

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**CAPSULES D'IBUPROFÈNE, 400 mg**  
**(sous forme d'acide libre et de sel de potassium)**

Analgésique/Antipyrétique

Fabriqué pour  
Bionpharma Inc.  
600 Alexander Road, Suite 2-4B,  
Princeton, New Jersey  
USA 08540

Date de rédaction :  
13 décembre 2016

Numéro de contrôle de la soumission: 196373

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
MICROBIOLOGIE.....	28
TOXICOLOGIE .....	28
RÉFÉRENCES .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>40</b>

**CAPSULES D'IBUPROFÈNE, 400 mg**  
**(sous forme d'acide libre et de sel de potassium)**

**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>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Capsule / 400 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les capsules d'ibuprofène à 400 mg sont indiqués pour :

- les céphalées, y compris les céphalées de tension;
- les migraines légères à modérées, y compris les symptômes associés comme les nausées ainsi que la sensibilité à la lumière et au bruit;
- le soulagement des douleurs et courbatures légères dans les muscles, les articulations et les os, les maux de dos, les entorses et les foulures;
- la douleur causée par l'inflammation associée à des troubles tels :
  - l'arthrite
  - le surmenage physique ou sportif (p. ex. entorses et foulures);
- les crampes menstruelles (dysménorrhée);
- les maux de dents;
- les douleurs et courbatures causées par le rhume ou la grippe;
- la réduction de la fièvre.

Il existe de nombreuses preuves documentant l'efficacité des doses de 200 à 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère à modérée dans un vaste éventail de modèles de douleur. Dans les études sur les comprimés de 400 mg d'ibuprofène utilisés pour la douleur causée par les inclusions dentaires, le temps médian de confirmation du soulagement de la douleur perceptible allait de 24 à 48 minutes après la prise et le temps médian avant l'utilisation d'un médicament de secours était de 5,7 à 10,1 heures.<sup>26-27, 122-129</sup>

**Gériatrie (> 65 ans) :** Des études cliniques et l'expérience suggèrent que l'innocuité et l'efficacité ne sont pas les mêmes chez les sujets gériatriques; une brève discussion à ce sujet se trouve à la section appropriée (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

**Pédiatrie (< 12 ans) :** Les capsules d'ibuprofène à 400 mg ne sont pas indiquées pour les enfants de moins de 12 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire évolutive du système digestif.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie du produit. La possibilité d'activité croisée entre les différents AINS doit être prise en compte.
- Les capsules d'ibuprofène à 400 mg ne doivent pas être utilisées chez les patients ayant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ni chez qui l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent de l'asthme, une anaphylaxie, de l'urticaire, une rhinite ou d'autres manifestations allergiques. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable.
- Insuffisance hépatique importante ou maladie hépatique évolutive.
- Patients dont la fonction rénale est gravement affaiblie ou se détériore rapidement (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La prescription d'AINS à un patient dont la fonction rénale est compromise risque d'entraîner une détérioration de celle-ci; il doit donc être étroitement surveillé.
- L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et le risque d'effets indésirables additifs.
- Les enfants qui souffrent de maladies rénales et ceux qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides, ne devraient pas prendre d'ibuprofène.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction anaphylactoïde avec fièvre peut survenir, surtout si de l'ibuprofène a précédemment été administré.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres troubles les prédisposant à une rétention aqueuse doivent utiliser ce produit avec circonspection (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Les patients prédisposés à une irritation du tractus gastro-intestinal doivent utiliser ce produit avec circonspection (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, anticoagulants coumariniques*).
- Le risque de toxicité rénale est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est compromise, qui souffrent d'insuffisance cardiaque ou de troubles hépatiques, qui prennent des diurétiques ainsi que chez les personnes âgées (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).
- Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).
- Les femmes enceintes et qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).

### **Généralités**

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Sans objet.

### **Cardiovasculaire**

La prise d'ibuprofène peut favoriser une insuffisance cardiaque congestive chez les patients avec une fonction cardiaque marginale, une élévation de la pression artérielle et des palpitations.

### **Dépendance/Tolérance**

Sans objet.

### **Oreille/nez/gorge**

Les patients atteints d'un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux ne doivent pas prendre les capsules d'ibuprofène à 400 mg (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

### **Endocrine et métabolisme**

Sans objet.

### **Équilibre hydroélectrolytique**

Une rétention aqueuse et de l'œdème ont été observés chez des patients traités par l'ibuprofène. En conséquence, comme avec plusieurs autres AINS, la possibilité de provoquer une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est affaiblie commande une approche prudente. Les capsules d'ibuprofène à 400 mg doivent être utilisées avec circonspection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres troubles les prédisposant à une rétention aqueuse.

Les traitements aux anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant. Les électrolytes devraient être surveillés périodiquement lors d'un traitement à long terme, notamment chez les patients à risque.

### **Gastro-intestinal**

Une toxicité gastro-intestinale, parfois grave et occasionnellement mortelle, notamment des ulcères gastroduodénaux, une perforation ou des saignements gastro-intestinaux, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des problèmes secondaires au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, notamment la dyspepsie, surviennent couramment au début du traitement. Le médecin doit surveiller le patient sous AINS à la recherche d'ulcères ou de saignements, même s'il n'a jamais eu de symptômes gastro-intestinaux.

Lors d'essais cliniques auprès de sujets à qui ces agents ont été administrés, on a observé des ulcères symptomatiques, des saignements visibles ou une perforation du tractus gastro-intestinal chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà d'un an et pourrait augmenter. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de l'incidence de ces complications.

Les capsules d'ibuprofène à 400 mg doivent être administrées sous surveillance médicale étroite aux patients prédisposés à une irritation du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

Le médecin doit informer le patient des signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et l'aviser de consulter un médecin immédiatement en cas de dyspepsie ou d'autres symptômes ou signes suggérant des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux. Étant donné que des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux graves peuvent survenir sans symptômes avertisseurs, le médecin doit suivre étroitement le patient traité; il doit vérifier périodiquement son hémoglobine et faire preuve de vigilance relativement aux signes et symptômes d'ulcération et de saignements. Le patient doit être informé de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou en cas de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement de prendre les capsules d'ibuprofène à 400 mg. Un traitement approprié doit être institué et le patient doit être étroitement surveillé.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a identifié un groupe de patients qui ne présentait pas de risque d'ulcération ou de saignements. Des antécédents d'événements gastro-intestinaux graves et d'autres facteurs comme une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le fait d'être une femme ou l'usage concomitant d'anticoagulants et de stéroïdes oraux ont été associés à une augmentation du risque. Les études ont jusqu'à maintenant montré que tous les AINS pouvaient causer des événements gastro-intestinaux indésirables. Bien que les données actuelles n'identifient pas clairement les risques associés aux différents AINS, ceux-ci pourraient éventuellement être identifiés.

Il n'y a pas de preuves définitives que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et/ou d'antiacides va prévenir la manifestation d'effets indésirables gastro-intestinaux ou permettre la continuation du traitement par les capsules d'ibuprofène à 400 mg si et quand ces effets indésirables se manifestent.

### **Génito-urinaire**

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit arrêter immédiatement le traitement par les capsules d'ibuprofène à 400 mg pour favoriser la guérison. Le traitement doit être interrompu avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

### **Hématologie**

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variable la fonction plaquettaire. Par conséquent, le patient chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences indésirables doit faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'il reçoit de l'ibuprofène.

Une dyscrasie sanguine (neutropénie, leucopénie, thrombopénie, anémie aplasique, agranulocytose) associée à l'usage d'AINS est rare, mais elle peut se produire, avec de graves conséquences.

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

Comme avec tout autre AINS, une légère élévation d'un paramètre ou plus de la fonction hépatique est possible dans une proportion de patients allant jusqu'à 15 %. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires pendant la poursuite du traitement. Si le patient affiche des symptômes ou des signes de dysfonction hépatique, ou si une épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, un examen est nécessaire afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, dont des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats des épreuves de fonction hépatique continuent d'être anormaux ou empiront, si des signes et symptômes cliniques évoquant des troubles hépatiques se manifestent ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruptions cutanées).

Dans le cadre d'un traitement à long terme, des épreuves régulières de la fonction hépatique sont nécessaires. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une fonction hépatique anormale, une surveillance rigoureuse s'impose.

La fréquence d'atteinte hépatique grave chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS a été examinée en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991<sup>73</sup>. On avait prescrit de l'ibuprofène à 311 716 de ces patients. L'étude a révélé que l'incidence d'atteinte hépatique grave chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000, soit la plus faible parmi les 8 AINS étudiés. De plus, cette incidence était significativement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans leur ensemble, on a observé que l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence d'arthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient eu un effet indépendant sur la survenue d'atteinte hépatique grave. D'après ces données, l'utilisation à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude en ce qui a trait à l'apparition de troubles hépatiques.

### **Système immunitaire**

Dans de rares cas, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées aiguës, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes) y semblent plus particulièrement prédisposés. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces personnes.

### **Neurologique**

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression après avoir pris de l'ibuprofène. Si ces effets indésirables se manifestent, le patient qui doit accomplir des tâches nécessitant de la vigilance devra user de prudence.

### **Ophthalmologie**

Des cas de vision floue ou affaiblie ont été rapportés après la prise d'ibuprofène ou d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, l'utilisation de ce produit devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Des examens ophtalmiques devraient être effectués périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période de temps. Les patients atteints de glaucome ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Considérations périopératoires**

Sans objet.

### **Psychiatrique**

Voir *Mises en garde et précautions, Neurologique*.

### **Rénal**

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës accompagnées d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une seconde forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections préreinales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, dans les cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la formation des prostaglandines proportionnelle à la dose et provoquer une décompensation patente de la fonction rénale. Cette réaction risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, qui prennent des diurétiques et chez les personnes âgées. L'interruption du traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut donc utiliser ce médicament avec circonspection en présence d'une diminution de la fonction rénale. Dans de tels cas, on devrait considérer une réduction de la dose habituelle d'ibuprofène à 400 mg et surveiller étroitement le patient.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée.

### **Respiratoire**

Sans objet.

### **Sensibilité/résistance**

Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à un autre AINS.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Sans objet.

### **Peau**

Sans objet.

### **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** Les études de reproduction réalisées sur des rats et des lapins n'ont mis en évidence aucune anomalie congénitale. Cependant, les études de reproduction sur des animaux ne prédisent pas toujours la réponse humaine. En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'utilisation d'ibuprofène tard durant la grossesse devrait être proscrite. Comme avec d'autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et de parturition tardive a été observée chez les rats. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse.

**Femmes qui allaitent** : La forte liaison protéinique et le pH plus faible du lait maternel par rapport au plasma ont tendance à inhiber l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel<sup>8</sup>. Une étude a démontré que la concentration d'ibuprofène était de 13 ng/ml 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 400 mg<sup>18</sup>. Le coefficient lait-plasma de 1:126 signifie que le nourrisson est exposé à 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas si, ou dans quelle proportion, l'ibuprofène traverse le placenta humain.

**Pédiatrie** : Les études effectuées à ce jour n'ont pas démontré de problèmes pédiatriques précis qui limiteraient l'utilité de l'ibuprofène chez les enfants de 6 mois et plus.

**Gériatrie (> 65 ans)** : Les AINS risquent davantage de causer différents effets indésirables chez les patients de plus de 65 ans et les patients vulnérables ou affaiblis; l'incidence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les saignements. La plupart des complications mortelles liées à l'appareil gastro-intestinal surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcération et de saignements de l'œsophage inférieur.

Chez ces patients, on devrait envisager une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pour la surveillance et les épreuves de laboratoire concernant les capsules d'ibuprofène à 400 mg, voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique, Gastro-intestinal, Hématologie, Hépatique, Rénal et Populations particulières : Gériatrie*.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Réactions indésirables déterminées au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux de réactions indésirables observées ne reflètent pas les taux observés en pratique; ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament provenant d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les réactions indésirables liées aux médicaments et pour effectuer une évaluation approximative des taux.*

### **Réactions indésirables au médicament après commercialisation (doses prescrites)**

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

**Remarque** : Les réactions énumérées sous Relation de cause à effet inconnue, sont celles qui se sont produites lorsqu'aucune relation de cause à effet ne pouvait être établie. Cependant, dans ces quelques cas rapportés, la possibilité d'une relation mettant en cause l'ibuprofène ne peut être écartée.

### **Gastro-intestinal**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une thérapie à l'ibuprofène touchent le système gastro-intestinal.

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

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

Incidence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignements et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, dysfonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline)

### **Allergie**

Incidence de moins de 1 % : anaphylaxie (voir *Contre-indications*)

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

### **Système nerveux central**

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements

Incidence de 1 à 3 % : céphalée, nervosité

Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie

Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux

Des cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite, dont un accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien ont été rapportés chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène de façon intermittente et qui n'avaient pas de maladie du tissu conjonctif.

### **Dermatologie**

Incidence de 3 à 9 % : éruptions cutanées (y compris de type maculopapulaire)

Incidence de 1 à 3 % : prurit

Incidence de moins de 1 % : éruptions vésicobulleuses, urticaire, érythème polymorphe

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

### **Cardiovasculaire**

Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale, élévation de la pression artérielle

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

### **Sens**

Incidence de 1 à 3 % : acouphène

Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision floue ou affaiblie) et/ou changements du sens chromatique. Tout patient qui se plaint de problèmes visuels pendant qu'il prend de l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique.

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

### **Hématologie**

Incidence de moins de 1 % : leucopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite

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

### **Rénal**

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

Comme les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène bloque la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire diminuent chez les patients dont la fonction rénale est légèrement compromise et qui ont pris 1200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été rapportés. Différents facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Hépatique**

Incidence de moins de 1 % : hépatite, jaunisse, dysfonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline)

### **Endocrine**

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique

Retard des règles allant jusqu'à 2 semaines et ménométrorragie chez 9 patientes ayant pris 400 mg d'ibuprofène t.i.d. pendant 3 jours avant leurs règles

### **Métabolique**

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

Généralement, la rétention aqueuse répond rapidement à l'arrêt du traitement (voir *Mises en garde et précautions*).

### **Doses non prescrites : littérature (doses < 1200 mg/jour)**

Un chercheur a effectué une analyse très complète des données publiées concernant l'innocuité

relative des doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène<sup>87</sup>. Sur un total de 96 essais aléatoires à double insu, on dénombre 10 essais comparant directement l'innocuité des deux médicaments sur une période de 7 jours ou moins. Dans trois de ces essais, l'incidence d'événements indésirables était plus élevée pour l'acétaminophène. Six essais n'ont fait état d'aucun événement indésirable et dans un essai, l'incidence était plus élevée avec l'ibuprofène. Dans ce sous-ensemble de 10 études, on a rapporté que les événements indésirables gastro-intestinaux, surtout la dyspepsie, les nausées et les vomissements, étaient plus communs que tout autre type d'événement indésirable. Il semble qu'aucun des événements gastro-intestinaux n'ait nécessité de suivi, ce qui a porté l'auteur à conclure qu'aucun événement gastro-intestinal grave n'avait été observé.

On a conclu que même si les données susmentionnées sont très sélectives et qu'elles sont fondées sur des renseignements provenant d'une variété de types d'études et de populations, elles suggèrent néanmoins une incidence relativement faible d'événements indésirables graves pour les deux médicaments lorsqu'ils sont pris aux posologies indiquées pour la vente libre.

Les résultats d'une étude à double insu contrôlée chez des sujets en santé (N = 1246) représentant une population d'usagers d'analgésiques en vente libre indiquent qu'une posologie de 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant 10 journées consécutives est bien tolérée<sup>88</sup>. La fréquence d'événements indésirables gastro-intestinaux est semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (placebo : 67 sur 413, 16 %; ibuprofène : 161 sur 833, 19 %). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion de sujets ayant cessé le traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux. Les événements indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (ceux rapportés par 1 % des sujets) sont la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des tests positifs de sang occulte dans les selles; la fréquence est comparable entre les deux traitements. Lorsqu'il est utilisé comme il se doit pour traiter la douleur épisodique, l'ibuprofène pris selon la dose maximale de 1200 mg/jour pendant 10 jours indiquée en vente libre est bien toléré.

Dans le cadre de deux analyses d'essais multiples<sup>89,90</sup>, d'une méta-analyse<sup>91</sup> et d'une analyse documentaire<sup>87</sup>, on a dénoté que l'ibuprofène avait une faible incidence de réactions gastro-intestinales, comparable à l'acétaminophène et au placebo. Des rapports provenant de systèmes de déclaration spontanés au Royaume-Uni<sup>95</sup>, en France et aux États-Unis<sup>96</sup>, où l'ibuprofène est vendu sans ordonnance en doses quotidiennes de 1200 mg, confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament. Une vaste étude récemment effectuée sur échantillon aléatoire<sup>97</sup> comparant des doses sans ordonnance d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène menée auprès de 8677 adultes a révélé les taux d'événements indésirables significatifs suivants : 18,7 % pour l'aspirine, 13,7 % pour l'ibuprofène et 14,5 % pour l'acétaminophène. On note que l'ibuprofène n'est pas statistiquement différent de l'acétaminophène. L'étude a révélé que les événements gastro-intestinaux (y compris la dyspepsie) et les douleurs abdominales étaient moins fréquents 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 %) [tout  $p < 0,035$ ]. On a conclu que, dans l'ensemble, la tolérabilité de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle équivalait à celle du paracétamol et était supérieure à celle de l'AAS.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

- Avec l'acétaminophène, peut augmenter le risque de réactions indésirables rénales.
- Avec l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres AINS, y compris l'ibuprofène, peut causer des événements indésirables additifs (voir *CONTRE-INDICATIONS*).
- Avec des anticoagulants, peut augmenter le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (p. ex. saignements et ulcérations).
- Avec des antihypertenseurs, les bienfaits et les risques doivent être évalués individuellement.
- Avec la digoxine, peut augmenter le taux de digoxine dans le sang et le risque de toxicité de la digoxine.
- Avec des diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec des agents hypoglycémiques (agents oraux et insuline), peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut accroître les taux de lithium dans le plasma, réduire la clairance rénale du lithium et augmenter le risque de toxicité du lithium.
- Avec le méthotrexate, peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate.

### **Aperçu**

Les capsules d'ibuprofène à 400 mg ne sont pas recommandées pour usage concomitant avec d'autres AINS, y compris l'AAS. Les médicaments qui ont des interactions documentées ou possibles avec l'ibuprofène sont l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et d'autres médicaments ayant un lien protéinique.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Acétaminophène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'utilisation concomitante avec l'ibuprofène n'est pas conseillée en raison de la possibilité d'une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux.

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

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas conseillée en raison du risque d'effets indésirables additifs. Les études animales ont montré que l'aspirine, prise avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse des concentrations sanguines du médicament n'appartenant pas à la même catégorie que l'aspirine. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires normaux n'ont pas montré d'effet de l'aspirine sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Des études cliniques de corrélation n'ont pas été effectuées.

Aucune baisse cliniquement importante de l'effet cardioprotecteur n'a été observé lorsque des patients prenant de l'AAS à faible dose (81 mg) ont reçu 400 mg d'ibuprofène t.i.d.<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'utilisation quotidienne à long terme de l'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS utilisé pour la prévention de la cardiopathie et des accidents vasculaires cérébraux. Pour minimiser cette interaction, les utilisateurs réguliers d'ibuprofène et de faibles doses d'AAS à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins une heure avant ou 11 heures après leur faible dose d'AAS. L'utilisation d'AAS à libération lente (p. ex. entérosoluble) n'est pas recommandée pour les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène. Les professionnels de la santé doivent aviser les consommateurs et les patients de l'utilisation concomitante appropriée de l'ibuprofène et de l'AAS.

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

Une étude de biodisponibilité a montré qu'il n'y avait aucune interférence au niveau de l'absorption de l'ibuprofène administré avec un antiacide renfermant 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 interférer avec la régulation de la circulation. Il est possible que les AINS provoquent une augmentation de la pression artérielle chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs. Deux méta-analyses<sup>77,78</sup> ont fait état de cette relation pour la classe des AINS et pour certains AINS en particulier, mais ni l'une ni l'autre n'a rapporté d'effet significatif de l'ibuprofène sur la pression artérielle. De même, une étude de Davies et coll.<sup>79</sup> a démontré que la prise de 1600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'atténuait pas l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Une étude de Houston et coll.<sup>80</sup> n'a révélé aucun effet de l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil au cours d'un traitement de trois semaines, mais on ignore si cette non-interaction concerne aussi d'autres catégories d'inhibiteurs calciques.

En cas de diminution de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale<sup>81</sup>. La combinaison d'un médicament de la catégorie des AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait théoriquement affaiblir la fonction rénale. Une diminution significative de la fonction rénale a été observée chez 4 des 17 patients qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois<sup>82</sup>. Par contre, Minuz<sup>83</sup> n'a constaté aucun impact sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril, sur la rénine ou sur l'aldostérone plasmatique après l'administration de 1200 mg/jour d'ibuprofène dans le cadre d'un traitement de deux jours.

La relation entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Il serait donc prudent d'évaluer et de comparer les bénéfices et les risques éventuels de l'administration d'un médicament concomitant. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement **de longue durée**, une vérification périodique de la pression artérielle serait de mise. Il n'est pas nécessaire de surveiller la pression artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement analgésique **à court terme**.

### **Coumariniques**<sup>75,76</sup>

De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'événements gastro-intestinaux indésirables comme les ulcères et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant ne soit nécessaire. Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pu montrer que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de prothrombine et une variété d'autres facteurs de coagulation lorsqu'il est administré à des personnes recevant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent en ce qui a trait à l'administration des capsules d'ibuprofène à 400 mg à des patients sous anticoagulants.

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

L'ibuprofène augmente les concentrations sériques de digoxine. Il peut donc être nécessaire de suivre plus étroitement le patient pendant et après un traitement concomitant par l'ibuprofène et d'ajuster la dose de glucoside digitalique au besoin.

### **Diurétiques**

Des études cliniques et des observations au hasard ont montré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazidiques chez certains patients. On attribue cette réponse à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Au cours d'une thérapie concomitante par l'ibuprofène, il convient d'observer étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale et pour assurer l'efficacité du diurétique.

### **Antagoniste des récepteurs H2**

Dans le cadre d'études sur des volontaires, on n'a observé aucun effet permanent de l'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

### **Agents hypoglycémiants**

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

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

Dans le cadre d'une étude auprès de 11 volontaires normaux, l'ibuprofène a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium. La concentration moyenne minimum de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant cette période d'administration concomitante des médicaments. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés ensemble, les sujets doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe de toxicité au lithium.

### **Méthotrexate**<sup>85</sup>

On a rapporté que l'ibuprofène, ainsi que d'autres AINS, provoquent une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des tranches de reins des lapins. Cela pourrait indiquer que l'ibuprofène cause une augmentation de la toxicité du méthotrexate. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence au patient qui reçoit du méthotrexate.

### **Autres médicaments**

Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments à forte liaison protéinique sont possibles, quoique rares. Néanmoins, il importe de faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments ayant aussi une forte affinité pour les sites de liaison protéinique sont utilisés de façon concomitante. Aucune interaction n'a été rapportée lorsque l'ibuprofène a été utilisé avec le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex. la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes et les benzodiazépines.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction alimentaire n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Interactions avec des médicaments en tests de laboratoire**

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

### **Interactions avec le style de vie**

Aucun paramètre de style de vie n'est suggéré quant à l'utilisation des capsules d'ibuprofène à 400 mg.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Ne pas utiliser ce produit pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou 5 jours pour la douleur, sauf sur l'avis d'un médecin.

Les questions d'innocuité qu'il importe de considérer au moment de décider de la posologie des capsules d'ibuprofène pour un patient concernent les :

- Patients âgés de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis; on devrait songer à commencer par une dose plus faible que celle qui est habituellement recommandée (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie*).

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Capsules d'ibuprofène à 400 mg :**

***Adultes et enfants de plus de 12 ans : Pour le soulagement des migraines, prendre 1 capsule dès l'apparition des symptômes et toutes les 4 heures au besoin.*** Pour tous les usages, prendre 1 capsule toutes les 4 heures au besoin. Ne pas dépasser 3 capsules par période de 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

#### **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 en même temps.

## **Administration**

Voir *Posologie recommandée et Modification posologique*.

## **SURDOSAGE**

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

La toxicité de la surdose dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réponses individuelles peuvent varier, ce qui rend nécessaire l'évaluation individuelle de chaque cas. Bien que peu communs, des cas de toxicité grave et des décès ont été rapportés en lien avec un surdosage d'ibuprofène. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la léthargie et la somnolence. D'autres symptômes reliés au SNC incluent les céphalées, les acouphènes, la dépression du SNC et les crises convulsives. Dans de rares cas, l'acidose métabolique, le coma, l'insuffisance rénale aiguë et l'apnée (surtout chez les très jeunes patients pédiatriques) peuvent survenir. Des cas de toxicité cardiovasculaire – hypotension, bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire – ont aussi été rapportés.

### **Traitement en cas de surdosage**

En cas de surdose grave, l'estomac doit être vidé par l'utilisation d'un émétique (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de l'ibuprofène dans l'intestin, la provocation de vomissements est le moyen le plus efficace si ces derniers sont provoqués moins de 30 minutes suivant l'ingestion. Du charbon actif administré par voie orale peut aider à réduire l'absorption du médicament s'il est administré moins de 2 heures après l'ingestion. Il existe des données indiquant qu'une administration répétée de charbon activé peut lier le médicament qui s'est répandu dans la circulation.<sup>112</sup> La provocation d'une diurèse peut aussi être utile. Une surdose aiguë nécessite principalement un traitement de soutien. La gestion de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut être nécessaire.

**Chez les patients pédiatriques**, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel peut aider à prévoir et à évaluer les risques de toxicité, bien que chaque cas doive faire l'objet d'une évaluation. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. Les enfants ayant pris de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités par la provocation de vomissements et une observation pendant au moins quatre heures. Pour ce qui est des enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, il faut immédiatement procéder au vidange gastrique, tout en assurant une observation médicale pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent être examinés par un médecin sur-le-champ, surveillés étroitement et une thérapie de soutien appropriée doit être entreprise. Il est déconseillé de provoquer des vomissements dans le cas de doses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

**Chez les patients adultes**, la dose ingérée ne semble pas prédire la toxicité. La nécessité de voir un médecin et d'effectuer un suivi du patient doit être évaluée selon le cas, au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes qui présentent des symptômes doivent être soigneusement évalués, observés et traités.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquer avec votre centre antipoison régional.
---

### **Exemples de surdose d'ibuprofène**

Un homme de 41 ans avec plusieurs problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue date, a souffert d'une insuffisance rénale quasi mortelle après avoir ingéré une dose massive (36 g) d'ibuprofène [1]. Le recours à la dialyse a été nécessaire pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, un surdosage d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg est peu susceptible de produire une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène qui aurait été ingérée ne semble pas être un facteur de prévisibilité de la toxicité.

Une équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives ont permis à un enfant de 21 mois de récupérer dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [2]. Un enfant de 2 ans qui a ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon activé. Il a souffert d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale aiguë et il a récupéré en moins de 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 différentes mesures de soutien et s'est rétabli en moins de 24 heures.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

L'ibuprofène, comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), est un analgésique, un antipyrétique et un anti-inflammatoire<sup>1</sup>. Il existe des preuves probantes appuyant l'hypothèse que le principal mécanisme d'action de l'ibuprofène (comme les autres AINS) serait relié à une diminution de la biosynthèse des prostaglandines<sup>2</sup>.

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturellement présents et libéralement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun de la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit également que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme la 5-hydroxytryptamine et les kinines. La cyclo-oxygénase est l'enzyme qui déclenche l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines. Il existe des données probantes indiquant que le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines<sup>3</sup>. D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation des lysosomes et de la membrane plasmique ont été observés, mais le lien éventuel de ces effets avec l'action analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène n'est pas clairement établi.

Une étude récente a confirmé que 400 mg d'ibuprofène commencent à apporter un soulagement beaucoup plus rapidement, tel que mesuré par un soulagement perceptible, significatif et le pourcentage atteignant un soulagement complet, ainsi qu'une analgésie supérieure dans l'ensemble comparativement à 1000 mg d'acétaminophène pour le soulagement des céphalées de tension périodiques<sup>22</sup>.

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** L'ibuprofène est rapidement et presque complètement absorbé. Le pic des concentrations sériques est atteint après une ou deux heures chez les adultes.<sup>4</sup> Les capsules d'ibuprofène à 400 mg contiennent de l'ibuprofène solubilisé, dont les concentrations sériques atteignent un pic en 36 à 42 minutes. Chez les enfants fébriles de 3 mois à < 12 ans, les concentrations sériques maximales ont été observées à 1,60 et 1,54 heure pour 5 mg/kg et 10 mg/kg d'ibuprofène, respectivement<sup>5</sup>. Nahata<sup>6</sup> a observé des concentrations sériques maximales à 1,1 et 1,2 heure pour ces doses respectives. Une étude similaire effectuée par Walson<sup>7</sup> auprès d'enfants fébriles ayant pris de l'ibuprofène en suspension a démontré que la concentration sérique maximale était atteinte 1,3 et 1,7 heure pour 5 mg/kg et 10 mg/kg d'ibuprofène respectivement. Walson a également observé que la concentration moyenne d'ibuprofène dans le plasma à une heure était de  $21,7 \pm 6,7$  et  $28,4 \pm 15,2$  µg/mL pour 5 mg/kg et 10 mg/kg respectivement. La nourriture diminue la vitesse mais non le taux de l'absorption<sup>4</sup>.

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

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est hautement lié au plasma humain entier ainsi qu'au site II de l'albumine purifiée<sup>8</sup>. Il n'y a pas d'accumulation appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites dans le plasma après l'administration de doses répétées<sup>4</sup>.

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel à la suite de l'ingestion d'un comprimé d'ibuprofène à 400 mg toutes les 6 heures pour un total de 5 doses était inférieure au niveau de détection, à savoir 1 µg/mL.<sup>17</sup> Cependant, une étude subséquente utilisant une méthode de dosage plus sensible a révélé que l'ibuprofène était rapidement excrété dans le lait maternel, soit 30 minutes suivant l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène à une concentration de 13 ng/mL. Un coefficient lait:plasma de 1:126 a été déterminé et il a été calculé que l'exposition d'un nourrisson allaitant était d'environ 0,0008 % de la dose maternelle<sup>18</sup>. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse le placenta.

**Métabolisme :** L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une importante conversion énantiomérique en ibuprofène S(+) chez l'humain, dans une proportion moyenne de 53 à 65 %<sup>9</sup>. L'énantiomère S(+) constituerait la forme active d'ibuprofène. Deux importants métabolites, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été isolés dans le plasma et l'urine<sup>10</sup>. L'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9) a été identifiée comme le plus important catalyste dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de l'ibuprofène R(-) et S(+)<sup>13</sup>. Environ 80 % de la dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine en moins de 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxy-métabolites, conjugués et non conjugués<sup>8</sup>. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes de métabolisme du médicament chez les rats<sup>10</sup>.

**Élimination:** La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène chez les adultes est de 1,5 à 2 heures<sup>14</sup>. Chez les enfants fébriles, la demi-vie plasmatique est de 1,65 et 1,48 heure pour 5 mg/kg et 10 mg/kg d'ibuprofène respectivement<sup>5</sup>. Le médicament mère et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine; la bile et les selles sont des routes d'élimination relativement peu importantes. La récupération totale dans l'urine se situe entre 70 et 90 % de la dose dans les 24 heures suivant l'administration<sup>8</sup>.

Rien n'indique que l'ibuprofène est métabolisé ou éliminé de façon différente chez les personnes âgées. Une évaluation pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets gériatriques (de 65 à 78 ans) comparativement à des sujets plus jeunes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence significative des profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène entre les deux groupes d'âge<sup>15</sup>. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge au niveau du schéma d'élimination urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée chez les enfants, dont le métabolisme semble être similaire à celui des adultes. Walson a rapporté que lorsque 10 mg/kg d'ibuprofène étaient administrés à des enfants de moins de 12 ans, la concentration maximale dans le plasma était atteinte en 1,5 heure puis commençait à décliner, la demi-vie plasmatique étant de 1,8 heure<sup>16</sup>. Ainsi, l'ibuprofène semble présenter un profil pharmacocinétique similaire dans tous les groupes d'âge examinés.

#### **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Les capsules d'ibuprofène à 400 mg doivent être conservées dans des contenants hermétiques, à la température ambiante (15-30 °C), à l'abri de l'humidité.

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

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

##### Pour adultes :

Les capsules d'ibuprofène à 400 mg, incolores et de forme ovale, contiennent 400 mg d'ibuprofène sous forme d'acide libre et de sel de potassium.

Les capsules d'ibuprofène à 400 mg sont offertes en divers formats (12 à 200 capsules) dans des flacons en polyéthylène haute densité munis d'un capuchon protège-enfant.

*Ingrédients non médicinaux :* eau purifiée, gélatine, hydroxyde de potassium, lécithine, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, sorbitanne, sorbitol, triglycérides à chaîne moyenne.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : ibuprofène

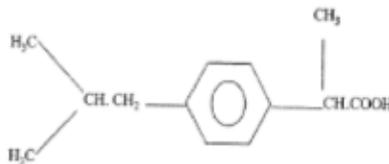
Nom chimique : acide  $\alpha$ -méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzèneéthanoïque

Autres dénominations : acide p-isobutylhydratropique  
acide 2-(isobutylphényl) propionique

Formule moléculaire :  $C_{13}H_{18}O_2$

Masse moléculaire : 206,28 g / mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs ou quasi blancs avec une odeur distincte.

Faible solubilité dans l'eau (< 1,0 mg/ml), soluble dans une proportion de 1/1,5 dans l'alcool, de 1/1 dans le chloroforme, de 1/2 dans l'éther et de 1/1,5 dans l'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans des solutions aqueuses de carbonates et d'hydroxydes alcalins.

pH : 4,6-6,0 dans une solution de 1/20

pKa : 4,43

Point de fusion : 75-77 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative (randomisées à dose unique, avec double permutation) chez des volontaires en santé à jeun

On a réalisé une étude randomisée croisée à dose unique visant à comparer la biodisponibilité de l'ibuprofène sous forme de capsules à 400 mg remplies de liquide (Banner Pharmacaps Inc.) et celle d'Advil® Extra fort sous forme de gélules Liqui-Gels® Liquid-Fast® à 400 mg pour le soulagement de la migraine (Wyeth Soins de santé), réunissant 26 volontaires (hommes et femmes) à jeun. Les résultats sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

<p><b>Ibuprofène (1 x 400 mg)</b>  <b>D'après les données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b>  <b>Moyenne arithmétique [CV (%)]</b></p>
--

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	117,26 121,56 (27,44)	116,59 120,05 (23,00)	100,58	(96,52-104,81)
ASC <sub>imaxréf</sub> (µg·h/mL)	147,17 195,46 (67,88)	136,55 157,57 (55,87)	107,78	(88,35-131,48)
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	119,82 124,25 (27,82)	120,22 123,82 (23,20)	99,66	(95,66-103,83)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	424,37 440,17 (26,78)	387,61 408,98 (33,47)	109,48	(100,14-119,69)
T <sub>max</sub> § (h)	0,76 (49,55)	0,92 (55,82)		
T <sub>½</sub> § (h)	2,16 (13,44)	2,28 (16,73)		

\* Capsules molles d'ibuprofène à 400 mg

† Capsules d'ADVIL® Liqui-Gels à 400 mg, Wyeth Soins de santé, achetées au Canada

§ Exprimé en moyenne arithmétique [CV (%)] seulement

## Documentation publiée

Les études publiées documentent l'efficacité de doses de 200 mg et 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère ou moyenne, y compris le mal de gorge<sup>113</sup>, la céphalée<sup>114, 115</sup> et les douleurs musculaires<sup>116</sup> chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée pour des doses de 200 et 400 mg chez les adultes<sup>117-119</sup>.

## Résultats des études

### *Maux de dents*

Une étude randomisée à double insu a révélé que 400 mg d'ibuprofène procuraient un soulagement des maux de dents significativement supérieur à l'acétaminophène ou à un placebo à la suite de l'extraction d'une troisième molaire incluse<sup>23</sup>. Plusieurs autres études dentaires comparatives ont révélé des résultats semblables<sup>24-30</sup>.

Plusieurs études publiées ont démontré l'efficacité de 400 mg d'ibuprofène par rapport à un placebo, plusieurs inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX-2) et d'autres AINS pour le traitement de la douleur de moyenne ou forte intensité après l'extraction de deux ou plusieurs troisièmes molaires<sup>26-27, 122-129</sup>.

Les résultats des essais sont basés sur les critères d'évaluation primaires de soulagement total de la douleur après 8 heures (TOTPAR8)<sup>122-124, 127, 128</sup>, les scores d'intensité de la douleur (PID)<sup>26, 125</sup> et la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur (SPID)<sup>27, 126-127, 129</sup> comme mesures de soulagement de la douleur. La durée de l'effet a été évaluée en utilisant le temps médian ou moyen (heures) avant l'utilisation d'un médicament de secours. L'évaluation globale du soulagement de la douleur après 8 heures a également été utilisée pour des sujets à qui on a demandé de noter le niveau de soulagement de la douleur après 8 heures.

La durée de l'effet a été de 8 heures (de 6 à 10 heures).

Dans quatre études randomisées similaires, à dose unique, contre placebo, traitement de comparaison actif et groupes de contrôle parallèle, l'efficacité analgésique de 400 mg d'ibuprofène a été comparée à un placebo et différents inhibiteurs de la COX-2 à différentes doses<sup>122-124, 128</sup> pour le traitement de la douleur dentaire postopératoire. Les études ont démontré que la durée médiane de l'effet de 400 mg d'ibuprofène était respectivement de 8,9, 10,0, 10,1 et 6,1 heures, tandis que la durée médiane de l'effet du placebo était respectivement de 1,5, 1,6, 2,1 et 2,4 heures. Dans les 4 études, la mesure de soulagement de la douleur TOTPAR8 a révélé que 400 mg d'ibuprofène étaient significativement supérieurs au placebo avec  $p < 0,001$ . Dans trois de ces études, l'évaluation globale du soulagement de la douleur après 8 heures a été rapportée et respectivement 73, 74 et 78 % des patients ayant reçu 400 mg d'ibuprofène ont signalé un soulagement de la douleur satisfaisant, très satisfaisant ou excellent après 8 heures, comparativement à 19, 7 et 19 % des patients ayant reçu un placebo. Il a également été prouvé que le délai médian du soulagement de la douleur (minutes) était significativement différent du placebo ( $> 240$  min) par rapport aux 400 mg d'ibuprofène (24, 30, 30 minutes respectivement).<sup>122-124</sup>

Dans une autre étude randomisée, à dose unique, à double insu, contre placebo, traitement de comparaison actif et groupes de contrôle parallèle, l'efficacité analgésique du lumiracoxib 100 (n = 51) et 400 mg (n = 50) a été comparée à l'ibuprofène 400 mg (n = 51) et à un placebo (n = 50). Le critère d'évaluation principal était la PID et les critères secondaires comprenaient le délai d'apparition de l'analgésie et la durée de l'effet. Les résultats ont montré que les scores PID pour 400 mg d'ibuprofène étaient significativement supérieurs au placebo à chaque point de mesure temporelle, soit de 1 à 12 heures<sup>125</sup>. Le délai médian de soulagement de la douleur était de 12 heures ou plus pour le placebo et de 41,5 minutes pour l'ibuprofène, ce qui est significativement différent du placebo. La durée de l'effet placebo était ~ 2 heures et celle de l'ibuprofène ~ 8 heures (p < 0,001 vs placebo).<sup>125</sup>

Plusieurs autres études randomisées, à dose unique, à double insu, contre placebo, traitement de comparaison actif et de groupes de contrôle parallèle, ont comparé l'efficacité analgésique de 400 mg d'ibuprofène à un placebo et divers AINS. Les études ont démontré que la durée de l'analgésie, mesurée par le délai médian avant l'utilisation d'un médicament de secours, était de 8,5, 5,7, 6,3, 6 et 5,8 heures chez les patients prenant 400 mg d'ibuprofène tandis que la durée de l'analgésie pour le placebo était de 4,5, 2,8, 2,7, 1,1 et 1,4 heures, respectivement. Les études ont utilisé soit le PID, la SPID ou la différence entre le soulagement de la douleur et l'intensité de la douleur (PRID). Les résultats ont révélé que tous les groupes ayant reçu 400 mg d'ibuprofène étaient significativement différents après 8 heures par rapport à ceux ayant reçu un placebo (p < 0,05).<sup>26-27, 126-127, 129</sup>

#### *Douleurs musculaires*

Une étude randomisée à double insu a révélé que 400 mg d'ibuprofène pris toutes les quatre heures pour un total de trois doses procuraient un soulagement significativement supérieur des douleurs musculaires suivant l'exercice que 1000 mg d'acétaminophène ou un placebo pris aux quatre heures<sup>31</sup>.

#### *Céphalées*

Une étude randomisée à double insu a démontré que 400 mg d'ibuprofène étaient significativement plus efficaces pour soulager les céphalées que 1000 mg d'acétaminophène ou un placebo<sup>20</sup>. Une autre étude contrôlée, randomisée et à double insu a révélé que 400 mg d'ibuprofène commençaient à procurer un effet analgésique notable sur les céphalées dans les 30 minutes suivant la prise du médicament<sup>21</sup>. Une troisième étude randomisée et à double insu a confirmé que 400 mg d'ibuprofène fournissaient un soulagement significativement plus rapide, tel que mesuré par le début du soulagement perceptible de la douleur, le pourcentage de sujets obtenant un soulagement complet de la douleur et l'efficacité analgésique globale, que 1000 mg d'acétaminophène, pour soulager les maux de tête de tension épisodiques<sup>22</sup>.

#### *Dysménorrhée*

Plusieurs études ont démontré l'effet nettement supérieur de l'ibuprofène par rapport à un placebo ou à d'autres analgésiques actifs sur les douleurs et les crampes utérines<sup>32-37</sup>.

#### *Fièvre*

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez des adultes fébriles<sup>38-40</sup>.

### *Douleurs arthrosiques*

Des études cliniques contrôlées chez les adultes ont fourni des preuves substantielles quant à l'innocuité et à l'efficacité de l'ibuprofène à des doses de 1200 mg ou moins par jour pour soulager les douleurs de l'arthrose<sup>120-121</sup>. Ces études appuient l'indication pour le soulagement de la douleur inflammatoire accompagnant des troubles comme :

- l'arthrite
- le surmenage physique ou sportif (p. ex. entorses ou foulures).

### *Mal de gorge*

Une étude randomisée à double insu a démontré que 400 mg d'ibuprofène procuraient un soulagement significativement supérieur du mal de gorge qu'un placebo ou l'acétaminophène<sup>19</sup>.

L'ibuprofène a également été étudié dans d'autres modèles de douleur, dont la migraine<sup>113-119</sup>, avec des résultats tout aussi efficaces.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

Après l'administration à des rats de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène C<sup>14</sup>, le pic plasmatique était atteint au moment du premier examen (20 minutes dans le groupe de 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe de 150 mg/kg) et les pics ont été observés dans les 45 minutes suivant la dose dans presque tous les tissus examinés. La concentration dans le plasma et les tissus avait diminué à des taux très bas six heures après la dose de 20 mg/kg et 17 heures après la dose de 150 mg/kg. De 16 à 38% de la dose quotidienne d'ibuprofène a été excrétée dans l'urine.<sup>105</sup>

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

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

Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré *in vivo* par la prévention de la déposition plaquettaire lors de pontages aorto-pulmonaires par greffe sur des chiens<sup>106</sup>. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez des lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'inhibition de la cyclo-oxygénase 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 ne sait pas dans quelle proportion l'inhibition de la synthèse de la TXA<sub>2</sub> participe à cet effet.

### **Pharmacologie humaine**

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients qui avaient été traités pendant un mois par ce médicament. Les métabolites ont été identifiés comme étant l'acide phénylpropionique 2-4'(2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et l'acide phénylpropionique 2-4'(2-carboxypropyl) (métabolite B). Environ un tiers de la dose a été

excrétée dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, un dixième sous forme d'ibuprofène inchangé et un dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être identifié dans l'urine.<sup>105</sup>

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

Des études portant sur l'agrégation plaquettaire ont été effectuées selon la méthode de Sekhar. Chez des volontaires en santé qui ont pris 1800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours, on a observé une diminution considérable de l'agrégation plaquettaire.

Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucune influence sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification, ni sur le temps de la prothrombine. On a observé une augmentation significative, correspondant à la dose, du temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet d'une faible dose d'AAS (81-325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Une étude a démontré qu'une seule dose de 400 mg d'ibuprofène prise 8 heures avant ou dans les 30 minutes suivant la dose d'AAS à libération immédiate entraînait une diminution de l'effet de l'AAS sur la formation du thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* sur la situation clinique portent à croire qu'aucune conclusion ferme ne peut être retirée quant à l'utilisation régulière de l'ibuprofène et aucun effet cliniquement important n'est considéré comme étant susceptible de survenir si l'ibuprofène est pris occasionnellement.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique ont été effectuées sur des rats, des souris et des chiens.<sup>105</sup>

Les valeurs DL<sub>50</sub> de l'ibuprofène chez les rats et les souris, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris :	Administration orale	800 mg/kg
	Administration intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat :	Administration orale	1600 mg/kg
	Administration sous-cutanée	1300 mg/kg

La prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats sont les signes aigus d'empoisonnement qui ont été observés. La mort est survenue dans les 3 jours suivant l'ulcération gastrique perforante chez les souris et l'ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration.

Des doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus chez les chiens ont causé des vomissements, une albuminurie transitoire, du sang dans les selles et l'érosion de l'antrum pylorique et du pylore. Des doses de 20 ou 50 mg/kg n'ont eu aucun effet indésirable.

### **Toxicité chronique**

La concentration à effet nul a été déterminée à l'aide de groupes de 10 rats et 10 rates ayant reçu des doses orales de 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène dans 0,4 % d'hydroxyéthylcellulose pendant 26 semaines. Le groupe témoin était composé de 20 mâles et 20 femelles qui ont reçu 0,4 % d'hydroxyéthylcellulose. Les rats ont été pesés trois fois par jour et des échantillons sanguins ont été prélevés pendant la dernière semaine d'administration. Les rats ont été sacrifiés le lendemain de la dernière dose et les organes internes ont été examinés.

Les rats ayant reçu de l'ibuprofène pendant 26 semaines se sont développés normalement, sauf les mâles ayant reçu 180 mg/kg/jour, qui ont pris beaucoup moins de poids que les rats du groupe témoin. Un rat ayant reçu 180 mg/kg/jour est mort en raison de lésions intestinales et on croit que le décès est associé au traitement. Les rats et les rates ayant reçu 180 mg/kg/jour étaient anémiques; la numération leucocytaire et l'activité transaminase glutamopyruvique (ou alanine-aminotransférase) n'ont pas changé de manière significative. Le coefficient du poids des organes par rapport au poids corporel des mâles ayant reçu 180 mg/kg/jour était typiquement supérieur à la normale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que, pour certains organes, les mâles pesaient moins que ceux du groupe témoin. Le foie, les reins et la rate étaient hypertrophiés. Les mêmes organes étaient également hypertrophiés chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, bien que le poids corporel de ces femelles était semblable au poids des femelles du groupe témoin. En outre, le poids combiné des vésicules séminales et de la prostate était inférieur à la normale et le poids de l'utérus avait augmenté. La glande thyroïde des mâles ayant reçu 180, 60, 20 mg/kg/jour exhibait une légère augmentation pondérale, la même pour les trois doses, mais cette augmentation n'a pas été observée chez les femelles. On n'a observé aucun changement histologique dans les tissus des rats, sauf la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour.

L'expérience ci-dessus a été adaptée pour déterminer si les effets d'un traitement à l'ibuprofène sur les rats étaient réversibles après l'arrêt du dosage<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 quoi la moitié des animaux de chaque groupe ont été sacrifiés et les autres rats ont été maintenus, sans dose, pendant 3 semaines, avant d'être sacrifiés. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats provenant de la phase d'administration de cette expérience de 13 semaines ont reproduit les résultats obtenus précédemment, lorsque les rats ont reçu la dose pendant 26 semaines. On a observé une hypertrophie des reins, de la rate et des testicules chez les mâles ayant reçu 180 mg/kg/jour alors que le poids des organes de ceux ayant reçu des doses plus faibles était normal. Les reins des femelles ayant reçu les trois doses étaient hypertrophiés, proportionnellement à la dose. Une hypertrophie du foie et des ovaires a été observée chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, en plus d'une hypertrophie de la rate et des ovaires chez celles ayant reçu 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés ne présentait d'anomalies histologiques. Trois semaines après la fin du traitement, les coefficients du poids des organes par rapport au poids corporel étaient complètement ou presque complètement retournés à la normale. Les rats ayant reçu 180 mg/kg/jour étaient anémiques dès la 4<sup>e</sup> semaine du traitement et, lorsqu'ils ont été examinés après la dernière dose, ils avaient des lésions rénales. Ces effets n'ont pas été observés à des doses plus faibles, ce qui confirme les résultats de la première expérience. Étant donné que la dose la plus élevée de 180 mg/kg/jour était modérément toxique seulement, un groupe additionnel de rats a reçu 540 mg/kg/jour.<sup>105</sup> Tous ces rats sont morts ou ont été tués *in extremis* après 4 jours d'administration de la dose. Tous avaient des ulcères intestinaux avec péritonite, et certains présentaient une certaine dilatation tubulo-rénale.

Les dommages intestinaux sont le principal effet toxique de l'ibuprofène observé chez les rats. L'ibuprofène modifie le coefficient du poids de certains organes par rapport au poids corporel, comme le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que l'effet soit réversible. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait refléter une hypertrophie associée au travail, au métabolisme et à l'excrétion du composé, alors que l'importance de l'effet sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'il est administré à des doses létales, l'ibuprofène produit de légères lésions rénales, en plus des dommages intestinaux.

### **Potentiel carcinogène**

Trente rats et trente rates ont reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pour les 60 semaines suivantes. Le seul effet pathologique spécifique observé a été une ulcération intestinale. On n'a observé aucun signe d'induction tumorale et on a conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérogène chez les rats.<sup>111</sup>

### **Études tératologiques portant sur des lapins**

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg d'ibuprofène par jour de la 1<sup>re</sup> à la 29<sup>e</sup> journée de gestation. On n'a observé aucune conséquence sur le poids moyen du fœtus ni sur la taille de la portée à des doses plus faibles. Des malformations congénitales ont été observées dans les groupes en traitement et sans traitement, sans schémas cohérent, sauf pour une portée avec 4 jeunes avec cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène quand il est administré en doses toxiques à des lapins.<sup>105</sup>

### **Études tératologiques portant sur des rats**

Des rats albinos nouvellement accouplés ont reçu de l'ibuprofène en doses de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour de la 1<sup>re</sup> à la 20<sup>e</sup> journée de gestation; l'ibuprofène n'a montré aucun effet embryotoxique ou tératogénique, lorsqu'il est administré à des doses ulcérogènes.<sup>105</sup>

### **Pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus des rats et des lapins**

Des rates et des lapines en fin de gestation ont reçu des doses orales de 60 et 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué au C<sup>14</sup>. Les lapines ont été tuées trois heures après avoir reçu la dose et les rates ont été tuées 1,5 heure après avoir reçu la dose lorsque le sang maternel et fœtal a été récupéré. Des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif ont été détectées chez les mères et les fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites traversent la barrière placentaire et passe dans la circulation fœtale.<sup>105</sup>

## RÉFÉRENCES

1. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
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, Zanolto G, Canali S. Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985; 8: 465-468.
12. Brooks CJW, Gilbert MT. Studies of urinary metabolites of 2-(4- isobutylphenyl) propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC- MS). *J Chromatogr* 1974; 99: 541-551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P. A major role for cytochrome P450<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 muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA. Onset of analgesia of ibuprofen liquisgels (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, McMahan 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, McMahan FG. The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA. Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35: 141A.
42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992; 146: 626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F. Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS. Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27: 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS. Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.

53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA. A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70: 22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O. Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994; 49: 424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA. Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP. Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR. Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
64. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR. Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991; 29: 124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10: 387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
68. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP. Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
69. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez-Granados R. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus

- acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.
71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.
  72. Lohokare SK, Jog V. Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6: 158.
  73. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
  74. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
  75. Penner JA, Abbrecht PH. Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
  76. Slattery JT, Levy G. Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
  77. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
  78. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of non-steroidal 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, Kathleen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
  81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S. Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
  82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M. Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
  83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP. antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
  84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
  85. Nierenberg DW. Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
  86. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
  87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.

88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
93. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 1999; 19: 854-859.
95. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986; 2: 292.
96. Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K. Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil\_ spontaneous adverse experience reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998; 7: S101.
97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
98. Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999 (sous presse).
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 randomised 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 Ther* 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 Ther* 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 Ther* 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® Liqui-gels / Advil® Extra Strength Liqui-gels Product Monograph, Pfizer Consumer Healthcare, a division of Pfizer Canada Inc. October 23, 2012.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Capsules d'ibuprofène à 400 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada des capsules d'ibuprofène à 400 mg 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 capsules d'ibuprofène à 400 mg. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

Pour le soulagement temporaire des migraines légères à modérées incluant les symptômes de nausées et de sensibilité à la lumière et au bruit qui les accompagnent.

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 sportif (entorses et foulures), des maux de tête, y compris les maux de tête de tension, des maux de dents, des crampes menstruelles, des douleurs et courbatures associées au rhume ou à la grippe, et pour abaisser la fièvre.

##### Effets de ce médicament

L'ibuprofène soulage la douleur et abaisse la fièvre. Il procure un soulagement rapide de la migraine.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne pas utiliser les capsules d'ibuprofène à 400 mg si :

- vous avez un ulcère gastroduodéal ou des saignements gastro-intestinaux,
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens, y compris d'autres produits renfermant de l'ibuprofène,
- vous avez une allergie/hypersensibilité à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou à l'un ou l'autre des ingrédients des capsules d'ibuprofène à 400 mg (voir les ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section sur la composition),
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez), ou en cas de manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé 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 grave,
- vous souffrez de maladie hépatique ou rénale grave,
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé,
- vous êtes enceinte ou allaitez.

##### Ingrédient médicinal

Ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium).

##### Principaux ingrédients non médicinaux

Eau purifiée, gélatine, hydroxyde de potassium, lécithine, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, propylène glycol, sorbitane, sorbitol, triglycérides à chaîne moyenne.

##### Forme posologique

Chaque capsule remplie de liquide contient 400 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

- Patients qui sont sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux.

AVANT de prendre les capsules d'ibuprofène à 400 mg, consultez un médecin ou un pharmacien en cas :

- d'ulcères gastro-duodénaux, de diabète, d'hypertension, d'insuffisance coronarienne, de maladie thyroïdienne, d'asthme, de troubles rénaux ou hépatiques, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie), de toute autre maladie grave, si vous êtes sous surveillance médicale en raison d'un problème grave ou si vous prenez un autre médicament, y compris des médicaments en vente libre.

Administrer avec prudence aux personnes âgées.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas les capsules d'ibuprofène à 400 mg si vous prenez :

- une dose faible quotidienne d'AAS (81-325 mg), sans consulter un médecin ou un pharmacien, car l'ibuprofène peut compromettre les bienfaits préventifs de l'AAS.
- de l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Les principaux médicaments qui peuvent interagir avec l'ibuprofène sont l'acétaminophène, les anticoagulants (médicaments qui empêchent ou retardent la coagulation), la digoxine, les agents antidiabétiques oraux et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, les médicaments fortement liés aux protéines comme le probénécide, la thyroxine, les

antibiotiques (comme la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, les autres AINS ou les médicaments pour l'hypertension. Si vous prenez ou songez prendre des médicaments en vente libre ou d'ordonnance, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle

Pour les migraines – Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 capsule d'ibuprofène à 400 mg dès l'apparition des premiers symptômes et toutes les 6 à 8 heures au besoin. Ne pas dépasser 3 capsules par période de 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Pour tout autre usage – Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 capsule toutes les 6 à 8 heures au besoin. Ne pas dépasser 3 capsules par période de 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

#### Surdose

En cas de surdose, cessez d'utiliser ce produit et appelez immédiatement un médecin ou un centre antipoison, même en l'absence de symptômes.

#### 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 en même temps.

### PROCÉDURE À SUIVRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées, des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée, de la constipation, des tintements ou bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements, des changements de la vision, des démangeaisons, de la rétention d'eau, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans le vomi, des selles noires ou du sang dans les selles, ou tout autre effet indésirable ou symptôme inexpliqué se manifestent pendant la prise des capsules d'ibuprofène à 400 mg, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

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

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez un effet inattendu lorsque vous prenez les capsules d'ibuprofène à 400 mg, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- En composant le 1-866-234-2345 (sans frais)
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur (1-866-678-6789) ou
  - par la poste au Programme Canada Vigilance : Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).  
*Remarque : Si vous avez besoin d'information concernant la prise en charge des effets indésirables, contactez votre médecin. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (15-30 °C), à l'abri de la lumière.

Garder hors de portée des enfants. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à 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, Bionpharma Inc., New Jersey, USA à 1-888-235-2466.

Ce dépliant a été préparé par Bionpharma Inc.

Monographie fournie sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

Date de la dernière révision: 13 décembre 2016