

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **IBUPROFÈNE**

Comprimés d'ibuprofène USP 200 mg

### **IBUPROFÈNE EXTRA FORT**

Comprimés d'ibuprofène USP 400 mg

Analgésique/antipyrétique

Vita Health Products Inc.  
150, avenue Avenue  
Winnipeg (Manitoba)  
Canada R2J 3W2

Date de révision :  
5 mai 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 214450

## 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
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	28
MICROBIOLOGIE.....	29
TOXICOLOGIE .....	29
RÉFÉRENCES .....	33
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>43</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>45</b>

**IBUPROFÈNE**  
**IBUPROFÈNE EXTRA FORT**

Comprimés d'ibuprofène USP 200 mg  
Comprimés d'ibuprofène USP 400 mg

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés, 200 mg  Comprimés, 400 mg	Lactose, polyéthylène glycol <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Ibuprofène et Ibuprofène extra-fort (comprimés d'ibuprofène 200 mg et 400 mg) sont indiqués pour :

- le soulagement des douleurs musculaires, osseuses et articulaires mineures; des douleurs corporelles; du mal de dos; des entorses et des foulures;
- le soulagement des douleurs inflammatoires en lien avec (entre autres) :
  - l'arthrite,
  - la fatigue ou le surmenage musculaires (ex. : entorses et foulures);
- le soulagement des maux de tête, dont la céphalée de tension et la douleur migraineuse – de légère à modérée;
- le soulagement des douleurs menstruelles (dysménorrhée);
- le soulagement des maux de dents (douleur dentaire);
- le soulagement des malaises dus au rhume et à la grippe;
- la réduction de la fièvre.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les essais cliniques démontrent et l'expérience suggère que l'utilisation du médicament chez la population gériatrique est associée à des différences du point de vue de l'innocuité et de l'efficacité; ces aspects sont brièvement discutés dans les sections appropriées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Pédiatrie (< 12 ans) :** L'ibuprofène n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire active du système gastro-intestinal.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à l'ibuprofène, ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Patients hypersensibles à l'ibuprofène ou à tout ingrédient de la formulation ou composante du contenant. Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement. Le potentiel de réaction croisée entre les AINS doit être pris en compte.
- Patients atteints de polypose nasale (syndrome complet ou partiel), où chez qui des symptômes d'asthme, d'anaphylaxie, d'urticaire/d'angioedème, de rhinite ou toute autre manifestation allergique sont précipités par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. En effet, des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont déjà produites chez ces personnes. De plus, celles-ci risquent de souffrir d'une réaction grave aux AINS même si elles en ont déjà pris dans le passé sans aucun effet indésirable.
- Déficience hépatique importante ou maladie hépatique active.
- Fonction rénale gravement réduite ou déclinante (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les personnes dont la fonction rénale est moins affectée risquent quand même de voir leur état s'aggraver si on leur prescrit des AINS; elles doivent donc faire l'objet d'une surveillance.
- Il n'est pas recommandé de prendre de l'ibuprofène en combinaison avec d'autres AINS vu l'absence de toute donnée indiquant un avantage synergique et le risque d'effets secondaires additifs.
- Les enfants atteints d'une maladie du rein ou manifestant une perte hydrique importante ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé, car une réaction ressemblant à de l'anaphylaxie accompagnée de fièvre peut se produire, surtout lorsque de l'ibuprofène a été administré précédemment.
- Hyperkaliémie connue (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal - Équilibre hydrique et électrolytique*).
- Enfants et adolescents (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de tout autre état prédisposant à la rétention d'eau (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Cardiovasculaire et Équilibre hydrique et électrolytique; ainsi que INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, sous-section Antihypertenseurs*).
- Utiliser avec prudence chez les patients sujets aux irritations du tube digestif, notamment ceux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Gastro-intestinal, ainsi que INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, sous-section Anticoagulants dérivés de la coumarine*).
- Les patients risquant le plus de souffrir de toxicité rénale sont ceux atteints d'insuffisance rénale ou cardiaque ou de troubles hépatiques, ceux qui prennent des diurétiques, ainsi que les personnes âgées (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Rénal*).
- En cas de symptômes urinaires, d'hématurie et de cystite, il faut immédiatement cesser de prendre le médicament (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Génito-urinaire*).
- On doit éviter de prendre de l'ibuprofène durant la grossesse et l'allaitement (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Populations particulières : Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).

### Généralités

L'ibuprofène, tout comme d'autres médicaments anti-inflammatoires, peut masquer les signes habituels d'infection.

L'utilisation de l'ibuprofène avec d'autres AINS n'est PAS recommandée en raison de l'absence de preuves démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs. (**Voir les INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS**)

### Carcinogénèse et mutagénèse

Sans objet.

### Cardiovasculaire

L'utilisation de l'ibuprofène peut précipiter l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque limite, une tension artérielle élevée et des palpitations.

### Dépendance/tolérance

Sans objet.

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

Les patients atteints de polypose nasale (syndrome complet ou partiel) ne devraient pas prendre d'ibuprofène (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

### **Endocrinien/métabolisme**

Sans objet.

### **Équilibre hydrique et électrolytique**

On a observé chez certains patients traités à l'ibuprofène de la rétention d'eau et des œdèmes. Par conséquent, comme c'est le cas pour de nombreux autres AINS, il faut garder à l'esprit que l'insuffisance cardiaque congestive peut être précipitée chez les patients âgés ou souffrant d'une fonction cardiaque déficiente. L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'un autre état prédisposant à la rétention d'eau.

Tout traitement à base d'AINS comporte un risque potentiel d'hyperkaliémie, surtout chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale; les patients âgés; ou ceux traités en parallèle avec un bêtabloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être surveillés périodiquement dans le contexte d'un traitement au long cours, surtout chez les patients à risque.

### **Gastro-intestinal**

Une toxicité gastro-intestinale sévère, se manifestant par une ulcération gastroduodénale, une perforation des tissus et des saignements gastro-intestinaux, aux conséquences parfois graves, voire mortelles à l'occasion, peut se produire en tout temps chez les patients traités aux AINS, dont l'ibuprofène, en présence ou en l'absence de symptômes.

Des problèmes mineurs du tube digestif supérieur, comme la dyspepsie, sont courants. Ils se manifestent en général tôt durant le traitement. Le médecin doit rester vigilant quant à la présence éventuelle d'ulcération et de saignements chez les patients traités aux AINS, même en l'absence de tout symptôme gastro-intestinal antérieur.

Chez les patients observés dans le cadre des essais cliniques de ces substances, des ulcères gastro-intestinaux supérieurs symptomatiques, des saignements manifestes ou une perforation sont survenus chez environ 1 % des patients traités de trois à six mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Le risque se poursuit au-delà d'un an et s'accroît peut-être. L'incidence de telles complications augmente avec la dose.

L'ibuprofène devrait être administré sous étroite surveillance médicale chez les patients sujets aux irritations du tube digestif supérieur, notamment ceux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, de diverticulose de l'intestin ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif, comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit soupeser les avantages du traitement compte tenu des risques possibles.

Les médecins doivent informer leurs patients des signes ou symptômes d'une toxicité gastro-intestinale sévère et leur rappeler qu'ils doivent consulter immédiatement en cas de dyspepsie tenace ou d'autres symptômes ou signes évoquant une ulcération gastro-intestinale ou des

saignements. Étant donné qu'une ulcération ou des saignements gastro-intestinaux sévères peuvent se produire sans symptômes avertisseurs, les médecins doivent suivre les patients sous traitement continu en vérifiant leur hémoglobine périodiquement et en restant attentifs aux signes et symptômes d'ulcération et de saignements. Ils doivent en outre mentionner aux patients l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux se manifestent, il faut immédiatement cesser la prise d'Ibuprofène, entreprendre sans délai le traitement approprié et surveiller de près l'état du patient.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a pu cerner un groupe de patients qui ne serait pas à risque de développer ulcération et saignements. Les principaux facteurs de risque sont un historique d'événements gastro-intestinaux sévères et l'âge avancé. D'autres facteurs de risque tels qu'une infection à *Helicobacter pylori*, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le sexe féminin et l'utilisation concomitante de stéroïdes et d'anticoagulants par voie orale; la prise d'anticoagulants, d'agents antiplaquettaires (incluant l'AAS) ou d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ont été associés à un risque accru. Les études à ce jour indiquent que tous les AINS peuvent avoir des effets indésirables sur le tube digestif. Bien que les données existantes ne permettent pas d'établir clairement la différence de risque entre les différents AINS, il est possible qu'une telle différence puisse être démontrée un jour.

Il n'existe aucune preuve définitive que l'administration en parallèle d'inhibiteurs du récepteur H2 de l'histamine et (ou) d'antiacides puisse prévenir l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre de poursuivre le traitement à base d'ibuprofène si jamais de tels effets indésirables se manifestent.

### **Génito-urinaire**

On sait que certains AINS peuvent causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, mictions fréquentes), de l'hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent se manifester à n'importe quel moment après le début du traitement à base d'AINS. Dans certains cas de traitement continu, ces symptômes ont évolué vers une forme grave. Si des symptômes urinaires font leur apparition, le traitement à base d'ibuprofène doit être immédiatement interrompu pour permettre au patient de se rétablir. Cette mesure doit être appliquée avant d'entreprendre tout examen ou traitement urologique.

### **Hématologique**

Il est clair que les médicaments inhibiteurs de la biosynthèse de la prostaglandine interfèrent avec la fonction plaquettaire à différents degrés. Par conséquent, les patients qui pourraient souffrir d'un tel effet, ceux qui prennent des anticoagulants ou qui souffrent d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être surveillés étroitement lorsqu'on leur administre de l'ibuprofène. Plusieurs études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'usage concomitant à une thérapie à la warfarine demande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Même avec une surveillance du RIN, il est possible que les saignements augmentent (voir les Interactions médicamenteuses).

Les dyscrasies (neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique et agranulocytose) associées à l'utilisation des AINS sont rares, mais peuvent se produire avec des conséquences

graves.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Comme pour les autres AINS, l'ibuprofène peut provoquer des hausses à la limite de la normale dans un ou plusieurs tests de la fonction hépatique, dans une proportion pouvant aller jusqu'à 15 % des patients. De telles anomalies peuvent progresser, rester essentiellement les mêmes ou se manifester de façon transitoire dans le cadre d'un traitement continu. Le patient qui manifeste des symptômes ou des signes suggérant une dysfonction hépatique ou dont les résultats à un test hépatique se sont révélés anormaux doit être évalué pour mettre en évidence le développement éventuel d'une réaction hépatique grave. De telles réactions, notamment sous la forme d'un ictère ou d'une hépatite mortelle, ont été signalées en lien avec l'utilisation d'AINS.

Même si ce genre de réactions est rare, il faut arrêter la prise du médicament lorsque les résultats des tests hépatiques continuent d'être anormaux ou se dégradent, si des signes et symptômes évoquant une maladie hépatique apparaissent ou en présence de manifestations systémiques (ex. : éosinophilie, rash, etc.).

Dans un contexte de traitement à long terme, la fonction hépatique doit être surveillée périodiquement à l'aide des tests appropriés. Si l'on doit prescrire le médicament en dépit d'une insuffisance hépatique, une observation étroite du patient s'impose.

Des chercheurs se sont penchés sur la fréquence d'atteintes hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991<sup>73</sup>. De ce nombre, 311 716 patients ont pris de l'ibuprofène. L'incidence d'atteintes hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène s'établissait à 1,6/100 000. Cette proportion représentait l'incidence la plus faible parmi les huit AINS à l'étude et se révélait nettement inférieure aux résultats observés chez les utilisateurs de kétoprofène, de piroxicam, de fenbrufène ou de sulindac. Chez les utilisateurs d'AINS considérés en tant que groupe, seules l'administration en parallèle d'un médicament hépatotoxique ou la présence de polyarthrite rhumatoïde ont exercé un effet indépendant sur l'apparition d'une atteinte hépatique aiguë. En s'appuyant sur ces données, on constate que la prise d'ibuprofène à court terme comme analgésique/antipyrétique n'est pas préoccupante à l'égard de la maladie hépatique.

### **Immunitaire**

Occasionnellement, on a observé des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalée intense, nausée et vomissements, fièvre et obscurcissement de la conscience) en lien avec la prise de certains AINS. Les patients ayant une affection auto-immune (lupus érythémateux disséminé, connectivites mixtes, etc.) semblent prédisposés. Le médecin restera donc à l'affût de cette complication, le cas échéant.

### **Neurologique**

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, des acouphènes, une perte auditive, de l'insomnie ou de la dépression en lien avec l'utilisation d'ibuprofène. Les patients aux prises avec ces effets secondaires doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils exercent des activités nécessitant de la vigilance.

### **Ophtalmologique**

On a signalé des cas de vision brouillée et/ou de baisse de l'acuité visuelle chez les personnes prenant de l'ibuprofène ou d'autres AINS. Il faut cesser de prendre le médicament si de tels symptômes se développent et la personne doit passer un examen ophtalmologique. En fait, toute personne prenant le médicament pendant une période prolongée devrait passer un examen ophtalmique à intervalles réguliers.

### **Considérations péri-opératoires**

En général, la prise d'AINS devrait être interrompue avant une chirurgie pour réduire le risque d'hémorragie post-opératoire.

### **Psychiatrique**

Voir Mises en garde et précautions, sous-section Neurologique.

### **Rénal**

L'administration prolongée d'AINS chez des animaux s'est traduite par une nécrose médullaire et d'autres anomalies pathologiques rénales. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et à l'occasion, de syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance pré-rénale menant à une réduction du débit ou du volume sanguin au niveau des reins, lorsqu'entrent en jeu les prostaglandines rénales dans le maintien de l'irrigation sanguine. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la synthèse de la prostaglandine et précipiter une décompression rénale manifeste. Les patients le plus à risque sont ceux atteints d'une insuffisance rénale ou cardiaque ou de troubles hépatiques; les personnes sous diurétiques; ainsi que les personnes âgées. L'arrêt du médicament donne généralement lieu au rétablissement du patient à son état original.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins. Par conséquent, cette substance doit être utilisée avec beaucoup de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut envisager l'utilisation de doses réduites et assurer une surveillance attentive chez ces patients.

Dans un contexte de traitement à long terme, les fonctions rénales doivent être surveillées à intervalles réguliers.

### **Respiratoire**

L'asthme causé par l'AAS est une condition rare mais représente un signe important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Cette sensibilité est plus fréquente chez les patients souffrant d'asthme qui ont des polypes nasaux.

### **Sensibilité/résistance**

Les patients qui présentent une sensibilité particulière à l'égard d'un AINS peuvent également être sensibilisés à l'égard d'un autre médicament du même type, quel qu'il soit.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Sans objet.

## Peau

Dans de rares cas, de sérieuses réactions cutanées telles que le syndrome Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliative et l'érythème multiforme ont été associées à l'utilisation d'AINS. Puisque l'incidence de ces réactions est faible, elles sont généralement remarquées lors de surveillance suite au lancement du produit sur le marché chez les patients qui prennent également des médicaments associées au développement de réactions cutanées sérieuses. Conséquemment, la causalité n'est PAS claire. Ces réactions peuvent potentiellement être fatales mais sont réversibles si l'agent causal est interrompu et qu'un traitement approprié est administré. Il est important de signaler aux patients de cesser l'utilisation d'un AINS en cas d'éruption cutanée et de contacter leur médecin pour une évaluation et des conseils, concernant notamment l'interruption d'autres traitements.

## Populations particulières

### **Femmes enceintes :**

**L'usage d'ibuprofène est CONTRE-INDIQUÉ pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongement de l'accouchement (inertie utérine) (voir Toxicologie).**

**L'ibuprofène devrait être prescrit avec prudence pendant les deux premiers trimestres de la grossesse (voir Toxicologie).**

Les études de reproduction menées sur des rates et des lapines ne révèlent pas d'anomalies développementales. Toutefois, les études de reproduction menées chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine. En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire fœtal, l'utilisation d'ibuprofène en fin de grossesse devrait être évitée. Comme pour les autres médicaments inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine, une incidence accrue de dystocie et de parturition retardée a été observée chez les rates. Par conséquent, l'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée durant la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** L'excrétion d'ibuprofène dans le lait maternel tend à être inhibée par la forte capacité de liaison protéinique de cette substance et le pH plus faible du lait maternel par rapport au plasma<sup>8</sup>. Une étude a démontré une concentration d'ibuprofène de 13 ng/ml 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 400 mg<sup>18</sup>. Le rapport lait:plasma s'établissait à 1:126, pour une exposition infantile correspondant à 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse la barrière placentaire humaine, ou, si c'est le cas, dans quelle mesure.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été démontrées pour les produits mentionnés dans cette monographie.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les patients âgés de plus de 65 ans, de même que ceux dont la santé est fragile ou affaiblie, sont plus susceptibles de souffrir de divers effets indésirables en lien avec la prise d'AINS; l'incidence de tels effets augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, la tolérance à l'ulcération et aux saignements est moins bonne, et la plupart des cas signalés d'événements gastro-intestinaux mortels concernent cette population. Enfin, les patients âgés sont davantage à risque de développer une ulcération ou des saignements dans la partie inférieure de l'œsophage.

Chez ces patients, on considérera une dose de départ plus basse que celle habituellement recommandée, en procédant au besoin à des modifications individuelles, sous étroite surveillance.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Pour ce qui est de la surveillance et des essais de laboratoire en lien avec l'utilisation d'ibuprofène, voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-sections Équilibre hydrique et électrolytique, Gastro-intestinal, Hématologique, Hépatique, Rénal et Populations particulières : Gériatrie.*

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation (expérience d'utilisation sous prescription)**

Les effets indésirables qui suivent ont été observés chez des patients traités à des doses de prescription ( $\geq 1\ 200$  mg/jour).

Nota. – Les effets énumérés sous les intitulés « Lien de causalité inconnu » ci-dessous correspondent à des circonstances où le rapport de cause à effet n'a pu être établi. Bien que de tels événements soient rarement signalés, on ne peut exclure un lien avec l'ibuprofène.

#### **Gastro-intestinal**

Les effets indésirables que l'on observe le plus souvent lorsqu'on prescrit de l'ibuprofène touchent le système gastro-intestinal.

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

Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, malaise abdominal, nausée et vomissements, indigestion, constipation, douleur ou crampes abdominales, flatulence (ballonnements ou flatuosités).

Incidence inférieure à 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignements et (ou) perforation, hémorragie gastro-intestinale, mélaena, hépatite, ictère, fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

#### **Allergique**

Incidence inférieure à 1 % : anaphylaxie (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

Lien de causalité inconnu : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

## **Système nerveux central**

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements.

Incidence de 1 à 3 % : céphalée, nervosité.

Incidence inférieure à 1 % : dépression, insomnie.

Lien de causalité inconnu : Paresthésies, hallucinations, rêves anormaux.

Des cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite – avec éosinophilie du liquide céphalo-rachidien dans un cas – ont été signalés chez des patients prenant de l'ibuprofène par intermittence, en l'absence de toute maladie du tissu conjonctif.

## **Dermatologique**

Incidence de 3 à 9 % : rash (dont le type maculopapulaire).

Incidence de 1 à 3 % : prurit.

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

Lien de causalité inconnu : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

## **Cardiovasculaire**

Incidence inférieure à 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients avec fonction cardiaque limite, tension artérielle élevée.

Lien de causalité inconnu : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

## **Sensoriel**

Incidence de 1 à 3 % : acouphènes.

Incidence inférieure à 1 % : amblyopie (vision trouble et [ou] baisse de l'acuité visuelle, scotome et [ou] vision chromatique perturbée). Tout patient sous ibuprofène se plaignant de troubles oculaires doit faire l'objet d'un examen ophtalmologique.

Lien de causalité inconnu : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

## **Hématologique**

Incidence inférieure à 1 % : leucopénie, hémoglobine et hématocrite en baisse.

Lien de causalité inconnu : anémie hémolytique, thrombocytopenie, granulocytopenie, saignements (p. ex. : purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

## **Rénal**

Lien de causalité inconnu : baisse de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Comme c'est le cas pour les autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse de la prostaglandine rénale, ce qui peut réduire la fonction hépatique et entraîner une rétention sodique. Chez des patients souffrant d'une altération légère de la fonction rénale traités sous ibuprofène pendant une semaine à raison de 1200 mg/jour, on a observé une réduction du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Des cas de nécrose médullaire rénale ont été signalés. Un certain nombre de facteurs semble accroître le risque de toxicité rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Hépatique**

Incidence inférieure à 1 % : hépatite, ictère, fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

### **Endocrinien**

Lien de causalité inconnu : gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Des menstruations retardées jusqu'à deux semaines et une ménométrorragie se sont produites chez neuf patientes ayant pris de l'ibuprofène durant trois jours avant les règles, à raison de 400 mg trois fois par jour.

### **Métabolique**

Incidence de 1 à 3 % : baisse de l'appétit, œdème, rétention d'eau.

De manière générale, la rétention d'eau s'est résorbée rapidement après l'arrêt du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Expérience d'utilisation sans prescription : Littérature (1992-1999) (posologies ≤ 1200 mg/jour)**

Un chercheur a mené une analyse exhaustive des données publiées concernant l'innocuité relative des doses sans prescription d'ibuprofène et d'acétaminophène<sup>87</sup>. Sur un total de 96 essais randomisés réalisés à l'insu, l'analyse a retenu 10 essais d'une durée de sept jours ou moins où l'innocuité des deux médicaments faisait l'objet d'une comparaison directe. Dans trois de ces essais, l'incidence d'effets indésirables était plus élevée pour l'acétaminophène. Aucun effet indésirable n'a été signalé dans six essais, tandis qu'un essai indiquait une incidence plus élevée pour l'ibuprofène. Dans ce sous-ensemble de 10 essais, on a trouvé que les effets indésirables touchant le système gastro-intestinal constituaient le type le plus fréquemment signalé – dyspepsie, nausée et vomissements figurant de manière prédominante. Puisqu'aucun de ces effets indésirables n'a semblé nécessiter de suivi, l'auteur en a déduit l'absence d'événement grave ayant atteint le système gastro-intestinal.

De conclure l'analyse : « Même s'il faut admettre que les données mentionnées plus haut sont très sélectives et fondées sur de l'information tirée d'essais utilisant une conception et des populations diverses, elles nous éclairent néanmoins sur la faible incidence relative d'effets indésirables graves en lien avec la prise des deux médicaments selon les posologies sans prescription applicables à chacun. »

Une étude à double insu contrôlée par placebo (N=1246) a été menée pour évaluer prospectivement la tolérance gastro-intestinale de l'ibuprofène selon la posologie maximale sans prescription (soit

1200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs), comparativement à un placebo, chez des sujets sains représentatifs de la population d'utilisateurs d'analgésiques sans prescription<sup>88</sup>. Les effets indésirables gastro-intestinaux se sont révélés similaires entre le groupe ayant pris le placebo et celui ayant pris l'ibuprofène (67 sur 413, soit 16 % dans le groupe placebo, comparativement à 161 sur 833, soit 19 % dans le groupe ibuprofène). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes du point de vue de l'arrêt du médicament en raison de problèmes gastro-intestinaux. Les effets indésirables signalés par  $\geq 1$  % des sujets se sont manifestés sous la forme de dyspepsie, de douleur abdominale, de nausée, de diarrhée, de flatulence et de constipation. Parmi les sujets, 17 (soit 1,4 %) ont eu des résultats positifs au dépistage de sang occulte, la fréquence étant comparable entre les traitements. L'ibuprofène reste donc bien toléré lorsqu'on le prend sans ordonnance, conformément aux indications, à hauteur de la posologie maximale (1200 mg/jour pendant 10 jours) pour traiter la douleur épisodique.

Dans deux analyses multi-essais<sup>89, 90</sup>, une méta-analyse<sup>91</sup> et une revue de la littérature<sup>87</sup>, des doses uniques d'ibuprofène ont suscité une faible incidence de réactions gastro-intestinales, comparable à celle de l'acétaminophène et du placebo. Les rapports en provenance des systèmes de déclaration spontanée en place au Royaume-Uni<sup>95</sup>, en France et aux États-Unis<sup>96</sup>, où une prescription n'est pas requise pour obtenir de l'ibuprofène en posologie quotidienne allant jusqu'à 1200 mg, confirment l'innocuité et l'acceptabilité du médicament par rapport à l'appareil digestif. Un essai randomisé à vaste échelle récemment effectué<sup>97</sup> comparant des posologies sans prescription d'AAS, d'acétaminophène et d'ibuprofène chez 8677 sujets adultes a révélé les taux suivants quant aux effets indésirables notables : 18,7 % pour l'AAS, 13,7 % pour l'ibuprofène et 14,5 % pour l'acétaminophène. Statistiquement parlant, l'ibuprofène ne se démarquait pas de l'acétaminophène. Globalement, les événements gastro-intestinaux signalés (incluant la dyspepsie), de même que la douleur abdominale, ont été moins fréquents avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 % respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'AAS (7,1 % et 6,8 %) [pour l'ensemble,  $p < 0,035$ ]. De conclure l'analyse : « La tolérance générale de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à vaste échelle s'est révélée équivalente à celle du paracétamol et meilleure que celle de [l'AAS]. »

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

- Lorsque le médicament est pris avec de l'acétaminophène, il y a augmentation possible du risque d'effets indésirables sur les reins.
- Lorsque le médicament est pris avec de l'AAS ou d'autres AINS, les effets indésirables peuvent s'additionner (voir *CONTRE-INDICATIONS*).
- Lorsque le médicament est pris avec des anticoagulants, il y a augmentation possible du risque d'effets indésirables sur le tube digestif (p. ex. ulcération et saignements).
- Lorsque le médicament est pris avec des antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être soupesés individuellement.
- Lorsque le médicament est pris avec de la digoxine, il y a augmentation possible de la concentration sérique de cette substance et risque de toxicité à son égard.
- Lorsque le médicament est pris avec des diurétiques, il y a risque de réduction de l'effet diurétique.
- Lorsque le médicament est pris avec des hypoglycémiant (oraux ou insuline), il y a augmentation possible du risque d'hypoglycémie.
- Lorsque le médicament est pris avec du lithium, il y a augmentation possible de la concentration sérique de cette substance, réduction possible de sa clairance rénale et augmentation possible du risque de toxicité à son égard.
- Lorsque le médicament est pris avec du méthotrexate, il y a augmentation possible du risque de toxicité à l'égard de cette substance.

### **Aperçu**

Il n'est pas recommandé de prendre de l'ibuprofène en parallèle avec tout autre AINS, notamment l'AAS. Des interactions médicamenteuses ont été démontrées ou sont possibles avec l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et d'autres substances formant une liaison protéinique.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Acétaminophène**

Même si aucune interaction n'a été signalée, la prise de cette substance en parallèle avec l'ibuprofène est déconseillée, car on risque ainsi d'accroître le risque d'effets indésirables sur les reins.

#### **AAS et autres AINS**

L'utilisation d'ibuprofène en combinaison avec tout autre AINS, dont l'AAS, n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant des effets synergiques bénéfiques et de la possibilité d'effets secondaires additifs. Les études sur l'animal ont démontré que l'administration d'AAS combinée à celle d'autres AINS, dont l'ibuprofène, entraîne une réduction nette de l'activité anti-inflammatoire avec concentrations sanguines réduites du deuxième agent, mais des études de biodisponibilité à dose unique menées sur des sujets volontaires normaux n'ont

pas réussi à démontrer un effet de l'AAS sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude de corrélation clinique n'a été effectuée.

Sur le plan clinique, on n'a observé aucune perte importante de l'effet cardioprotecteur chez les patients prenant de l'AAS à faible dose (81 mg) avec l'administration en parallèle d'ibuprofène 400 mg trois fois par jour<sup>113</sup>, en n'oubliant pas que la prise d'AINS en combinaison est associée à des effets indésirables additifs.

### **AAS à faible dose**

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour). L'utilisation quotidienne et prolongée d'ibuprofène peut rendre l'AAS moins efficace lorsqu'on utilise cette substance pour son effet cardioprotecteur et pour prévenir l'AVC. Afin de minimiser l'interaction, les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène et de l'AAS à faible dose avec libération immédiate devraient prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant la dose quotidienne d'AAS. Les préparations à libération prolongée (entérosolubles) d'AAS ne sont pas recommandées si l'on prend de l'ibuprofène régulièrement. Les professionnels de la santé doivent expliquer à leurs clients et patients la manière adéquate de prendre ces deux médicaments en parallèle.

### **Anti-acides<sup>84</sup>**

Une étude de biodisponibilité n'a révélé aucune interférence par rapport à l'absorption de l'ibuprofène lorsque cette substance est utilisée conjointement avec un anti-acide à base d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium.

### **Antihypertenseurs**

La combinaison de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l'antagoniste de l'angiotensine-II, ou de diurétiques avec des AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La pression artérielle et la fonction rénale (incluant les électrolytes) devraient être surveillées de près dans cette situation, puisqu'une hausse substantielle de la pression artérielle peut subvenir à l'occasion.

Les prostaglandines jouent un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire. En inhibant leur synthèse, les AINS peuvent interférer avec le contrôle circulatoire. Ainsi, les AINS peuvent élever la tension artérielle chez les patients sous antihypertenseur. Deux méta-analyses<sup>77, 78</sup> ont observé cette relation par rapport à la classe des AINS en général, ainsi que pour certains AINS en particulier; toutefois, l'ibuprofène n'a pas influé de manière notable sur la tension artérielle dans aucune de ces deux méta-analyses. Cadrant avec cette absence d'effet, une étude menée par Davies et coll.<sup>79</sup> a démontré que l'ibuprofène administré à raison de 1600 mg/jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Une étude effectuée par Houston et coll.<sup>80</sup> n'a démontré aucun effet de l'ibuprofène (en traitement de trois semaines) sur l'efficacité de l'antihypertenseur vérapamil; toutefois, on ne sait pas si cette absence d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Dans un contexte de pression de perfusion rénale réduite, tant les prostaglandines que l'angiotensine II sont d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale<sup>81</sup>. La combinaison d'AINS (considérés en tant que classe) et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait donc théoriquement réduire la fonction rénale. Une étude a trouvé une réduction notable sur le plan

clinique de la fonction rénale chez quatre patients sur 17 traités à l'hydrochlorothiazide et au fosinopril ayant reçu 2400 mg d'ibuprofène par jour pendant un mois<sup>82</sup>. À l'opposée, Minuz<sup>83</sup> n'a observé aucun effet sur l'activité de l'antihypertenseur énalapril, sur la rénine plasmatique ou sur l'aldostérone suite à un traitement de deux jours à l'ibuprofène à raison de 1200 mg/jour.

Il apparaît clairement que la relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est pas bien définie. Avant de prescrire un médicament concomitant, on devrait donc en analyser les avantages et les soupeser par rapport aux risques potentiels. Si le médecin recommande l'ibuprofène pour une utilisation **à long terme**, la surveillance périodique de la tension artérielle pourrait se révéler utile. La surveillance de la tension artérielle n'est toutefois pas nécessaire dans un contexte d'utilisation **à court terme** à des fins **analgésiques**.

### **Anticoagulants dérivés de la coumarine**<sup>75, 76</sup>

De nombreuses études ont démontré que l'administration en parallèle d'AINS et d'anticoagulants accroissait le risque d'effets indésirables – ulcération, saignements – sur le tube digestif. Puisque les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS modifient la fonction plaquettaire, l'administration concomitante d'ibuprofène et de warfarine nécessite une étroite surveillance pour s'assurer qu'aucun changement de la posologie anticoagulante ne s'impose. Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène modifiait de façon notable le temps de prothrombine ou différents autres facteurs de coagulation chez des sujets traités aux anticoagulants dérivés de la coumarine. Néanmoins, le médecin usera de prudence dans l'administration d'ibuprofène à des patients sous anticoagulants.

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

On a démontré que l'ibuprofène augmentait la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue, combinée à une modification posologique du glucoside digitalique, peut se révéler nécessaire pendant et après un traitement concomitant à l'ibuprofène.

### **Diurétiques**

Des études cliniques, de même que des observations au hasard, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'activité natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Ce phénomène a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Dans un contexte d'administration concomitante d'ibuprofène, le patient doit être suivi de près quant aux signes d'insuffisance rénale, ainsi que pour s'assurer de l'efficacité du traitement diurétique.

### **Glucocorticoïdes**

Des études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables tels que les ulcères et le saignement, surtout chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

### **Antagonistes des récepteurs H2**

Dans des études menées auprès de volontaires, l'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine avec l'ibuprofène n'a eu aucun effet appréciable sur la concentration sérique d'ibuprofène.

### **Hypoglycémiant**

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

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

L'ibuprofène a entraîné une élévation de la concentration plasmatique de lithium et une réduction de sa clairance rénale dans une étude menée sur 11 volontaires normaux. La concentration minimale moyenne de lithium s'est accrue de 15 % et sa clairance rénale a été réduite de 19 % pendant la durée d'administration conjointe. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine rénale par l'ibuprofène. Par conséquent, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en parallèle, les sujets doivent être suivis de près quant aux signes de toxicité du lithium.

## **Méthotrexate<sup>85</sup>**

On a rapporté que l'ibuprofène, de même que d'autres AINS, inhibe compétitivement l'accumulation de méthotrexate dans des coupes du rein de lapin. Cela indiquerait un accroissement potentiel de la toxicité du méthotrexate. On usera donc de prudence dans l'administration de l'ibuprofène en parallèle avec le méthotrexate.

## **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)<sup>131,132</sup>**

Des études ont démontré une augmentation du risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux lorsque l'ibuprofène ou d'autres AINS sont pris en combinaison avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comparativement à l'usage unique de ces classes de médicaments (voir les Mises en garde et précautions – Gastro-intestinal).

## **Autres médicaments**

Bien que l'ibuprofène se lie abondamment aux protéines plasmatiques, il est rare qu'il interagisse avec d'autres médicaments aux propriétés similaires. On usera quand même de prudence dans l'administration concomitante d'autres médicaments ayant une forte affinité pour les sites de liaison protéique. Aucune interaction n'a été signalée relativement à l'utilisation d'ibuprofène en parallèle avec le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex. la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines.

## **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

## **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Aucun effet sur les essais de laboratoire n'a été établi.

## **Effets du médicament sur le style de vie**

Aucun paramètre de style de vie n'est suggéré relativement à l'utilisation d'ibuprofène.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Ne pas prendre le médicament pendant plus de trois jours pour la fièvre ou plus de cinq jours pour la douleur, sauf sur l'avis d'un médecin.

Les questions d'innocuité à considérer dans l'établissement de la posologie pour le patient individuel s'appliquent aux :

- Patients âgés de plus de 65 ans dont la santé est fragile ou affaiblie; chez ces patients, on considérera une dose de départ plus basse que celle habituellement recommandée (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Gériatrie*).

### Posologie recommandée et modification posologique

#### **Ibuprofène (Ibuprofène 200 mg)**

**Adultes et enfants de plus de 12 ans :** Prendre un comprimé (toutes les quatre heures) ou deux comprimés (toutes les six à huit heures) par la bouche, au besoin. Ne pas dépasser six comprimés par 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

#### **Ibuprofène extra-fort (Ibuprofène 400 mg)**

**Adultes et enfants de plus de 12 ans :** Prendre un comprimé par la bouche toutes les six à huit heures, au besoin. Ne pas dépasser trois comprimés par 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

### Dose oubliée

Si l'on oublie une dose, la prendre dès qu'on s'en rend compte. Si le temps est presque venu de prendre la prochaine dose, ne prendre que celle-ci, en négligeant la dose oubliée. Ne pas prendre deux doses en même temps.

### Administration

Voir *Posologie recommandée et modification posologique*.

## SURDOSAGE

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

Les effets toxiques d'un surdosage d'ibuprofène dépendent de la quantité de médicament ingéré et du temps écoulé depuis l'ingestion. La réponse peut varier d'une personne à l'autre : il est donc nécessaire d'évaluer chaque cas individuellement. Bien que peu courants, des cas d'intoxication grave, voire des décès ont été signalés en lien avec le surdosage d'ibuprofène. Les symptômes les plus fréquemment mentionnés du surdosage d'ibuprofène incluent douleur abdominale, nausée, vomissements, léthargie et somnolence. Céphalée, acouphènes, dépression du SNC et crise épileptique sont d'autres symptômes émanant du système nerveux central. L'acidose métabolique, le coma, l'insuffisance rénale aiguë et l'apnée (surtout chez les patients pédiatriques en très bas âges) sont rares. Enfin, des symptômes de toxicité cardiovasculaire (hypotension, bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire) ont également été rapportés.

### **Traitement du surdosage**

Dans les cas de surdosage aigu, il faut évacuer le contenu de l'estomac en faisant vomir le patient (chez le patient alerte seulement) ou procéder à un lavage gastrique. Le vomissement est plus efficace s'il est provoqué dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Du charbon activé peut aider à réduire l'absorption d'ibuprofène lorsqu'administré par voie orale moins de deux heures suivant l'ingestion. Certaines données montrent que l'administration répétée de charbon activé pourrait faire en sorte que cette substance se lie au médicament déjà passé dans la circulation<sup>112</sup>. Provoquer la diurèse peut également être utile. Le traitement du surdosage aigu consiste principalement en des soins de soutien. La prise en charge de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut être nécessaire.

Chez les **patients pédiatriques**, la quantité estimée d'ibuprofène ingéré en fonction du poids corporel peut être une indication utile à l'égard de la toxicité potentielle, bien que chaque cas doive être évalué individuellement. Toutefois, il est improbable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg puisse entraîner des effets toxiques. La prise en charge des patients pédiatriques ayant ingéré de 100 à 200 mg/kg prendra la forme de vomissements provoqués et d'une période d'observation minimum de quatre heures. Les patients pédiatriques ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène doivent être traités immédiatement par évacuation du contenu gastrique et être gardés en observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ayant ingéré plus de 400 mg/kg nécessitent une évaluation spécialisée immédiate, une observation attentive et des soins de soutien appropriés. Il est déconseillé de provoquer le vomissement dans les cas de surdosage excédant 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les **patients adultes**, la dose déclarée ne semble pas être un prédicteur des effets toxiques. On jugera de la nécessité d'une évaluation spécialisée et d'un suivi en fonction des circonstances entourant la surdose. Les patients adultes symptomatiques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive, d'une période d'observation et de soins de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **Exemples de surdosage d'ibuprofène**

Un homme de 41 ans souffrant de problèmes médicaux multiples, dont une déficience prolongée de la fonction rénale, a développé une insuffisance rénale aiguë presque mortelle après avoir ingéré une dose massive (36 g) d'ibuprofène<sup>1</sup>. Il a nécessité des traitements de dialyse pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, il est peu probable que les surdosages d'ibuprofène en deçà de 100 mg/kg provoquent des effets toxiques. Chez les adultes, la dose déclarée ne semble pas être un prédicteur des effets toxiques.

Grâce à l'administration d'électrolytes de remplacement et l'application d'autres mesures énergiques, un enfant de 21 mois s'est rétabli en cinq jours suite à l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène<sup>2</sup>. Un enfant de deux ans ayant ingéré environ 8 g d'ibuprofène et traité au charbon activé a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë; il s'est remis dans les 72 heures<sup>3</sup>. Un enfant de six ans a été plongé dans un état comateux après avoir ingéré 6 g

d'ibuprofène<sup>4</sup>. On lui a administré un lavage gastrique, du charbon, ainsi que différents soins de soutien. Il s'est remis dans les 24 heures.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'ibuprofène, comme tous les AINS, a un effet analgésique, antipyrétique et médiateur anti-inflammatoire<sup>1</sup>. Il existe des preuves solides étayant l'hypothèse selon laquelle le principal mode d'action de l'ibuprofène (comme pour les autres AINS) est lié à une réduction de la biosynthèse des prostaglandines<sup>2</sup>.

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras d'origine naturelle. Largement distribuées dans les tissus, elles jouent vraisemblablement un rôle commun dans les mécanismes de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Elles agiraient en sensibilisant les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation, comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) et les kinines. L'enzyme catalysant l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines se nomme cyclo-oxygénase. Il existe des données solides démontrant que le principal mécanisme derrière l'effet analgésique/antipyrétique des AINS consiste en une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines<sup>3</sup>. D'autres effets pharmacologiques, comme la stabilisation de la membrane des lysosomes et des cellules, ont été observés, mais on ne sait pas au juste dans quelle mesure ils intéressent l'action analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène.

Une étude récente a confirmé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène amène sensiblement plus vite une sensation de soulagement – mesurée selon la première vague perceptible, l'intensité du soulagement, le pourcentage de patients atteignant un soulagement complet –, tout en faisant preuve d'une efficacité analgésique globalement supérieure comparativement à 1000 mg d'acétaminophène, dans le traitement de la céphalée de tension épisodique<sup>22</sup>.

### **Pharmacodynamique**

**Absorption :** L'ibuprofène est absorbé rapidement et presque complètement. Le pic sérique est atteint entre une et deux heures chez l'adulte<sup>4</sup>. Chez les enfants fébriles âgés de 3 mois à < 12 ans, le pic est survenu après 1,60 et 1,54 heure pour des doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement<sup>5</sup>. Nahata<sup>6</sup> a trouvé des délais de 1,1 et de 1,2 heure respectivement pour les mêmes doses. Une étude semblable menée sur des enfants fébriles par Walson<sup>7</sup> et utilisant une suspension d'ibuprofène a trouvé des délais de 1,3 et 1,7 heure pour des doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement. Watson a également trouvé une concentration plasmatique moyenne à une heure de  $21,7 \pm 6,7$  et de  $28,4 \pm 15,2$  µg/ml pour des doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement. Dans cette étude, les aliments ont réduit le taux, mais non le degré d'absorption<sup>4</sup>.

**Distribution :** Le volume de distribution chez l'adulte après administration orale est de 0,1 à 0,2 litre/kg<sup>8</sup>. Chez les enfants fébriles, ce volume est de 0,18 et de 0,22 litre/kg pour des doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement<sup>5</sup>.

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est hautement lié au plasma humain entier et au site II de l'albumine purifiée<sup>8</sup>. Il ne se produit aucune accumulation plasmatique appréciable de l'ibuprofène et des métabolites avec des doses répétées<sup>4</sup>.

L'excrétion dans le lait maternel suivant la prise d'un comprimé d'ibuprofène 400 mg toutes les six heures à raison de cinq doses s'est révélée être inférieure au seuil de détection (c.-à-d. 1 µg/ml)<sup>17</sup>. Toutefois, une étude ultérieure utilisant une épreuve biologique plus sensible a démontré une excrétion rapide de l'ibuprofène dans le lait maternel – à une concentration de 13 ng/ml – 30 minutes suivant la prise orale de 400 mg d'ibuprofène. On a pu établir un rapport lait:plasma de 1:126, l'exposition d'un enfant nourri au lait maternel ayant été calculée à environ 0,0008 % de la dose maternelle<sup>18</sup>. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse la barrière placentaire.

**Métabolisme :** L'ibuprofène est un conglo­mé­rat racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) se convertit de manière importante en forme S(+) dans l'organisme humain, dans une proportion de 53 % à 65 % en moyenne<sup>9</sup>. On pense que l'ibuprofène S(+) est l'énantiomère le plus actif du point de vue pharmacologique. Deux métabolites importants, le 2,4-(2-carboxylpropyl)phénylpropionique et le 2,4-(2-hydroxy-2-méthyl)phénylpropionique, ont été détectés dans le plasma et dans l'urine<sup>10</sup>. Les métabolites 1-hydroxy-ibuprofène et 3-hydroxy-ibuprofène ont également été détectés dans l'urine, mais en très faibles concentrations<sup>11, 12</sup>. On a pu établir que le cytochrome P450 (CYP) 2C9 était le plus important catalyseur dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de l'ibuprofène R(-) et S(+)<sup>13</sup>. Approximativement 80 % de la dose absorbée est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de carboxy-métabolites et d'hydroxy-métabolites conjugués<sup>8</sup>. L'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes métabolisantes chez le rat<sup>10</sup>.

**Excrétion :** La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène chez l'adulte est de 1,5 à 2,0 heures<sup>14</sup>. Chez les enfants fébriles, elle s'établit entre 1,65 et 1,48 heure pour des doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement<sup>5</sup>. La molécule mère et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine; la bile et les fèces étant des voies d'élimination relativement mineures. La quantité totale récupérée dans l'urine s'établit entre 70 et 90 % de la dose administrée, dans les 24 heures<sup>8</sup>.

Aucune donnée ne permet de croire qu'il existe des différences en ce qui touche le métabolisme et l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une évaluation pharmacocinétique menée chez des sujets gériatriques (de 65 à 78 ans) comparativement à de jeunes adultes (de 22 à 35 ans) n'a trouvé aucune différence appréciable sur le plan clinique entre les profils cinétiques de l'ibuprofène de ces groupes d'âge<sup>15</sup>. Qui plus est, l'évaluation n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux populations pour ce qui est des schémas d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée chez les enfants. On a ainsi démontré que ceux-ci métabolisaient le médicament de manière semblable à l'adulte. Walson rapporte qu'avec l'administration d'ibuprofène à raison de 10 mg/kg chez des enfants de moins de 12 ans, le pic plasmatique se produit après 1,5 heure pour ensuite décliner, la demi-vie plasmatique s'établissant à 1,8 heure<sup>16</sup>. On voit donc que l'ibuprofène semble présenter un profil pharmacocinétique semblable chez tous les groupes d'âge étudiés.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés Ibuprofène 200 mg et Ibuprofène extra-fort 400 mg doivent être conservés dans des contenants hermétiques, à température ambiante (de 15 à 30 °C).

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

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

### Ibuprofène

Chaque comprimé, pelliculé et de couleur brune, contient 200 mg d'ibuprofène. Les comprimés sont marqués « C2 » en relief d'un côté et sans motif de l'autre.

Les comprimés d'Ibuprofène 200 mg sont conditionnés dans un récipient de polyéthylène haute densité (HDPE) en format de 24, 30, 50, 60, 100, 116, 120, 150, 200, 250 et 500 unités.

*Ingrédients non médicamenteux* : cellulose microcristalline, citrate de sodium, copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose, oxyde de fer rouge synthétique, polyéthylène glycol, polysorbate, stéarate de magnésium, triacétine.

### Ibuprofène extra-fort

Chaque comprimé, pelliculé et de couleur blanche, contient 400 mg d'ibuprofène. Les comprimés sont marqués « C101 » en relief d'un côté et « 400 » de l'autre.

Les comprimés d'Ibuprofène 400 mg sont conditionnés dans un récipient de polyéthylène haute densité (HDPE) en format de 16, 20, 32, 40, 72, 84 et 144 unités.

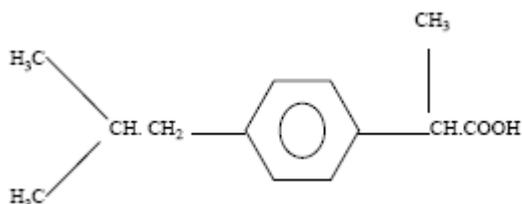
*Ingrédients non médicamenteux* : cellulose microcristalline, copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose monohydraté, polysorbate, stéarate de magnésium, triacétine.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Ibuprofène
Nom chimique :	acide 2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque
Autres noms :	acide p-isobutylhydratropique acide 2-(4-isobutylphényl)propionique
Formule et masse moléculaires :	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> ; 206,28 daltons
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Poudre ou cristaux de couleur blanche ou presque blanche, d'odeur caractéristique.
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau (<1.0 mg/mL),; soluble dans l'alcool selon un rapport de 1:1,5; dans le chloroforme selon un rapport de 1:1; dans l'éther selon un rapport de 1:2 et dans l'acétone selon un rapport de 1:1,5. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes et de carbonates alcalins.
pKa et pH :	pH : 4,5 – 6,0 dans une solution de 1:20. pKa : 4.43
Point de fusion :	75 – 77 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité a été menée pour établir la biodisponibilité relative d'un comprimé d'Ibuprofène extra-fort 400 mg (de Vita Health Products Inc., Manitoba, Canada) comparativement à un caplet d'Advil<sup>MD</sup> Extra Fort 400 mg (de Wyeth Consumer Healthcare, Ontario, Canada) chez 13 volontaires sains non-fumeurs des deux sexes. Méthodologie : étude à insu, fondée sur une dose unique, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, croisée et randomisée avec inversion de traitement. L'étude prévoyait une interruption de traitement de sept jours entre les doses, celles-ci étant administrées à jeun. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

#### Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

<b>Ibuprofène (1 x 400 mg) De données mesurées  Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>
---

Paramètre	Test* Ibuprofène	Référence† Advil <sup>MD</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
SSC <sub>T</sub> (µg.h/ml)	137,098 140,47 (21,09 %)	142,581 146,05 (25,13 %)	96,2	91,43 – 101,12
SSC <sub>I</sub> (µg.h/ml)	140,105 143,84 (22,46 %)	145,632 149,41 (26,32 %)	96,2	91,57 – 101,07
C <sub>max</sub> (µg/ml)	36,887 37,53 (17,88 %)	42,029 42,85 (20,99 %)	87,8	79,51 – 96,88
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,54 (62,7 %)	1,77 (61,0 %)		
T <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	2,08 (19,1 %)	2,10 (17,1 %)		

\*Comprimés Ibuprofène extra-fort 400 mg (Vita Health Products Inc., Manitoba, Canada)

† Caplets Advil<sup>MD</sup> Extra Fort (Wyeth Consumers Healthcare, Ontario, Canada)

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement

## **Littérature publiée**

Les études publiées ont démontré l'efficacité de l'ibuprofène à des doses de 200 mg et de 400 mg dans le traitement de la douleur légère à modérée, notamment les maux de gorge<sup>113</sup>, la céphalée<sup>114, 115</sup> et les douleurs musculaires<sup>116</sup> chez l'adulte. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes à des doses de 200 et de 400 mg<sup>117-119</sup>.

La littérature médicale à l'échelle mondiale a démontré l'efficacité des doses de 200 à 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère à modérée dans une large gamme de modèles de douleur. Dans les études employant des comprimés d'ibuprofène 400 mg pour soulager la douleur causée par les inclusions dentaires, le temps médian pour obtenir un soulagement perceptible confirmé de la douleur variait entre 24 et 48 minutes après la prise du médicament et le temps médian écoulé avant l'utilisation d'un médicament de secours allait de 5,7 à 10,1 heures.<sup>26-27, 122-129</sup>

## **Résultats d'étude**

### ***Douleur dentaire***

Une étude randomisée à double insu a démontré que l'ibuprofène 400 mg soulageait nettement mieux la douleur dentaire – suite à l'extraction de troisièmes molaires impactées – que l'acétaminophène et le placebo<sup>23</sup>. Plusieurs autres études dentaires comparatives ont décrit des résultats semblables<sup>24-30</sup>.

De multiples études publiées ont démontré l'efficacité de l'ibuprofène 400 mg comparativement à un placebo, à différents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et à d'autres AINS dans le traitement des patients souffrant de douleurs modérées à graves suite à l'extraction de deux dents ou plus (troisièmes molaires)<sup>26-27, 122-129</sup>.

Pour évaluer le soulagement de la douleur, ces études utilisaient comme principaux critères le soulagement total de la douleur pendant huit heures (TOTPAR8)<sup>122-124, 127, 128</sup>, la différence d'intensité de la douleur (PID)<sup>26, 125</sup> et la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur (SPID)<sup>27, 126-127, 129</sup>. La durée de l'effet reposait sur le délai médian ou moyen (en heures) écoulé jusqu'à l'utilisation d'un médicament de secours. L'évaluation globale du soulagement de la douleur à huit heures a également été employée; on demandait alors aux sujets de décrire leur niveau de soulagement après huit heures.

La durée de l'effet s'établissait à huit heures (plage de six à dix heures).

Dans quatre études semblables (randomisées, à dose unique, contrôlées par placebo et comparatif actif et portant sur des groupes parallèles), l'efficacité analgésique de l'ibuprofène 400 mg a été comparée à un placebo et à différents inhibiteurs de la COX-2 à différentes doses<sup>122-124, 128</sup> dans le traitement de la douleur dentaire postopératoire. Ces études ont établi que l'ibuprofène 400 mg avait une durée d'effet médiane (en heures) de 8,9; 10,0; 10,1 et 6,1 respectivement, la durée d'effet médiane du placebo s'établissant à 1,5; 1,6; 2,1 et 2,4 respectivement. Dans les quatre études, la mesure du soulagement de la douleur (TOTPAR8) a révélé, de manière statistiquement significative, une efficacité nettement supérieure de l'ibuprofène 400 mg comparativement au placebo ( $p < 0,001$ ). Dans trois études, l'évaluation globale du soulagement de la douleur à huit heures a été effectuée auprès des patients et 73 %, 74 % et 78 % de ceux ayant pris de l'ibuprofène

400 mg ont fait état d'un bon, très bon ou excellent soulagement de la douleur après huit heures, comparativement à 19 %, 7 % et 19 % de ceux ayant pris le placebo. Le délai médian d'apparition du soulagement (en minutes) se démarque lui aussi du placebo (> 240 minutes) de manière statistiquement significative, ce délai s'établissant à 24, 30 et 30 minutes respectivement pour les patients traités à l'ibuprofène 400 mg<sup>122-124</sup>.

Dans le cadre d'une autre étude (randomisée, à double insu, à dose unique, contrôlée par placebo et comparatif actif et portant sur des groupes parallèles), l'efficacité analgésique du lumiracoxib 100 mg (n=51) et 400 mg (n=50) a été comparée à celle de l'ibuprofène 400 mg (n=51) et à un placebo (n=50). Cette étude utilisait le PID comme principal critère et l'apparition de l'analgésie et la durée de l'effet comme mesures secondaires. Les résultats ont démontré que les scores de PID pour l'ibuprofène 400 mg étaient statistiquement supérieurs au placebo à tous les points dans le temps, de une à 12 heures<sup>125</sup>. Le délai médian d'apparition du soulagement était de 12 heures ou plus pour le placebo et de 41,5 minutes pour l'ibuprofène, ce qui représente un écart statistiquement significatif par rapport au placebo. La durée de l'effet était de ~2 heures pour le placebo et de ~8 heures pour l'ibuprofène ( $p < 0,001$  comparativement au placebo)<sup>125</sup>.

Plusieurs autres études (randomisées, à double insu, à dose unique, contrôlées par placebo et comparatif actif et portant sur des groupes parallèles) ont comparé l'efficacité analgésique de l'ibuprofène 400 mg comparativement à un placebo et à différents AINS. Ces études rapportaient une durée de l'effet analgésique – telle que mesurée par la durée médiane jusqu'à l'utilisation d'un médicament de secours – de 8,5; 5,7; 6,3; 6 et 5,8 heures chez les patients ayant pris de l'ibuprofène 400 mg, la durée de l'effet analgésique chez les patients ayant pris le placebo s'établissant à 4,5; 2,8; 2,7; 1,1 et 1,4, respectivement. Ces études utilisaient comme mesures du soulagement de la douleur le PID, le SPID ou le PRID (différence d'intensité d'efficacité antalgique). Tous les résultats ont démontré que les groupes ayant pris l'ibuprofène 400 mg se démarquaient de manière statistiquement significative après huit heures comparativement au placebo ( $p < 0,05$ )<sup>26-27, 126-127, 129</sup>.

### ***Douleurs musculaires***

Une étude randomisée à double insu a démontré que l'ibuprofène 400 mg toutes les quatre heures, pour un total de trois doses, soulageait les courbatures liées à l'exercice nettement mieux que l'acétaminophène 1 000 mg et le placebo pris aux quatre heures<sup>31</sup>.

### ***Céphalée***

Une étude randomisée à double insu a démontré que l'ibuprofène 400 mg soulageait la céphalée nettement mieux que l'acétaminophène à 1000 mg et le placebo<sup>20</sup>. Une autre étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo a démontré que l'ibuprofène 400 mg commençait à exercer un effet analgésique marqué chez les patients souffrant de céphalée dans les 30 minutes suivant la prise du médicament<sup>21</sup>. Une troisième étude randomisée à double insu a confirmé que l'ibuprofène 400 mg conférait un soulagement nettement plus rapide – tel que mesuré par la première vague de soulagement perceptible, le pourcentage de patients atteignant un soulagement complet et l'efficacité analgésique globale – comparativement à l'acétaminophène 1000 mg pour le soulagement de la céphalée de tension épisodique<sup>22</sup>.

### ***Dysménorrhée***

Plusieurs études ont démontré un effet marqué de l'ibuprofène, comparativement au placebo

ou à d'autres analgésiques actifs, sur les douleurs utérines et les crampes<sup>32-37</sup>.

### ***Fièvre***

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez l'adulte fébrile<sup>38-40</sup>.

### ***Douleurs ostéoarthritiques***

Des études cliniques contrôlées effectuées chez des sujets adultes ont clairement démontré l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène à des doses de 1200 mg ou moins par jour pour le soulagement des douleurs ostéoarthritiques<sup>120-121</sup>. Ces études corroborent une indication pour le soulagement de la douleur inflammatoire en lien avec :

- l'arthrite,
- le surmenage musculaire résultant d'une activité physique ou athlétique (ex. : entorses et foulures).

### ***Maux de gorge***

Une étude randomisée à double insu a démontré que l'ibuprofène 400 mg soulageait nettement mieux les maux de gorge que le placebo et l'acétaminophène<sup>19</sup>.

L'ibuprofène a également été étudié dans d'autres modèles de la douleur, notamment la migraine<sup>113-119</sup>, les résultats démontrant une efficacité analgésique aussi bonne.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

Suite à l'administration orale chez le rat de doses uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C, le pic plasmatique s'est produit au moment du premier examen ou avant, soit 20 minutes dans le groupe à 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe à 150 mg/kg. Les pics de concentration se sont produits dans les 45 minutes suivant l'administration dans presque tous les tissus examinés. La concentration plasmatique et tissulaire a ensuite diminué pour atteindre un niveau 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>.

Des doses similaires ont été administrées à des chiens sur des périodes allant jusqu'à six mois. Les données n'ont révélé aucune accumulation du médicament ou de ses métabolites<sup>105</sup>.

### **Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez l'animal**

Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme en fait foi l'absence de dépôts plaquettaires dans la greffe suite à une intervention de pontage aortocoronarien pratiquée chez le chien<sup>106</sup>. L'action protectrice du médicament à l'égard d'un embolisme pulmonaire mortel chez des lapins après injection intraveineuse d'acide arachidonique pourrait aussi être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire<sup>107, 108</sup>. Différentes prostaglandines, de même que la thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), sont d'importants facteurs dans l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclo-oxygénase réduit la synthèse et la libération de la TXA<sub>2</sub> et diminue par conséquent l'agrégation plaquettaire<sup>109</sup>. L'ibuprofène pourrait également réduire la fluidité des membranes plaquettaires, diminuant ainsi leur agrégation<sup>110</sup>, mais on ne sait pas dans quelle mesure

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 de l'urine des patients traités pendant un mois avec le médicament. Ces métabolites ont été définis comme étant le 2,4-(2-hydroxy-2-méthyl)phénylpropionique (métabolite A) et le 2,4-(2-carboxylpropyl)phénylpropionique (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrétée dans l'urine des patients sous la forme du métabolite B, 1/10 sous la forme d'ibuprofène inchangé et 1/10 sous la forme du métabolite A. Le reste de la dose n'a pu être détecté sous une forme définie dans l'urine<sup>105</sup>.

### **Effet de l'ibuprofène sur le temps d'agrégation des plaquettes, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires sains**

Des études portant sur l'agrégation des plaquettes ont été effectuées à l'aide de la méthode de Sekhar. L'agrégation plaquettaire a chuté de manière notable suite à l'administration de 1800 mg/jour d'ibuprofène sur une période de 28 jours.

On a également trouvé que l'ibuprofène influence l'agrégation induite par l'ADP à un degré moindre que l'agrégation induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par la recalcification du plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine) n'a pas été influencée par le traitement à l'ibuprofène. De manière semblable, l'ibuprofène n'a pas modifié le temps de coagulation du sang entier dans un contexte de recalcification, ni le temps de prothrombine. Le temps de saignement mesuré deux heures après l'administration d'ibuprofène a augmenté de manière notable en fonction de la dose.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire dans un contexte d'administration concomitante. Une étude a montré que si l'on administre une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans les huit heures avant ou 30 minutes après la prise d'AAS à libération immédiate, on observe une réduction de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limitations de ces données et les incertitudes quant à l'extrapolation de données *ex vivo* à un contexte clinique ne permettent pas de tirer de conclusions fermes par rapport à l'utilisation régulière d'ibuprofène. Pour ce qui est de l'utilisation occasionnelle du médicament, on considère comme étant improbable tout effet pertinent sur le plan clinique.

### **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

### **TOXICOLOGIE**

#### **Études sur la toxicité de doses uniques**

Des études sur la toxicité de doses uniques ont été menées sur des souris, des rats et des chiens<sup>105</sup>.

Les valeurs de la DL<sub>50</sub> pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids vif, s'établissent comme suit :

Souris :	Voie orale	800 mg/kg
	Voie intrapéritonéale	320 mg/kg

Rat :	Voie orale	1600 mg/kg
	Voie sous-cutanée	1300 mg/kg

Chez les souris, les signes aigus d'empoisonnement ont pris la forme d'une prostration. Chez les rats, prostration, perte du réflexe de redressement et respiration laborieuse se sont manifestées. La mort est survenue dans les trois jours par perforation ulcéreuse gastrique chez les souris, et ulcération intestinale chez les rats, indépendamment de la voie d'administration.

Suite à l'administration de doses d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus chez des chiens, on a observé des vomissements, une albuminurie transitoire, des saignements fécaux et une érosion de l'antrum pylorique et du pyllore. Aucun effet néfaste n'a été observé à des doses de 20 ou de 50 mg/kg.

### **Études à doses multiples**

La dose sans effet a été établie sur des rats, répartis en groupes de 10 mâles et de 10 femelles, chez qui on a administré oralement pendant 26 semaines de l'ibuprofène en doses de 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg dans de l'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Le groupe témoin était constitué de 20 mâles et de 20 femelles qui n'ont reçu que de l'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Les rats ont été pesés trois fois par jour et l'on a prélevé des échantillons de sang dans la dernière semaine d'administration. Les rats ont été sacrifiés le jour suivant la dernière dose et leurs organes internes ont été examinés.

Les rats ayant absorbé de l'ibuprofène pendant 26 semaines ont manifesté une croissance normale, sauf pour les mâles ayant reçu une dose de 180 mg/kg/jour, qui ont gagné nettement moins de poids que les animaux du groupe témoin. Un rat mâle ayant reçu 180 mg/kg/jour est mort de lésions intestinales, selon toute vraisemblance en raison du traitement. Tant les mâles que les femelles traités à 180 mg/kg/jour étaient anémiques, mais ni la leucocytémie ni l'activité de la transaminase glutamique-pyruvique plasmatique n'étaient particulièrement affectées. Le poids relatif des organes par rapport au poids vif des mâles ayant reçu 180 mg/kg/jour était généralement plus élevé que la normale. Pour certains organes, cet état de fait était attribuable à un poids vif inférieur à celui des animaux du groupe témoin. L'observation des organes a révélé une hypertrophie du foie, des reins et de la rate. Les mêmes organes étaient hypertrophiés chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, même si leur poids vif était semblable à celui des animaux du groupe témoin. De plus, le poids combiné des vésicules séminales et de la prostate était inférieur à la normale, le poids utérin étant accru. Le poids de la thyroïde des mâles ayant reçu 180, 60 et 20 mg/kg/jour était légèrement plus élevé (le même pour les trois doses); toutefois, on n'a pas observé d'augmentation semblable chez les femelles. Aucun changement histologique d'importance n'a été détecté dans les tissus des rats, sauf pour ce qui est de la présence d'ulcères intestinaux chez un mâle et trois femelles ayant reçu chacun 180 mg/kg/jour.

L'expérience ci-dessus a ensuite été adaptée pour établir si les effets du traitement à l'ibuprofène sur les rats étaient réversibles après l'arrêt des doses<sup>105</sup>. On a donc administré 180, 60 ou 20 mg/kg/jour d'ibuprofène aux animaux pendant 13 semaines au lieu de 26. La moitié des rats dans chaque groupe a ensuite été sacrifiée, tandis que les animaux restants ont été gardés en vie, sans recevoir aucune dose, pendant trois semaines supplémentaires, pour ensuite être sacrifiés à leur tour. Des examens hématologiques ont été effectués après quatre, huit et douze semaines de traitement.

Les résultats obtenus durant la phase d'administration de cette expérience de 13 semaines ont reflété ceux de l'expérience antérieure, où les animaux recevaient la substance pendant 26 semaines. Les mâles ayant pris 180 mg/kg/jour manifestaient une hypertrophie des reins, de la rate et des testicules, tandis que les organes de ceux ayant reçu des doses inférieures étaient de poids normal. Les femelles des trois groupes de dosage manifestaient une hypertrophie des reins, variant en fonction de la dose. Une hypertrophie du foie et des ovaires a été observée chez les femelles recevant 180 mg/kg/jour; la rate et les ovaires étaient plus gros chez celles ayant reçu 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés ne montrait d'anomalies histologiques. Trois semaines après l'arrêt du traitement, le poids relatif des organes par rapport au poids corporel était complètement ou presque complètement revenu à la normale. Les rats recevant 180 mg/kg/jour sont devenus anémiques à partir de la quatrième semaine de traitement et, après examen suivant la dose finale, ont manifesté des lésions intestinales. Ces effets n'étaient pas observables aux doses inférieures, confirmant ainsi les résultats de la première expérience. Puisque le dosage le plus élevé – 180 mg/kg/jour – n'était que modérément toxique, un groupe additionnel de rats a reçu une dose de 540 mg/kg/jour<sup>105</sup>. Tous ces rats sont morts ou ont été abattus *in extremis* après quatre jours d'administration. Tous présentaient une ulcération intestinale avec péritonite, avec une légère dilatation des tubules rénaux chez certains.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats prend la forme de dommages intestinaux. L'ibuprofène modifie le poids relatif au poids vif de certains organes comme le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique ne survienne, l'effet étant réversible. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait être le reflet d'une activité accrue en lien avec le métabolisme et l'excrétion du composé, tandis que l'étendue de l'effet sur d'autres organes est inconnue. Administré à des doses létales, l'ibuprofène entraîne des lésions rénales mineures en plus de dommages intestinaux.

### **Potentiel cancérigène**

On a administré 180 mg/kg/jour d'ibuprofène à 30 rats mâles et à 30 femelles pendant 55 semaines, puis 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes. L'ulcération intestinale a été le seul effet pathologique spécifique ayant pu être observé. Aucun signe d'induction de tumeurs n'a été détecté. On en conclut donc que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez le rat<sup>111</sup>.

### **Étude tératologique chez le lapin**

Des lapines blanches de la Nouvelle-Zélande ont reçu 0; 7,5; 20 et 60 mg/kg/jour d'ibuprofène à partir du 1<sup>er</sup> jour de gestation jusqu'au 29<sup>e</sup> jour. Ni le poids foetal moyen ni le nombre de petits n'ont été affectés aux doses inférieures. Des malformations congénitales sont apparues dans les groupes traités et non traités, sans schéma reconnaissable, à l'exception d'une portée de quatre avec cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsque administré à des doses toxiques chez le lapin<sup>105</sup>.

### **Étude tératologique chez le rat**

Des rates albinos venant de s'accoupler ont reçu des doses d'ibuprofène à des doses de 0; 7,5; 20; 60 et 180 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> jour de gestation jusqu'au 20<sup>e</sup> jour. L'ibuprofène n'a démontré aucun effet embryotoxique ou tératogène, même lorsqu'administré à des doses ulcérogènes<sup>105</sup>.

### **Pénétration fœtale de l'ibuprofène chez le lapin et le rat**

Des lapines et des rates gravides en fin de gestation ont reçu respectivement des doses orales uniques de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au  $^{14}\text{C}$ . Les lapines ont été sacrifiées trois heures après le dosage et les rates, 1,5 heure après. Le sang maternel et fœtal a alors été prélevé. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées tant chez la mère que chez le fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites ont traversé aisément la barrière placentaire pour passer dans la circulation fœtale<sup>105</sup>.

## RÉFÉRENCES

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

15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
16. Walson PD: Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract* 1990; 70: 19-21.
17. Albert KS, Gernaat RN: Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 40-46.
18. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
23. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P: Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 1026-1030.
24. Cooper SA: The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7(8): 578-597.
25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT: Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen-codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 94S-105S.
26. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT: Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 64-70.
27. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff CM, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK: Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 343-352.
28. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C: Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 318-322.
29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 357-263.

30. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H: The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994; 106: 88-95.
31. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
32. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978; 20(5): 246-252.
33. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.
34. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3): 327-334.
35. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, et al: Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4): 456-460.
36. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.
37. Morrison JC, Long FW, Forman EK, et al: Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8): 999-1002.
38. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
39. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J: Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35: 141A.
42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV: effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969-973.

44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992; 146: 626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS: Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27: 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA: A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K: A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70: 22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O: Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994; 49: 424-427.

58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G: Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA: Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
64. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR: Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991; 29: 124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G: A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10: 387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, 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 nonprescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and 3epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
93. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
95. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986; 2: 292.
96. Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K: Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil. spontaneous adverse experience reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998; 7: S101.

97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
99. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN: The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988; 7: 319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE: A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE: A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.
107. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
108. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.

111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970; 9-14.
112. USP I: 2002: p426-427.
113. 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 Therap* 1999; 21 (10): 1653-63
123. Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B. A comparison of rofecoxib

celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group single dose study using the dental impaction pain model. *Clin Therap* 2002; 24(10): 1549-60

124. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, Agrawal NGB, Mazenko RS, Fricke Jr. JR. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double blind, placebo and active comparator controlled dose ranging study. *Clin Therap* 2004; 26(5): 667-79
125. Zelenakas K, Fricke Jr. JR, Jayawardene S, Kellstein D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 2004; 58(3): 251-6
126. Forbes JA, Barkaszi BA, Ragland RN, Hankle JJ. Analgesic effect of fendosal, ibuprofen and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 385-391.
127. Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Research* 1993; 54(6): 619-27
128. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomised, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21(6): 943-53
129. Whitehall-Robins Healthcare Study A1-95-01: A double blind, placebo controlled, parallel study of ibuprofen 600 mg and ibuprofen 400 mg in the treatment of dental pain
130. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis. *BMJ*. 2011; 342:c7086.
131. Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M., Klaukka T., Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal event with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: A case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007 Apr;63(4):403-8
132. Andres Pinto, DMD, MPH; John T. Farrar, MD, PhD; Elliot V. Hersh, DMD, MS, PhD Prescribing NSAIDs to Patients on SSRIs: Possible Adverse Drug Interaction of Importance to Dental Practitioners. *Compend Contin Educ Dent*, 2009 Apr;30(3):142-51.
133. Advil® Adults Product Monograph, Pfizer Consumer Healthcare, a division of Pfizer Canada Inc., control number 203345, dated May 1, 2017: 1-53.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Ibuprofène Comprimés USP d'ibuprofène 200 mg

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### À quoi sert ce médicament :

Soulagement rapide et efficace des douleurs musculaires et articulaires; des douleurs corporelles; du mal de dos; des entorses et des foulures; des douleurs inflammatoires en lien avec l'arthrite, la fatigue/le surmenage musculaire (ex. : entorses et foulures); des maux de tête, dont la céphalée de tension et la douleur migraineuse; des maux de dents; des douleurs menstruelles; des malaises dus au rhume et à la grippe; ainsi que pour la réduction de la fièvre.

##### Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène réduit la douleur et la fièvre.

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

Ne prenez pas Ibuprofène si :

- vous souffrez d'un ulcère à l'estomac évolutif ou récurrent, de saignements gastro-intestinaux, ou de maladie inflammatoire active de l'intestin (p. ex. : maladie de Crohn, colite),
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre AINS, y compris tout autre produit à base d'ibuprofène;
- vous êtes allergique ou hypersensible à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres AINS ou à tout ingrédient d'Ibuprofène (consultez la liste des ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section Composition);
- vous souffrez de polypes nasaux (excroissances à l'intérieur du nez) ou de manifestations allergiques telles que l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique grave et soudaine pouvant causer la mort), l'urticaire, la rhinite (un nez bouché ou qui coule peut être un signe d'allergie), une éruption cutanée ou tout autre symptôme allergique;
- vous souffrez de déshydratation (perte hydrique importante) en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une hydratation insuffisante;
- on vous a diagnostiqué une tension artérielle élevée ou une maladie coronarienne grave;
- vous souffrez d'une maladie grave affectant le foie ou les reins;

- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes enceinte ou allaitez.

Ibuprofène ne devrait PAS être utilisé par des patients de moins de 12 ans puisque la sécurité et l'efficacité n'ont PAS été établies.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Ibuprofène

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Cellulose microcristalline, citrate de sodium, copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose, oxyde de fer rouge synthétique, polyéthylène glycol, polysorbate, stéarate de magnésium, triacétine.

##### Les formes posologiques sont :

Chaque comprimé contient 200 mg d'ibuprofène.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Les personnes sujettes aux irritations du tube digestif – notamment celles ayant des antécédents d'ulcère à l'estomac – doivent utiliser ce produit avec prudence.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Ibuprofène si :

- vous souffrez ou avez souffert d'un ulcère à l'estomac, de diabète, de tension artérielle élevée, d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ou d'une maladie thyroïdienne, d'asthme, d'une maladie du foie ou des reins, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave; si vous êtes soigné par un médecin pour toute affection grave; si vous êtes enceinte ou allaitez; ou si vous prenez tout autre médicament, y compris ceux en vente libre.

Les personnes âgées doivent utiliser ce médicament avec prudence.

L'utilisation continue prolongée peut accroître les risques de cardiopathie ou d'accident vasculaire cérébral.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

##### **N'utilisez pas ce produit si vous prenez :**

- de l'AAS à faible dose quotidienne (de 81 à 325 mg) sans consulter d'abord votre médecin ou pharmacien. L'ibuprofène peut contrecarrer les effets préventifs de l'AAS.
- de l'AAS ou tout autre médicament anti-inflammatoire.

Consultez votre médecin ou pharmacien si vous prenez d'autres

médicaments (sur ordonnance ou non) tels que l'un des produits suivants (liste NON exhaustive): acétaminophène, anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), digoxine, antidiabétiques oraux et insuline, diurétiques, méthotrexate, lithium, médicaments se liant aux protéines dont la probénécide, la thyroxine, les antibiotiques, la cyclosporine, la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, tout autre AINS ou médicaments contre l'hypertension artérielle. Mentionnez à votre médecin ou pharmacien quels médicaments sur ordonnance vous prenez ou prévoyez de prendre.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 comprimé (toutes les 4 heures) ou 2 comprimés (toutes les 6 à 8 heures) au besoin. Ne pas dépasser 6 comprimés en 24 heures, sauf sur indication du médecin. Ne pas prendre au-delà de 3 jours pour le soulagement de la fièvre ou de 5 jours pour le soulagement de la douleur.

#### Surdose :

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

#### Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. Si le temps est presque venu de prendre la prochaine dose, ne prenez que celle-ci, en négligeant la dose oubliée. Ne pas prendre deux doses en même temps.

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

En cas de douleurs abdominales, de brûlures d'estomac, de nausée ou vomissements, de ballonnements, de diarrhée ou de constipation, de sifflement ou de bourdonnement dans les oreilles, de nervosité, d'insomnie, d'étourdissements ou de tout changement dans la vision, de démangeaisons, de rétention d'eau, d'essoufflement, de respiration sifflante, de trouble respiratoire ou de serrement à la poitrine, d'urticaire, d'enflure ou de démangeaisons, d'éruption/rougeurs cutanées ou d'ampoules, de sang dans les vomissures ou dans les selles, ou en présence de selles noires, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau dû à un trouble du foie), ou advenant tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé apparaissant après la prise d'Ibuprofène, cessez immédiatement le traitement et consultez un médecin.

On peut minimiser les effets secondaires en ne prenant que la dose la plus faible, sur la période la plus courte.

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

### Déclaration des effets indésirables

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada de l'une des façons suivantes :**

- En visitant la page web du Programme Canada Vigilance (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur les façons de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En appelant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

**REMARQUE :** Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce produit à la température ambiante (entre 15 et 30°C).

Gardez hors de la portée des enfants. Cet emballage contient assez de médicament pour causer des torts sérieux à un enfant.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Regulatory Affairs Department  
Vita Health Products Inc.  
150, avenue Beghin  
Winnipeg (Manitoba)  
R2J 3W2  
1-800-665-8820

Vita Health Products Inc. a rédigé ce dépliant.  
Dernière révision : 4 mai 2018

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Ibuprofène extra fort Comprimés USP d'ibuprofène 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 d'Ibuprofène extra fort 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 d'Ibuprofène extra fort. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### À quoi sert ce médicament :

Soulagement rapide et efficace des douleurs musculaires et articulaires; des douleurs corporelles; du mal de dos; des entorses et des foulures; des douleurs inflammatoires en lien avec l'arthrite, la fatigue/le surmenage musculaire (ex. : entorses et foulures); des maux de tête, dont la céphalée de tension et la douleur migraineuse; des maux de dents; des douleurs menstruelles; des malaises dus au rhume et à la grippe; ainsi que pour la réduction de la fièvre. Les essais cliniques ont démontré un soulagement de longue durée de la douleur, pouvant aller jusqu'à 8 heures.

##### Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène réduit la douleur et la fièvre.

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

Ne prenez pas Ibuprofène extra fort si :

- vous souffrez d'un ulcère à l'estomac évolutif ou récurrent, de saignements gastro-intestinaux (GI), ou d'une maladie inflammatoire active de l'intestin (p. ex. : maladie de Crohn ou colite),
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre AINS, y compris tout autre produit à base d'ibuprofène,
- vous êtes allergique ou hypersensible à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres AINS ou à tout ingrédient d'Ibuprofène extra fort (consultez la liste des ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section Composition),
- vous souffrez de polypes nasaux (excroissances à l'intérieur du nez) ou de manifestations allergiques telles que l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique grave et soudaine pouvant causer la mort), l'urticaire, la rhinite (un nez bouché ou qui coule peut être un signe d'allergie), une éruption cutanée ou tout autre symptôme allergique,
- vous souffrez de déshydratation (perte hydrique importante) en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une hydratation insuffisante,
- on vous a diagnostiqué une tension artérielle élevée ou

- une maladie coronarienne grave;
- vous souffrez d'une maladie grave affectant le foie ou les reins,
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé,
- vous êtes enceinte ou allaitez.

Ibuprofène extra fort ne devrait PAS être utilisé par des patients de moins de 12 ans puisque la sécurité et l'efficacité n'ont PAS été établies.

##### L'ingrédient médicinal est :

Ibuprofène

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Cellulose microcristalline, copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, polysorbate, stéarate de magnésium, triacétine.

##### Les formes posologiques sont :

Chaque comprimé contient 400 mg d'ibuprofène.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Les personnes sujettes aux irritations du tube digestif – notamment celles ayant des antécédents d'ulcère à l'estomac – doivent utiliser ce produit avec prudence.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Ibuprofène extra fort si :

- vous souffrez ou avez souffert d'un ulcère à l'estomac, de diabète, de tension artérielle élevée, d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie, ou d'une maladie thyroïdienne, d'asthme, d'une maladie du foie ou des reins, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave; si vous êtes soigné par un médecin pour toute affection grave; si vous êtes enceinte ou allaitez; ou si vous prenez tout autre médicament, y compris ceux en vente libre.

Les personnes âgées doivent utiliser ce médicament avec prudence.

L'utilisation continue prolongée peut accroître les risques de cardiopathie ou d'accident vasculaire cérébral.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

##### **N'utilisez pas ce produit si vous prenez :**

- de l'AAS à faible dose quotidienne (de 81 à 325 mg) sans consulter d'abord un médecin ou un pharmacien. L'ibuprofène peut contrecarrer les effets préventifs de l'AAS.
- de l'AAS ou tout autre médicament anti-inflammatoire.

Consultez votre médecin ou pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou non) tels que l'un des produits suivants (liste NON exhaustive): acétaminophène, anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), digoxine, antidiabétiques oraux et insuline, diurétiques, méthotrexate, lithium, médicaments se liant aux protéines dont la probénécide, la thyroxine, les antibiotiques, la cyclosporine, la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, tout autre AINS ou médicaments contre l'hypertension artérielle. Mentionnez à votre médecin ou pharmacien quels médicaments sur ordonnance vous prenez ou prévoyez de prendre.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 comprimé toutes les 6 à 8 heures au besoin. Ne pas dépasser 3 comprimés en 24 heures, sauf sur indication du médecin. Ne pas prendre au-delà de 3 jours pour le soulagement de la fièvre ou de 5 jours pour le soulagement de la douleur.

#### Surdose :

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

#### Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. Si le temps est presque venu de prendre la prochaine dose, ne prenez que celle-ci, en négligeant la dose oubliée. Ne pas prendre deux doses en même temps.

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

En cas de douleurs abdominales, de brûlures d'estomac, de nausée ou vomissements, de ballonnements, de diarrhée ou de constipation, de sifflement ou de bourdonnement dans les oreilles, de nervosité, d'insomnie, d'étourdissements ou de tout changement dans la vision, de démangeaisons, de rétention d'eau, d'essoufflement, de respiration sifflante, de trouble respiratoire ou de serrement à la poitrine, d'urticaire, d'enflure ou de démangeaisons, d'éruption/rougeurs cutanées ou d'ampoules, de sang dans les vomissures ou dans les selles ou en présence de selles noires, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau dû à un trouble du foie), ou advenant tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé apparaissant après la prise de d'Ibuprofène extra fort, cessez immédiatement le traitement et consultez un médecin.

On peut minimiser les effets secondaires en ne prenant que la dose la plus faible, sur la période la plus courte.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'Ibuprofène extra fort,*

*veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### Déclaration des effets indésirables

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada de l'une des façons suivantes :**

- En visitant la page web du Programme Canada Vigilance (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur les façons de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En appelant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

**REMARQUE :** Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce produit à la température ambiante (entre 15 et 30°C).

Gardez hors de la portée des enfants. Cet emballage contient assez de médicament pour causer des torts sérieux à un enfant.

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur :

Regulatory Affairs Department  
Vita Health Products Inc.  
150, avenue Beghin  
Winnipeg (Manitoba)  
R2J 3W2  
1-800-665-8820

Vita Health Products Inc. a rédigé ce dépliant.  
Dernière révision : 4 mai 2018