour indiquer une incidence relativement faible de réactions indésirables graves avec les deux médicaments lorsque ceux-ci sont pris selon leurs posologies non prescrites respectives. »

Une étude contrôlée par placebo (n=1 246) a été menée à double insu pour évaluer, de façon prospective, la tolérabilité gastro-intestinale, comparativement au placebo, de la dose et la durée maximale de traitement recommandé d'ibuprofène sans ordonnance (1200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs) chez des sujets en santé, représentatifs d'une population d'utilisateurs d'analgésiques sans ordonnance<sup>88</sup>. Les manifestations indésirables de nature gastro-intestinales étaient semblables dans les groupes placebo et ibuprofène (67 sur 413, 16 % sous placebo vs 161 sur 833, 19 % sous ibuprofène). La proportion d'abandons en raison d'un effet gastro-intestinal a été semblable pour les deux groupes. Les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal signalés par  $\geq 1$  % des sujets étaient : dyspepsie, douleur abdominale, nausée, diarrhée, flatulence, et constipation. Dix-sept (1,4 %) sujets présentaient des résultats positifs de sang occulte : leur fréquence était comparable entre les traitements. Lorsqu'il est utilisé pour soulager un épisode de douleur, la dose maximale de 1200 mg/jour pendant 10 jours d'ibuprofène est bien tolérée.

Dans deux analyses regroupant plusieurs essais<sup>89,90</sup>, une méta-analyse<sup>91</sup> et une analyse de la littérature,<sup>87</sup> des doses uniques d'ibuprofène présentaient une faible incidence de réactions gastro-intestinales, comparables à celle de l'acétaminophène et du placebo. Des rapports provenant de systèmes de pharmacovigilance au Royaume-Uni,<sup>95</sup> en France et aux États-Unis,<sup>96</sup> là où une ordonnance n'est pas requise pour l'ibuprofène à raison de jusqu'à 1200 mg, confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament. Un essai randomisé de grande envergure récemment complété<sup>97</sup> comparant des doses sans ordonnance d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène auprès de 8 677 adultes a révélé les taux suivants de réactions indésirables significatives : aspirine 18,7 %, ibuprofène 13,7 %, et acétaminophène 14,5 %. L'ibuprofène n'était pas différent de l'acétaminophène sur le plan statistique. Le nombre total de manifestations gastro-intestinales (y compris la dyspepsie) et de douleur abdominale était moins important avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'aspirine (7,1 % et 6,8 %) [tous  $p < 0,035$ ]. Il a été conclu que « La tolérabilité globale de l'ibuprofène dans cette étude de grande envergure était équivalente à celle du paracétamol et supérieure à celle de l'aspirine [AAS]. »

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

- Avec l'acétaminophène, peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.
- Avec l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS, peut possiblement entraîner des effets secondaires additifs (Voir *CONTRE-INDICATIONS*).
- Avec les anticoagulants, augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (*p. ex.*, l'ulcération et les saignements).
- Avec les antihypertenseurs, on doit soupeser les bienfaits par rapports aux risques selon l'individu.
- Avec la digoxine, peut augmenter les concentrations sériques de digoxine et accroître le risque de toxicité par la digoxine.
- Avec les diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec les agents hypoglycémiant (antidiabétiques oraux ou insuline), peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut élever les concentrations plasmatiques de lithium, réduire la clairance rénale de lithium et accroître le risque de toxicité par le lithium.
- Avec le méthotrexate, peut accroître le risque de toxicité par le méthotrexate.

### Aperçu

L'emploi des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT en concomitance avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé.

Les interactions documentées ou possibles avec l'ibuprofène comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et d'autres médicaments se liant aux protéines.

### Interactions médicament-médicament

#### **Acétaminophène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'emploi concomitant avec les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT n'est pas conseillé. Il peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.

#### **Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS**

L'emploi des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT en concomitance avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé en raison de la possibilité d'effets secondaires additifs. Les études chez l'animal ont démontré que l'aspirine donnée avec un AINS, y compris l'ibuprofène, réduit nettement l'activité anti-inflammatoire et abaisse les concentrations sanguines du médicament qui n'est pas de l'aspirine. Les études de biodisponibilité portant sur une dose unique administrée

à des volontaires normaux n'ont pas réussi à démontrer un quelconque effet de l'aspirine sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude corrélative n'a été menée.

Aucune perte d'importance clinique de cardio-protection n'a été observée lors de l'administration de 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour à des patients sous AAS à faible dose (81 mg).<sup>113</sup>

### **Acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose**

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (81 - 325 mg par jour). L'emploi quotidien d'ibuprofène sur une longue période peut rendre l'AAS moins efficace lorsque ce dernier est utilisé en guise de cardio-protection et de prévention d'AVC. Afin de minimiser cette interaction, les utilisateurs régulier d'ibuprofène et d'AAS à faible dose à libération immédiate devraient prendre l'ibuprofène au moins une heure avant ou 11 heures après la prise de l'AAS à faible dose. Lorsqu'on utilise l'ibuprofène sur une base régulière, l'emploi d'AAS à libération prolongée (p.ex. entérosoluble) n'est pas recommandé. Les professionnels de la santé devraient aviser les consommateurs et patients concernant l'emploi concomitant approprié d'ibuprofène et d'AAS.

### **Antiacides<sup>84</sup>**

Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y a aucune interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsque ce dernier est administré conjointement avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

### **Antihypertenseurs**

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut affecter le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent provoquer une élévation de la tension artérielle chez les patients sous antihypertenseurs. Deux méta-analyses<sup>77,78</sup> ont observé cette relation pour les AINS en tant que classe de médicament et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas significativement affecté la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conformément au manque d'effet observé, une étude par Davies et coll.<sup>79</sup> a démontré que l'ibuprofène à 1600 mg/jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux inhibiteurs  $\beta$ -adrénergiques. Houston et coll.<sup>80</sup> n'ont démontré aucun effet d'un traitement de trois semaines par l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si ce manque d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de la perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont tous deux d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale.<sup>81</sup> En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut théoriquement avoir le potentiel de réduire la fonction rénale.

Une étude a révélé une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril ayant reçu 2400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois.<sup>82</sup> Par contre, Minuz<sup>83</sup> n'a observé aucun effet sur les propriétés antihypertensives de l'énalapril ou sur la rénine plasmatique ou l'aldostérone après deux jours de traitement par l'ibuprofène à raison de 1200 mg/jour.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est clairement pas bien définie. On devrait analyser les bienfaits d'une médication concomitante et les comparer aux risques potentiels avant de prescrire une telle association. Si l'ibuprofène est recommandé pour un emploi à **long terme**, alors, une surveillance à intervalle régulier de la tension artérielle pourrait s'avérer utile. La surveillance de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène n'est recommandé que pour un emploi à **court terme** en tant qu'**analgésique**.

### **Anticoagulants coumariniques**<sup>75,76</sup>

De nombreuses études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme l'ulcération et les saignements. Puisque les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, le traitement concomitant par l'ibuprofène et la warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la posologie d'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs études contrôlées à court terme n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène affecte significativement le temps de prothrombine ou divers autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des individus sous traitement par des anticoagulants coumariniques. Toutefois, le médecin doit demeurer prudent lorsqu'il administre des **COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT** à des patients sous anticoagulants.

### **Digoxine**<sup>74</sup>

Selon les observations, l'ibuprofène augmente les concentrations sériques de digoxine. Il peut être nécessaire d'effectuer un suivi plus étroit et d'ajuster plus souvent la dose des glucosides digitaliques pendant et après un traitement concomitant par l'ibuprofène.

### **Diurétiques**

Des études cliniques, ainsi que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant le traitement concomitant avec l'ibuprofène, le patient devrait être surveillé de près afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale et d'assurer l'efficacité diurétique.

### **Antagonistes de la H-2**

Dans les études chez des volontaires humains, la coadministration de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

### **Hypoglycémiants**

L'ibuprofène peut accroître les effets hypoglycémiants des antidiabétiques oraux et de l'insuline.

### **Lithium**<sup>86</sup>

Dans une étude comptant onze volontaires normaux, l'ibuprofène a produit une élévation des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale de l'ibuprofène. La concentration minimale de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la période d'administration concomitante des médicaments. On attribue cet effet à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi,

lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en concomitance, on doit surveiller étroitement les sujets pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

### **Méthotrexate**<sup>85</sup>

On a rapporté que l'ibuprofène, ainsi que d'autres AINS, inhibe de façon compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de rein du lapin, ce qui peut indiquer que l'ibuprofène pourrait accroître la toxicité du méthotrexate. On doit faire preuve de circonspection lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec le méthotrexate.

### **Autres médicaments**

Malgré l'importante liaison de l'ibuprofène aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines surviennent rarement. Toutefois, on doit faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont aussi une grande affinité pour les sites de liaison protéinique, sont utilisés en concomitance. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé conjointement avec le probénécide, la thyroxine, les stéroïdes, les antibiotiques ou les benzodiazépines.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

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

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Aucun effet du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été établi.

### **Interactions médicament-style de vie**

Aucun paramètre de style de vie n'est suggéré en lien avec l'emploi des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Ne pas prendre pendant plus de 3 jours pour réduire la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour soulager la douleur, sauf sur indication d'un médecin.

Les points à considérer pour l'établissement d'un schéma posologique sécuritaire des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT pour les patients individuels s'appliquent aux :

Patients âgés, de plus de 65 ans, qui sont frêles ou affaiblis dans quels cas on doit envisager d'initier le traitement avec une dose initiale plus faible que celle qui est normalement recommandée (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées*).

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

#### **COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE (comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg) :**

*Adultes et enfants de plus de 12 ans* : Prendre 1 (toutes les 4 heures) ou 2 (toutes les 6 à 8 heures) comprimés, caplets, par voie orale, au besoin. Ne pas dépasser 6 comprimés ou caplets par période de 24 heures, sauf sur indication du médecin.

#### **CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT (comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg) :**

*Adultes et enfants de plus de 12 ans* : Prendre 1 caplet par voie orale toutes les six à huit heures, au besoin. Ne pas dépasser 3 caplets par période de 24 heures, sauf sur indication du médecin.

### **Dose oubliée**

Vous devez prendre la dose oubliée dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois.

### **Administration**

Voir *Posologie recommandée et ajustement de la dose*.

## **SURDOSAGE**

Pour prendre en charge une surdose soupçonnée du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

### **Symptômes de surdose**<sup>102-104</sup>

La toxicité d'une surdose d'ibuprofène dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réponses peuvent varier selon l'individu; il est donc nécessaire d'évaluer chaque cas séparément. Même si cela est peu fréquent, des cas de toxicité grave et de décès ont été signalés avec un surdosage d'ibuprofène. Les symptômes le plus souvent rapportés en cas de surdose d'ibuprofène comprennent : douleur abdominale, nausée, vomissements, léthargie et somnolence. D'autres symptômes du SNC incluent : mal de tête, acouphène, dépression du SNC et crises convulsives. Une acidose métabolique, un coma, une insuffisance rénale aiguë et une apnée (principalement chez de très jeunes enfants) peuvent survenir, quoique rarement. Une toxicité cardiovasculaire, y compris hypertension, bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire ont également été signalées.

### **Traitement de la surdose**

En cas de surdose aiguë, on doit vider l'estomac en provoquant les vomissements (uniquement chez les patients alertes) ou procéder au lavage gastrique. Les vomissements sont plus efficaces s'ils sont initiés dans les 30 minutes après l'ingestion. L'administration orale de charbon activé

peut aider à réduire l'absorption d'ibuprofène si elle est entreprise moins de 2 heures après l'ingestion. Il semblerait, selon certaines données probantes, que l'administration répétée de charbon activé pourrait se lier au médicament déjà diffusé de la circulation.<sup>112</sup> L'induction de diurèse pourrait être utile. Le traitement d'une surdose aiguë consiste principalement en un traitement de soutien. Il peut s'avérer nécessaire de prendre en charge une hypotension, une acidose et des saignements gastro-intestinaux.

**Chez les patients pédiatriques**, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel de l'enfant peut être utile pour prédire les effets potentiels de toxicité, mais chaque cas doit être évalué. Il est peu probable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg produise une quelconque toxicité. Les patients pédiatriques ingérant de 100 à 200 mg/kg peuvent être pris en charge par vomissements provoqués et une période d'observation minimale d'au moins quatre heures. Les enfants ingérant de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène devraient subir un lavage gastrique immédiat et demeurer sous observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ingérant plus de 400 mg/kg exigent une recommandation médicale immédiate, une observation étroite et un traitement de soutien. Il n'est pas recommandé de provoquer les vomissements dans les cas de surdose de plus de 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

**Chez les patients adultes**, il semblerait que la dose rapportée ingérée ne soit pas prédictive de la toxicité. Le besoin de recommandation médicale et de suivi doit être jugé selon les circonstances au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes qui présentent des symptômes doivent être examinés avec soin et gardés sous observation avec traitement de soutien.

### **Exemples de surdoses d'ibuprofène**

Un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, y compris une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë quasi fatale après l'ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [1]. Il a dû être dialysé pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, il est peu probable que les surdoses d'ibuprofène inférieures à 100 mg/kg produisent une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène rapportée ingérée ne semble pas être prédictive de toxicité.

Suite à un remplacement d'électrolytes et d'autres mesures invasives, un enfant de 21 mois a récupéré dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [2]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité par le charbon activé, a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, et s'est rétabli dans les 72 heures [3]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [4]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et diverses autres mesures et s'est rétabli dans les 24 heures.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'ibuprofène, à l'instar de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), est un médicament analgésique, antipyrétique, et anti-inflammatoire.<sup>1</sup> Il existe des données probantes permettant de corroborer l'idée que le principal mode d'action de l'ibuprofène (tout comme les autres AINS) consiste à réduire la biosynthèse des prostaglandines.<sup>2</sup>

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturels largement distribués dans les tissus. On suppose qu'elles constituent le dénominateur commun dans la production de la douleur, la fièvre et l'inflammation. On croit que les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation tels que l'histamine, la 5-hydroxytryptamine, et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape de la biosynthèse des prostaglandines est la prostaglandine-endoperoxyde synthase, ou cyclooxygénase. Il existe des preuves significatives démontrant que le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.<sup>3</sup> On a observé d'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation de la membrane des lysosomes et de la membrane plasmique, mais la pertinence possible de ces effets en lien avec les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène demeure incertaine.

Une récente étude confirme qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène a démontré un délai d'action significativement plus rapide de soulagement tel que mesuré par les premiers signes perceptibles de soulagement, de soulagement important, de pourcentage atteignant un soulagement complet et d'efficacité analgésique globale supérieure comparativement à 1000 mg d'acétaminophène pour le soulagement d'une céphalée de tension épisodique.<sup>22</sup>

### Pharmacocinétique

#### **Absorption**

L'ibuprofène est rapidement et presque complètement absorbé. Chez les adultes, les concentrations sériques maximales surviennent en 1 à 2 heures.<sup>4</sup> Chez les enfants fébriles âgés de 3 mois à < 12 ans, les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1,60 et 1,54 heure respectivement pour les doses de 5 mg/kg et 10 mg/kg d'ibuprofène.<sup>5</sup> Lors de l'étude Nahata<sup>6</sup>, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales pour ces mêmes doses respectives ont été de 1,1 et 1,2 heure. Dans le cadre d'une étude semblable auprès d'enfants fébriles par Walson<sup>7</sup> auxquels on a administré une suspension d'ibuprofène, le pic des concentrations sériques a été atteint après 1,3 et 1,7 heure pour les doses respectives de 5 mg/kg et 10 mg/kg d'ibuprofène. Walson a également observé que la concentration plasmatique moyenne d'ibuprofène une heure après l'administration de 5 mg/kg et 10 mg/kg était, respectivement, de  $21,7 \pm 6,7$  et de  $28,4 \pm 15,2$  µg/mL. Les aliments réduisent la vitesse, mais non le degré d'absorption.<sup>4</sup>

## Distribution

Après administration orale, le volume de distribution chez les adultes est de 0,1-0,2 L/kg<sup>8</sup>. Chez les enfants fébriles, le volume de distribution pour les doses d'ibuprofène à 5 mg/kg et 10 mg/kg se situe à 0,18 et 0,22 L/kg, respectivement.<sup>5</sup>

Aux concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène se lie fortement au plasma entier humain et au site II de l'albumine purifiée.<sup>8</sup> Aucune accumulation appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites n'a été observée après l'administration de doses répétées.<sup>4</sup>

Après ingestion de 5 doses d'un comprimé d'ibuprofène de 400 mg toutes les 6 heures, l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel était sous le seuil de détection (soit, 1 µg/mL)<sup>17</sup>. Toutefois, une étude ultérieure utilisant des analyses plus sensibles a démontré que l'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel à une concentration de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène. Un rapport lait:plasma de 1:126 a été établi et selon les calculs, l'exposition du nourrisson se situait aux alentours de 0,0008 % de la dose maternelle<sup>18</sup>. On ignore si l'ibuprofène traverse la barrière placentaire.

## Métabolisme

L'ibuprofène est un mélange racémique d'énantiomères S-(+) et R-(-). Chez les humains, le R-(-) ibuprofène subit une importante conversion énantiomère en S-(+) ibuprofène, se chiffrant, en moyenne, entre 53 % et 65 %<sup>9</sup>. Il semblerait que l'énantiomère S-(+) de l'ibuprofène est le plus actif sur la plan pharmacologique. Deux principaux métabolites, soit l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été identifiés dans le plasma et l'urine.<sup>10</sup> On a également décelé de très faibles concentrations des métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène dans l'urine.<sup>11,12</sup> Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme étant le plus important catalyseur pour la formation de tous les métabolites oxydatifs des énantiomères S-(+) et R-(-) de l'ibuprofène.<sup>13</sup> Environ 80 % de la dose sont récupérés dans les urines, principalement sous forme de métabolites de type carboxyliques et hydroxyliques.<sup>8</sup> L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez le rat.<sup>10</sup>

**Élimination :** La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène chez l'adulte est de 1,5 à 2,0 heures<sup>14</sup>. Chez les enfants fébriles, la demi-vie plasmatique est de 1,65 heure pour l'ibuprofène à 5 mg/kg et de 1,48 heure pour l'ibuprofène à 10 mg/kg.<sup>5</sup> La molécule mère et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine, la bile et les fèces constituant des voies d'élimination relativement mineures. Entre 70 % et 90 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines dans les 24 heures.<sup>8</sup>

Rien n'indique de différence sur le plan du métabolisme ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une évaluation comparant la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets âgés (65 à 78 ans) à celle de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence significative des profils cinétiques de l'ibuprofène dans ces deux groupes d'âge.<sup>15</sup> Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre ces deux populations quant au profil d'excrétion du médicament et de ses principaux métabolites.

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée chez les enfants, chez lesquels on a démontré que le métabolisme du médicament était semblable à celui observé chez les adultes. Selon l'étude de Walson, lorsqu'on administre 10 mg/kg d'ibuprofène à des enfants de moins de 12 ans, les concentrations plasmatiques maximales surviennent en 1,5 heure pour ensuite décliner et la demi-vie est de 1,8 heure<sup>16</sup>. Ainsi, l'ibuprofène semble présenter un profil pharmacocinétique semblable pour tous les groupes d'âge examinés.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

On doit entreposer les **COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, CAPLETS D'IBUPROFÈNE et CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT** dans des contenants hermétiquement fermés, à température ambiante (15 °C - 30 °C), à l'abri de la lumière.

## **INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES**

Sans objet.

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

**Caplet à 200 mg** – Comprimé pelliculé rouge-brun en forme de caplet gravé d'un « V » sur une face et sans gravure sur l'autre face. Offert en flacons de 10 et de 500 caplets.

**Comprimé à 200 mg** – Comprimé pelliculé rouge-brun de forme circulaire (rond), biconvexe, gravé d'un « V » sur une face et sans gravure sur l'autre face. Offert en flacons de 24 et de 500 comprimés.

**Caplet à 400 mg** - Comprimé pelliculé rouge-brun en forme de caplet, avec la gravure « V1 » sur une face et sans gravure sur l'autre face. Offert en flacons de 16 et de 300 caplets.

**Ingrédient médicamenteux :** Ibuprofène

**Ingrédients non médicamenteux :** Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'agent d'enrobage contient : hypromellose, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune; et le vernis brillant contient : carboxyméthylcellulose sodique, maltodextrine/dextrine, monohydrate de dextrose, lécithine (soya).

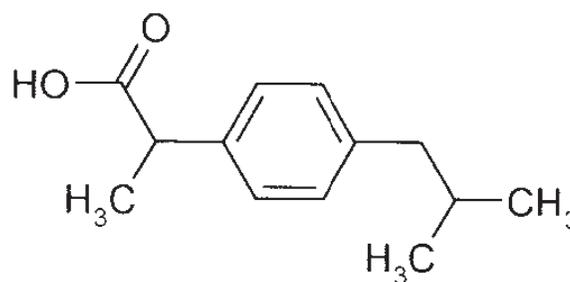
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<u>Nom propre :</u>	Ibuprofène
<u>Nom chimique :</u>	benzène acétique $\alpha$ -méthyle-4-(2-méthylpropyl)
<u>Autres noms :</u>	( $\pm$ )-acide p-isobutylhydratropique benzène acétique $\alpha$ -méthyle-4-(2-méthylpropyl)

#### Formule développée :



<u>Formule moléculaire :</u>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>
<u>Poids moléculaire :</u>	206,3 g/mol
<u>Aspect physique :</u>	Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dotés d'une odeur caractéristique.
<u>Solubilité :</u>	Faible solubilité dans l'eau : soluble dans 1 pour 1,5 parties d'alcool, dans 1 pour 1 partie de chloroforme, dans 1 pour 2 parties d'éther, et dans 1 pour 1,5 parties d'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.
<u>Valeurs de pKa et de pH :</u>	pH 4,6 – 6,0, dans une solution de 1 pour 20.
<u>Point de fusion :</u>	75 °C – 77 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de base ouverte, équilibrée, croisée avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée auprès de 23 hommes adultes, en santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés d'ibuprofène à 400 mg de Marcan Pharmaceuticals Inc., et le produit de référence canadien, les caplets Advil® (contenant 400 mg d'ibuprofène) de Wyeth Soins de santé Inc., Canada.

Ibuprofène (1 x 400 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 % Min. – Max.‡
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	86745,1179 89293,5005 (25,46)	84145,9348 89194,7840 (32,61)	102,28	90,69 – 115,35
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	89920,6333 92420,8516 (24,65)	86834,7919 91789,6942 (32,04)	102,80	91,78 – 115,13
C <sub>max</sub> (ng/mL)	25855,5537 26295,6440 (18,89)	24937,8124 26469,5008 (33,44)	102,84	91,39 – 115,72
T <sub>max</sub> § (h)	1,8291 (54,66)	2,0335 (50,14)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	1,9568 (22,70)	1,9217 (25,59)		

\* Comprimés d'ibuprofène à 400 mg, (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† Caplets Advil (Wyeth Soins de santé Inc., Canada), achetés au Canada

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

# Fondée sur des estimations de moyennes par moindres carrés

## Littérature publiée

Des études publiées ont documenté l'efficacité des doses de 200 mg et 400 mg d'ibuprofène dans le traitement de la douleur légère à modérée, y compris la douleur liée au mal de gorge<sup>113</sup>, mal de tête<sup>115</sup> et courbatures<sup>116</sup> chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes aux doses de 200 mg et 400 mg<sup>117-119</sup>.

## Résultats d'études

### *Douleur dentaire*

Une étude randomisée à double insu a démontré que l'ibuprofène à 400 mg soulageait beaucoup mieux la douleur dentaire causée par l'extraction d'une troisième molaire incluse que l'acétaminophène et le placebo.<sup>23</sup> Plusieurs autres études dentaires comparatives ont décrit des résultats semblables.<sup>24-30</sup>

De multiples études publiées ont démontré l'efficacité de l'ibuprofène à 400 mg par comparaison au placebo, à différents inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), et d'autres AINS dans le traitement de patients souffrant de douleur modérée ou grave à la suite de l'extraction de deux ou plusieurs troisièmes molaires.<sup>26-27, 122-129</sup>

Les résultats des essais ont utilisé les paramètres principaux de soulagement complet de la douleur après 8 heures (TOTPAR8)<sup>122-124, 127, 128</sup>, la différence d'intensité de la douleur (PID)<sup>26, 125</sup>, et la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID)<sup>27, 126-127, 129</sup> pour mesurer le soulagement de la douleur. La durée de l'effet était évaluée selon le temps médian ou moyen (en heures) avant le recours à un médicament de secours. L'évaluation globale de soulagement de la douleur à 8 heures a également été utilisée avec les sujets qui devaient rapporter le niveau de leur douleur après 8 heures.

La durée de l'effet était de 8 heures (marge de 6 à 10 heures).

Dans quatre études semblables à répartition aléatoire, à dose unique, contrôlées par placebo ou par comparateur actif, en groupes parallèles, l'efficacité analgésique de l'ibuprofène à 400 mg a été comparée au placebo et à divers inhibiteurs de la COX-2 à différentes doses<sup>122-124, 128</sup> pour le traitement de douleur dentaire postopératoire. Les études ont établi que l'effet de l'ibuprofène à 400 mg avait une durée médiane (en heures) de 8,9, 10,0, 10,1, et 6,1, respectivement, tandis que la durée médiane de l'effet du placebo était, respectivement, de 1,5, 1,6, 2,1 et 2,4. Dans les 4 études, la mesure de soulagement de la douleur du TOTPAR8 a révélé que l'ibuprofène à 400 mg était significativement supérieur au placebo, sur le plan statistique, avec une valeur  $p < 0,001$ . Dans trois de ces études, l'évaluation globale du soulagement de la douleur à 8 heures a été rapportée et 73 %, 74 %, et 78 % des patients traités par l'ibuprofène à 400 mg ont évalué le soulagement de leur douleur à 8 heures comme bon, très bon ou excellent par comparaison à 19 %, 7 %, et 19 % des patients sous placebo. Le temps médian avant de ressentir le soulagement de la douleur (en minutes) s'est également avéré significativement différent sur le plan statistique pour le placebo (>240 minutes) par rapport à l'ibuprofène à 400 mg (24, 30, 30 minutes, respectivement)<sup>122-124</sup>.

Dans une autre étude à répartition aléatoire et à dose unique, contrôlée par placebo et comparateur actif, avec groupes parallèles, menée à double insu, l'efficacité analgésique du lumiracoxib à 100 mg (n=51) et à 400 mg (n=50) a été comparée à l'ibuprofène à 400 mg (n=51) et au placebo (n=50). Le paramètre principal était la différence d'intensité de la douleur (PID) et les mesures secondaires comprenaient le temps écoulé avant de ressentir l'analgésie et la durée de l'effet. Les résultats ont démontré que les scores PID pour l'ibuprofène à 400 mg étaient statistiquement supérieurs au placebo pour tous les points de mesure entre 1 et 12 heures<sup>125</sup>. Le temps médian pour ressentir un soulagement de la douleur était de 12 heures ou plus pour le placebo et de 41,5 minutes pour l'ibuprofène, ce qui représente une différence statistiquement significative par rapport au placebo. La durée de l'effet était ~2 heures pour le placebo et ~8 heures pour l'ibuprofène (p<0,001 vs placebo)<sup>125</sup>.

Plusieurs autres études à répartition aléatoire et à dose unique, contrôlées par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles, menées à double insu, ont comparé l'efficacité analgésique de l'ibuprofène à 400 mg au placebo et à divers AINS. Les études ont rapporté que la durée de l'effet analgésique, telle que mesurée par le temps médian avant de recourir à un médicament de secours, était de 8,5, 5,7, 6,3, 6 et 5,8 heures chez des patients prenant 400 mg d'ibuprofène, tandis que la durée de l'effet analgésique du placebo était de 4,5, 2,8, 2,7, 1,1, 1,4 heures, respectivement. Les études utilisaient soit les PID, la SPID ou le soulagement de la douleur combiné à la différence d'intensité de la douleur (PRID) comme mesures de soulagement de la douleur. Tous les résultats ont démontré que les groupes ibuprofène à 400 mg étaient significativement différents, sur le plan statistique, à 8 heures par rapport au placebo (p<0,05).<sup>26-27, 126-127, 129</sup>

### *Courbatures*

Une étude à répartition aléatoire, menée à double insu, a démontré que l'ibuprofène à 400 mg toutes les quatre heures pour un total de trois doses soulageait les muscles endoloris des suites d'exercices significativement mieux que l'acétaminophène à 1 000 mg et le placebo toutes les quatre heures.<sup>31</sup>

### *Mal de tête*

Une étude à répartition aléatoire, menée à double insu, a démontré que l'ibuprofène à 400 mg procurait un soulagement significativement meilleur du mal de tête que l'acétaminophène à 1 000 mg et que le placebo.<sup>20</sup> Une autre étude à double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, a démontré que l'ibuprofène à 400 mg avait commencé à exercer un effet analgésique significatif sur le mal de tête dans les 30 minutes suivant l'administration.<sup>21</sup> Une troisième étude à double insu, à répartition aléatoire, a confirmé que l'ibuprofène à 400 mg procurait un soulagement significativement plus rapide, tel que mesuré par le premier signe perceptible de soulagement, et une efficacité analgésique globale supérieure par comparaison à l'acétaminophène à 1 000 mg pour le soulagement de maux de tête épisodiques de type tensionnel.<sup>22</sup>

### *Dysménorrhée*

Plusieurs études ont démontré l'effet significatif de l'ibuprofène par rapport au placebo ou à d'autres analgésiques actifs sur la douleur utérine ou les crampes menstruelles.<sup>32-37</sup>

### *Fièvre*

L'effet antipyrétique de l'ibuprofène sur la fièvre a été démontré chez les adultes.<sup>38-40</sup>

### *Douleur liée à l'ostéoporose*

Des études cliniques contrôlées ont fourni des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène aux doses de 1 200 mg ou moins par jour dans le soulagement de la douleur liée à l'arthrose.<sup>120-121</sup> Ces études supportent une indication pour le soulagement de la douleur liée à l'inflammation associée à certaines situations, y compris :

- arthrite
- surmenage physique ou athlétique (p.ex. foulures ou entorses).

### *Mal de gorge*

Une étude à répartition aléatoire menée à double insu a démontré que 400 mg d'ibuprofène est beaucoup plus efficace que le placebo et que l'acétaminophène pour soulager le mal de gorge.<sup>19</sup>

D'autres études sur l'ibuprofène ont également été menées sur d'autres modèles de la douleur, y compris la migraine<sup>113-119</sup> avec des résultats aussi efficaces du soulagement de la douleur.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie chez l'animal**

Après des doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au C<sup>14</sup> à des rats, la concentration plasmatique maximale est survenue au moment ou peu de temps après le premier examen (20 minutes pour le groupe à 20 mg/kg et 45 minutes pour le groupe à 150 mg/kg) et les concentrations maximales sont survenues dans les 45 minutes suivant l'administration dans tous les tissus examinés. La concentration dans le plasma et les tissus a chuté à de très faibles niveaux six heures après la dose à 20 mg/kg et 17 heures après la dose à 150 mg/kg. Seize à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène étaient excrétés dans l'urine.<sup>105</sup>

Une dose semblable a été administrée à des chiens pour des périodes allant jusqu'à six mois sans qu'il y ait évidence d'accumulation du médicament ou de ses métabolites.<sup>105</sup>

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

À l'instar de plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré par la prévention de la disposition plaquettaire dans les pontages aorto-pulmonaires par greffe chez le chien.<sup>106</sup> L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire fatale chez les lapins auxquels on a injecté de l'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition plaquettaire.<sup>107,108</sup> Plusieurs prostaglandines et la thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) sont d'importants facteurs de l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclooxygénase

réduit la production et la libération de TXA<sub>2</sub>, réduisant ainsi l'agrégation plaquettaire.<sup>109</sup> L'ibuprofène peut également réduire la fluidité de la membrane plaquettaire, ce qui réduit l'agrégation,<sup>110</sup> mais on ignore dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse de la TXA<sub>2</sub> est impliquée dans cet effet.

### **Pharmacologie chez les humains**

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine des patients traités pendant un mois avec le médicament. Les métabolites ont été identifiés : acide phénylpropionique 2-4', (2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et acide phénylpropionique 2-4' (2-carboxpropyl) (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrété dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, 1/10 sous forme d'ibuprofène inchangé et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose ne pouvait être identifié dans l'urine.<sup>105</sup>

### **Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le saignement et les temps de coagulation chez les volontaires normaux**

Des études sur l'agrégation plaquettaire ont été menées en utilisant la méthode Sekhar. L'agrégation plaquettaire chutait de façon significative lorsqu'une posologie de 1800 mg par jour d'ibuprofène était administrée pendant 28 jours.

L'ibuprofène s'est avéré également influencer l'agrégation induite par l'ADP dans une moindre mesure que celle influencée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a pas influencé l'agrégation plaquettaire induite par la recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine). De la même façon, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation du sang total lors de la recalcification ou le temps de prothrombine. Lorsque le temps de saignement a été mesuré deux heures après l'administration de l'ibuprofène, on a observé une augmentation significative, liée à la dose, de celui-ci.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet de l'AAS à faible dose (81 – 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance. Dans une étude, lorsqu'une dose unique d'ibuprofène à 400 mg a été prise dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration de l'AAS à libération immédiate, on a remarqué une réduction de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limitations de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation de données *ex vivo* à la situation clinique suggèrent qu'on ne peut en venir à une conclusion ferme concernant ceux qui utilisent couramment de l'ibuprofène, mais qu'il est peu probable qu'il y ait un effet clinique pertinent chez l'utilisateur occasionnel.

### **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

### **TOXICOLOGIE**

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

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

Les valeurs des DL<sub>50</sub> pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg du poids corporel sont les suivantes :

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

Les signes aigus d'intoxication étaient la prostration chez les souris, et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et la respiration laborieuse chez les rats. La mort est survenue en 3 jours en raison d'ulcères gastriques perforés chez les souris et d'ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration.

Lors de l'administration de doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus à des chiens, des effets ont été observés, notamment vomissements, albuminurie transitoire, perte de sang fécal et érosions dans l'antre gastrique et le pylore; on n'a observé aucun effet néfaste avec les doses de 20 ou de 50 mg/kg.

### **Études à doses multiples**

La dose sans effet a été déterminée à l'aide de groupes de rats, soit 10 mâles et 10 femelles, auxquels on a administré par voie orale pendant 26 semaines 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène dans 0,4 % d'hydroxyéthylcellulose. Le groupe témoin consistait de 20 mâles et 20 femelles qui recevaient 0,4 % d'hydroxyéthylcellulose. On pesait les rats trois fois par jour et des prises de sang ont été effectuées pendant la dernière semaine d'administration. Les rats ont été sacrifiés le jour suivant la dernière dose et leurs organes internes ont été examinés.

Les rats recevant de l'ibuprofène pendant 26 semaines grandissaient normalement, sauf pour les mâles à 180 mg/kg/jour, qui prenaient significativement moins de poids que les témoins. Un des rats mâles recevant 180 mg/kg/jour est mort de lésions intestinales et la mort était présumée attribuable au traitement. Les mâles et les femelles recevant 180 mg/kg/jour étaient tous anémiques; la numération leucocytaire et les activités de la transaminase glutamique-pyruvique n'ont pas été altérées de façon significative. Le rapport poids de l'organe/poids corporel des mâles recevant 180 mg/kg/jour était typiquement plus élevé que la normale. Pour certains organes, c'était parce que les mâles pesaient moins que les témoins. Les organes hypertrophiés étaient le foie, le rein et la rate. Les mêmes organes étaient également hypertrophiés chez les femelles qui recevaient 180 mg/kg/jour; par contre, le poids corporel de ces femelles était semblable à celui des témoins. De plus, le poids combiné de la vésicule séminale et de la prostate était sous la normale et le poids utérin était plus élevé. La glande thyroïde des mâles recevant 180, 60, ou 20 mg/kg/jour présentait une légère augmentation de poids, la même pour les trois

doses, cependant aucune augmentation de la sorte n'a été observée chez les femelles. On n'a observé aucun changement histologique d'importance dans les tissus des rats, sauf pour la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles recevant 180 mg/kg/jour.

L'expérience précitée a été adaptée pour déterminer si les effets du traitement par l'ibuprofène chez les rats étaient réversibles lors de l'arrêt du traitement.<sup>105</sup> Dans ce cas, les rats ont reçu 180, 60, ou 20 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 13 semaines plutôt que 26 semaines. Après 13 semaines, la moitié des animaux dans chacun des groupes a été sacrifié et les rats restants ont été entretenus, sans médicament, pendant trois semaines, après quoi ils ont été sacrifiés. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8, et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus pendant la période d'administration de cette expérience de 13 semaines reflétaient les résultats obtenus précédemment, alors que les rats étaient médicamentés pendant 26 semaines. Les mâles recevant 180 mg/kg/jour avaient les reins, la rate et les testicules hypertrophiés; tandis que le poids des organes de ceux qui recevaient les doses moins élevées était normal. Les femelles à toutes les doses présentaient des reins hypertrophiés, dont le degré d'hypertrophie était proportionnel à la dose. Une hypertrophie du foie et des ovaires a été observée chez les femelles recevant 180 mg/kg/jour, et de la rate et des ovaires chez celles qui recevaient 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés n'était histologiquement anormal. Trois semaines après le retrait du traitement, les rapports poids de l'organe/poids corporel étaient complètement ou presque complètement revenus à la normale. Les rats recevant 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la 4<sup>e</sup> semaine de traitement et, lorsqu'ils ont été examinés après la dose finale, ont révélé présenter des lésions intestinales. Ces effets n'ont pas été observés aux doses moins élevées, confirmant ainsi les résultats de la première expérience. Puisque la dose la plus élevée de 180 mg/kg/jour n'était que modérément toxique, un groupe additionnel de rats a été dosé à 540 mg/kg/jour.<sup>105</sup> Tous ces rats sont morts ou ont été tués *in extremis* après 4 jours d'administration. Tous présentaient une ulcération intestinale avec péritonite, et certains présentaient également une légère dilatation des tubules rénaux.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats est l'atteinte intestinale. L'ibuprofène altère le rapport poids de l'organe/poids corporel de certains organes, comme le foie, les reins, les gonades, et les organes sexuels secondaires; par contre, aucune anomalie histologique n'est survenue et l'effet était réversible. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait être une réflexion de l'hypertrophie du travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que la signification de l'effet sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'administré en doses létales, l'ibuprofène produit de légères lésions rénales en plus d'atteintes intestinales.

### **Pouvoir cancérigène**

On a administré 180 mg/kg/jour d'ibuprofène oralement pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pour les 60 jours suivants à trente rats mâles et trente rats femelles. Le seul effet pathologique

spécifique observé était l'ulcération intestinale. Il n'y avait aucune preuve de déclenchement de tumeurs et il a été conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez le rat.<sup>111</sup>

### **Études de tératologie chez le lapin**

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg par jour d'ibuprofène du 1<sup>er</sup> au 29<sup>e</sup> jour de parturition. Le poids fœtal moyen n'a pas été affecté; la taille des portées n'a pas été affectée aux doses moins élevées. Des malformations congénitales sont survenues dans les deux groupes, traités et témoins, sans tendance constante, sauf pour une portée de 4 ratons avec cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'administré à doses toxiques à des lapins.<sup>105</sup>

### **Études de tératologie chez le rat**

Des rates albinos nouvellement fécondées ont reçu de l'ibuprofène à des doses de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour de parturition; l'ibuprofène n'a présenté aucun effet embryotoxique ou tératogène, même lorsqu'administré à des doses ulcérogènes.<sup>105</sup>

### **Pénétration d'ibuprofène dans le fœtus du lapin et du rat**

Des lapines et des rates en fin de parturition ont reçu une dose unique orale de 60 et 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué au C<sup>14</sup>. Les lapines ont été tuées trois heures après l'administration et les rates, 1,5 heure après l'administration, alors que le sang maternel et le sang fœtal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées tant chez la mère que chez le fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire jusqu'à la circulation fœtale.<sup>105</sup>

## RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
3. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24: 1-22.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5: 359-379.
5. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM: Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273:88-93.
10. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolò G, Canali S: Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985; 8: 465-468.
12. Brooks CJW, Gilbert MT: Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GCMS). *J Chromatogr* 1974; 99: 541-551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450<sub>TB</sub> (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
14. Dollery C: Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1<sup>st</sup> ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
16. Walson PD: Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract* 1990; 70: 19-21.
17. Albert KS, Gernaat RN: Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 40-46.
18. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.

19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of musclecontraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
23. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P: Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 1026-1030.
24. Cooper SA: The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7(8): 578-597.
25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT: Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen –codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 94S-105S.
26. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT: Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 64-70.
27. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff Cm, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK: Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 343-352.
28. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C: Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 318-322.
29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 257-263.
30. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H: The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994; 106: 88-95.
31. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
32. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
33. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.
34. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3):327-334.
35. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, et al: Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4):456-460.
36. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.

37. Morrison JC, Long FW, Forman EK, et al: Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8):999-1002.
38. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
39. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J: Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35: 141A.
42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV: effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992; 146: 626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS: Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27: 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA: A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.

55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K: A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70: 22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O: Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994; 49: 424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G: Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA: Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
64. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR: Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991; 29: 124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G: A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10: 387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebocontrolled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
68. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
69. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez- Granados R: Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.

71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.
72. Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6: 158.
73. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
74. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
75. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
76. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
77. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
78. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
79. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
80. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathlenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
85. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
86. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in nonprescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.

89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and 3epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
93. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
95. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986; 2: 292.
96. Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K: Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil® spontaneous adverse experience reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998; 7: S101.
97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
99. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN: The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988; 7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE: A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE: A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.

106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.
107. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
108. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
112. USP I: 2002: p.426-427.
113. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB: Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache* 2001; 41: 665-679
114. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Gobel H, Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzoni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M: Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalgia* 2004; 24: 947-954.
115. Misra UK, Jose M, Kalita J: Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo-controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80: 720-723.
116. Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, Barraclough E, Klipfel M, Lines C, Visser H, Reines S, Yuen E: Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Headache* 2006; 46: 264-275.
117. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P: Efficacy of Low-Dose Ibuprofen in Acute Migraine Treatment: Systemic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782-1791.
118. Misra UK, Kalita J, Yadav RK: Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomized placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8: 175-179.
119. Rabie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (review). *The Cochrane Collaboration*. 2010; Issue 10.
120. Schiff M, Minic M: Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *J Rheumatol* 2004; 31: 1373-1383.
121. Boureau F, Schenid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P: The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic

- treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep; 63: 1028-1034.
122. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: A randomized, placebo active comparator controlled clinical trial. *Clin Therap* 1999; 21 (10): 1653-63
123. Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group single dose study using the dental impaction pain model. *Clin Therap* 2002; 24(10):1549-60
124. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, Agrawal NGB, Mazenko RS, Fricke Jr. JR. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double blind, placebo and active comparator controlled dose ranging study. *Clin Therap* 2004;26(5):667-79
125. Zelenakas K, Fricke Jr. JR, Jayawardene S, Kellstein D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 2004;58(3):251-6
126. Forbes JA, Barkaszi BA, Ragland RN, Hankle JJ. Analgesic effect of fendosal, ibuprofen and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1984;4:385-391.
127. Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Research* 1993; 54(6):619-27
128. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomised, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21(6): 943-53
129. Whitehall-Robins Healthcare Study AI-95-01: A double blind, placebo controlled, parallel study of ibuprofen 600 mg and ibuprofen 400 mg in the treatment of dental pain.
130. Advil<sup>®</sup> Product Monograph by Pfizer Consumer Healthcare, division of Pfizer Canada Inc., Control No. 141831, Date of Revision: July 23, 2012.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE. 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 :

Pour le soulagement rapide et efficace des courbatures et douleurs musculaires, des douleurs corporelles et articulaires, des maux de dos, des entorses et foulures, des douleurs inflammatoires associées à des troubles comme l'arthrite et le surmenage physique ou athlétique (entorses et foulures) des maux de tête, y compris les maux de tête de tension, des migraines, des maux de dents, des crampes menstruelles, des douleurs et courbatures associées au rhume banal et à la grippe, ainsi que pour abaisser la fièvre.

##### Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène réduit la douleur et abaisse la fièvre.

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

Ne pas utiliser les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE si :

- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux ou avez des saignements gastro-intestinaux,
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris un autre produit renfermant de l'ibuprofène,
- vous avez une hypersensibilité ou une allergie à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'un des ingrédients des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE (consulter la section des ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section sur la composition),
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou une manifestation allergique comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (gestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causés par des allergies), des éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies,

- vous souffrez de déshydratation (importante perte de fluides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides,
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou de maladie coronarienne,
- vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale grave,
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé,
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

##### L'ingrédient médicinal :

L'ibuprofène

##### Les ingrédients non médicinaux importants :

Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'agent d'enrobage contient : hypromellose, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune; et le vernis brillant contient : carboxyméthylcellulose de sodium, maltodextrine/dextrine, monohydrate de dextrose, lécithine (soya).

##### La présentation :

Chaque comprimé contient 200 mg d'ibuprofène.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

La prudence est de mise chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE si :

- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux, de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de maladie thyroïdienne, d'asthme, de troubles rénaux ou hépatiques, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave; vous êtes sous surveillance médicale pour tout problème grave; vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre.

Faire preuve de prudence chez les personnes âgées.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas ce produit si vous prenez :

- De l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose tous les jours (81-325 mg) sans avoir consulté un médecin ou un pharmacien, car l'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS.

- De l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Les médicaments qui peuvent interagir avec les COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE incluent : l'acétaminophène, les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), la digoxine, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, les médicaments à liaison protéinique comme le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, d'autres AINS, ou des médicaments contre l'hypertension. Si vous prenez ou songez à prendre des médicaments d'ordonnance, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Posologie habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 comprimé (toutes les 4 heures) ou 2 comprimés (toutes les 6 à 8 heures) au besoin. Ne pas prendre plus de 6 comprimés par période de 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas prendre pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour soulager la douleur.

##### Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional.

##### Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois.

#### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements ou tout changement de la vision, des démangeaisons, de la rétention liquidienne, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans les vomissements ou dans les selles, des selles noires, ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé se manifeste pendant la prise des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

On peut diminuer le risque d'effets secondaires en prenant la dose la plus faible pendant la plus courte période de temps possible.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise des COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- Signalez la réaction en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
  - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Postez à : Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web Medeffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.*

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez dans un contenant hermétiquement fermé à température ambiante (15 °C -30 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée des enfants. Ce flacon contient suffisamment de médicament pour compromettre sérieusement la santé d'un enfant. Ce conditionnement n'est pas à l'épreuve des enfants.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
Unité 4, 77 Auriga Drive,  
Ottawa, ON, K2E 7Z7  
Phone# 613 228 2600  
[www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com)

Date de révision : le 16 août 2016

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

**CAPLETS D'IBUPROFÈNE**  
Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des CAPLETS D'IBUPROFÈNE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des CAPLETS D'IBUPROFÈNE. 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 :

Pour le soulagement rapide et efficace des courbatures et douleurs musculaires, des douleurs corporelles et articulaires, des maux de dos, des entorses et foulures, des douleurs inflammatoires associées à des troubles comme l'arthrite et le surmenage physique ou athlétique (entorses et foulures) des maux de tête, y compris les maux de tête de tension, des migraines, des maux de dents, des crampes menstruelles, des douleurs et courbatures associées au rhume banal et à la grippe, ainsi que pour abaisser la fièvre.

Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène réduit la douleur et abaisse la fièvre.

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

Ne pas utiliser les CAPLETS D'IBUPROFÈNE si :

- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux ou avez des saignements gastro-intestinaux,
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris un autre produit renfermant de l'ibuprofène,
- vous avez une hypersensibilité ou une allergie à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'un des ingrédients des CAPLETS D'IBUPROFÈNE (voir la section des ingrédients non médicinaux de la boîte ou la section sur la composition),
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou une manifestation allergique comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causés par des allergies), des éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies,
- vous souffrez de déshydratation (importante perte de fluides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides,

- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou de maladie coronarienne,
- vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale grave,
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé,
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

L'ingrédient médicinal :

L'ibuprofène

Les ingrédients non médicinaux importants :

Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'agent d'enrobage contient : hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune; et le vernis brillant contient : carboxyméthylcellulose de sodium, maltodextrine/dextrine, monohydrate de dextrose, lécithine (soya).

La présentation :

Chaque caplet contient 200 mg d'ibuprofène.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

La prudence est de mise chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre les CAPLETS D'IBUPROFÈNE si :

- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux, de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de maladie thyroïdienne, d'asthme, de troubles rénaux ou hépatiques, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave; vous êtes sous surveillance médicale pour tout problème grave; vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre.

Faire preuve de prudence chez les personnes âgées.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas ce produit si vous prenez :

- De l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose tous les jours (81-325 mg) sans avoir consulté un médecin ou un pharmacien, car l'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS.
- De l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Les médicaments qui peuvent interagir avec les CAPLETS D'IBUPROFÈNE incluent : l'acétaminophène, les

anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), la digoxine, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, les médicaments à liaison protéinique comme le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, d'autres AINS, ou des médicaments contre l'hypertension. Si vous prenez ou songez à prendre des médicaments d'ordonnance, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 caplet (toutes les 4 heures) ou 2 caplets (toutes les 6 à 8 heures) au besoin. Ne pas prendre plus de 6 caplets par période de 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas prendre pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour soulager la douleur.

#### Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional.

#### Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements ou tout changement de la vision, des démangeaisons, de la rétention liquidienne, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans les vomissements ou dans les selles, des selles noires, ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicable se manifeste pendant la prise des CAPLETS D'IBUPROFÈNE, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

On peut diminuer le risque d'effets secondaires en prenant la dose la plus faible pendant la plus courte période de temps possible.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise des CAPLETS D'IBUPROFÈNE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- Signalez la réaction en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
  - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Postez à : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web Medeffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez dans un contenant hermétiquement fermé à température ambiante (15 °C -30 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée des enfants. Ce flacon contient suffisamment de médicament pour compromettre sérieusement la santé d'un enfant.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
Unité 4, 77 Auriga Drive,  
Ottawa, ON, K2E 7Z7  
Tél. : 613 228 2600  
[www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com)

Date de révision : le 16 août 2016

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

**CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT**

Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT. 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 :

Pour le soulagement rapide et efficace des courbatures et douleurs musculaires, des douleurs corporelles et articulaires, des maux de dos, des entorses et foulures, des douleurs inflammatoires associées à des troubles comme l'arthrite et le surmenage physique ou athlétique (entorses et foulures) des maux de tête, y compris les maux de tête de tension, des migraines, des maux de dents, des crampes menstruelles, des douleurs et courbatures associées au rhume banal et à la grippe, ainsi que pour abaisser la fièvre. Les études cliniques démontrent un soulagement durable de la douleur, soit jusqu'à 8 heures.

Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène réduit la douleur et abaisse la fièvre.

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

Ne pas utiliser les CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT si :

- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux ou avez des saignements gastro-intestinaux,
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris un autre produit renfermant de l'ibuprofène,
- vous avez une hypersensibilité ou une allergie à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'un des ingrédients des CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT (voir la section des ingrédients non médicinaux de la boîte ou la section sur la composition),
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou une manifestation allergique comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causés par des allergies), des éruptions cutanées ou

- d'autres symptômes d'allergies,
- vous souffrez de déshydratation (importante perte de fluides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides,
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou de maladie coronarienne,
- vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale grave,
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé,
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

L'ingrédient médicinal :

L'ibuprofène

Les ingrédients non médicinaux importants :

Amidon prégélinifié, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'agent d'enrobage contient : hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune; et le vernis brillant contient : carboxyméthylcellulose de sodium, maltodextrine/dextrine, monohydrate de dextrose, lécithine (soya).

La présentation :

Chaque caplet contient 400 mg d'ibuprofène.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

La prudence est de mise chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre les CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT si :

- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux, de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de maladie thyroïdienne, d'asthme, de troubles rénaux ou hépatiques, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave; vous êtes sous surveillance médicale pour tout problème grave; vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre.

Faire preuve de prudence chez les personnes âgées.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas ce produit si vous prenez :

- De l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose tous les jours (81-325 mg) sans avoir consulté un médecin ou un pharmacien, car l'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS.

- De l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Les médicaments qui peuvent interagir avec les CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT incluent : l'acétaminophène, les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), la digoxine, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, les médicaments à liaison protéinique comme le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, d'autres AINS, ou des médicaments contre l'hypertension. Si vous prenez ou songez à prendre des médicaments d'ordonnance, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Posologie habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 caplet toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 3 caplets par période de 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas prendre pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour soulager la douleur.

##### Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional.

##### Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois.

#### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements ou tout changement de la vision, des démangeaisons, de la rétention liquidienne, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans les vomissements ou dans les selles, des selles noires, ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicable se manifeste pendant la prise des CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

On peut diminuer le risque d'effets secondaires en prenant la dose la plus faible pendant la plus courte période de temps possible.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise des CAPLETS D'IBUPROFÈNE EXTRA-FORT, veuillez communiquer*

*avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- Signalez la réaction en ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
  - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Postez à : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web Medeffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.*

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez dans un contenant hermétiquement fermé à température ambiante (15 °C -30 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée des enfants. Ce flacon contient suffisamment de médicament pour compromettre sérieusement la santé d'un enfant.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
77 Auriga Drive, Unité 4  
Ottawa, ON, K2E 7Z7  
Tél. : 613 228 2600  
[www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com)

Date de révision: le 04 octobre, 2016