

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

IBUPROFEN

Comprimés d'ibuprofène USP
200 mg et 400 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien
Analgésique, antipyrétique

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel, Boucherville,
Québec Canada, J4B 5H3

Date de préparation : 26 février 2020

Numéro de contrôle #236574

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE	30
TOXICOLOGIE	30
BIBLIOGRAPHIE.....	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

IBUPROFEN
Comprimés d'ibuprofène USP

200 mg, 400 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration
Orale

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'ibuprofène est indiqué pour le soulagement rapide et efficace de:

- la douleur des céphalées (incluant les maux de tête dus à la migraine d'intensité légère à modérée et à la tension);
- les douleurs menstruelles;
- les maux de dents (douleurs dentaires);
- la douleur attribuable aux inflammations associées à des affections telles que :
 - l'arthrite;
 - le surmenage physique ou musculaire (p. ex.: entorses ou foulures).
- les traumatismes musculaires, articulaires ou osseux bénins;
- le mal de dos;
- les douleurs imputables au rhume simple et à la grippe;
- la fièvre.

Gériatrie (>65 ans):

Les données issues des études et de l'expérience cliniques permettent de croire que des différences concernant les profils d'innocuité et d'efficacité du produit sont associées à son emploi chez les personnes âgées. Une brève discussion à cet égard se trouve dans les sections appropriées de ce document (p. ex. Mises en garde et précautions).

Pédiatrie (<12 ans):

Les comprimés d'ibuprofène à 400 mg ne sont pas approuvés pour les enfants de moins de 12 ans.

D'autres formulations d'ibuprofène pour enfants sont disponibles sur le marché pour traiter les enfants de moins de 12 ans.

-

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ibuprofène est assorti des contre-indications suivantes:

- Patients qui manifestent une hypersensibilité à l'ibuprofène, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'un quelconque des ingrédients de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section Présentation, composition et conditionnement. Il faut tenir compte du potentiel de réactions croisées avec divers AINS.
- On ne doit pas administrer de l'ibuprofène aux patients qui présentent une intolérance complète ou partielle à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhino-sinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) et chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipitées par l'AAS ou par des AINS. Des réactions anaphylactoïdes se sont avérées fatales chez certaines personnes. De plus, les patients qui souffrent des problèmes médicaux que l'on vient de mentionner sont à risque de réactions graves même s'ils ont déjà suivi un traitement aux AINS dans le passé sans effets indésirables.
- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif, antécédents d'ulcères récurrents, saignements gastro-intestinaux ou maladies inflammatoires évolutives de l'appareil digestif.
- Insuffisance hépatique importante ou maladie du foie en évolution.
- Insuffisance ou détérioration grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- On ne doit pas administrer de l'ibuprofène en présence d'une hyperkaliémie avérée (voir aussi la section Mises en garde et précautions, Fonction rénale).
- Les enfants souffrant d'une maladie rénale ou qui ont présenté d'importantes pertes liquidiennes.
- La prise d'ibuprofène par les personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé est contre-indiquée, car la fièvre peut s'accompagner d'une réaction anaphylactoïde, plus particulièrement après l'administration d'ibuprofène.
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de l'accouchement prolongé.
Grossesse
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé juste avant ou après une chirurgie cardiaque (voir Considérations périopératoires).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Les patients qui souffrent d'une maladie du cœur ou d'hypertension doivent s'abstenir de prendre de l'ibuprofène, à moins d'avis contraire du médecin.
- Il faut surveiller la prise d'ibuprofène par les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de troubles qui les prédisposent à une rétention hydrique.
- Il faut surveiller la prise d'ibuprofène par les patients prédisposés à l'irritation du tractus gastro-intestinal, tout particulièrement ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal telles que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.
- Le risque de toxicité rénale est majoré chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, d'anomalies fonctionnelles hépatiques, et ceux qui prennent des diurétiques.
- En présence de symptômes urinaires persistants (douleurs vésicales, dysurie, mictions fréquentes), d'hématurie et de cystite, il faudra cesser immédiatement la prise d'ibuprofène.
- L'utilisation de l'ibuprofène doit être évitée chez les femmes qui essaient de concevoir, au cours du premier et deuxième trimestre de la grossesse, ou si l'allaitement.

Généralités

Plusieurs affections médicales susceptibles de prédisposer les patients aux effets indésirables des AINS peuvent s'appliquer, de façon générale, à l'ibuprofène.

Les patients qui souffrent d'un état pathologique grave devront consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique (1).

Tout comme les autres anti-inflammatoires, l'ibuprofène masque les signes d'infection habituels.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, les patients doivent cesser de prendre ce médicament et consulter un médecin.

Appareil cardiovasculaire

Certains patients qui souffrent déjà d'hypertension et qui suivent un traitement aux AINS pourraient avoir de la difficulté à maîtriser leur tension artérielle. Dans ces cas, un suivi régulier de la tension artérielle s'impose. Les AINS peuvent exacerber l'insuffisance cardiaque

congestive.

Les patients qui suivent un traitement cardioprotecteur par l'AAS à faible dose doivent consulter un professionnel de la santé avant de prendre de l'ibuprofène (voir la section Interactions médicamenteuses – Acide acétylsalicylique et autres AINS).

Les AINS peuvent augmenter le risque de thromboses cardiovasculaires graves, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Ce risque peut augmenter avec la dose et la durée d'utilisation. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être plus à risque.

Appareil digestif

Une toxicité gastro-intestinale importante, telle que l'ulcération, la perforation, l'obstruction et les saignements, qui s'avère parfois grave et occasionnellement fatale, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptômes chez les patients qui suivent un traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'ibuprofène. Le risque peut augmenter en fonction de la dose et de la durée d'utilisation.

Les symptômes gastro-intestinaux, tels que la dyspepsie, ne sont pas rares et se manifestent habituellement au début du traitement. Les professionnels de la santé doivent surveiller tout signe d'ulcération ou de saignements chez les patients qui suivent un traitement aux AINS, même en l'absence d'antécédents gastro-intestinaux.

Dans les essais cliniques portant sur ce type de médicaments, les ulcères des voies gastro-intestinales supérieures, les saignements macroscopiques ou la perforation ont été observés chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant 12 mois. Ce risque persiste au-delà d'un an. L'incidence des complications est liée à la posologie, aux antécédents d'ulcères connus et à l'âge (voir la section Populations et cas particuliers). Les études montrent que l'emploi de corticostéroïdes oraux augmente le risque de complications des voies gastro-intestinales supérieures associé aux AINS (2,3,4,5,6).

L'ibuprofène doit être administré sous surveillance médicale étroite aux patients dont les antécédents révèlent des ulcères des voies gastro-intestinales supérieures ou une inflammation du tube digestif comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le professionnel de la santé devra prendre en considération les avantages du traitement par rapport aux dangers potentiels.

Le professionnel de la santé doit informer ses patients des signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et les inciter à communiquer immédiatement avec leur médecin en cas d'apparition d'une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes qui présagent un ulcère ou des saignements au niveau du tractus gastro-intestinal.

Comme les ulcères et les saignements graves du tube digestif peuvent se produire sans symptômes avant-coureurs, le professionnel de la santé doit assurer le suivi des patients chroniques, surveiller tout signe et symptôme d'ulcère ou de saignement et informer les patients de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcère suspecté ou confirmé ou en présence de saignements gastro-intestinaux, il faudra cesser immédiatement l'utilisation de l'ibuprofène et instituer un traitement approprié tout en suivant de près le patient.

Jusqu'à ce jour, aucune étude clinique n'a identifié des catégories de patients qui ne sont *pas* à risque de présenter des ulcères ou des saignements. Les principaux facteurs de risque sont les antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et l'âge. Les facteurs de risque possibles comprennent l'infection à *Helicobacter pylori*, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme et l'emploi concomitant de stéroïdes oraux, d'anticoagulants, d'agents antiplaquettaire (y compris l'AAS) ou d'inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS).

Il est conseillé de prendre l'ibuprofène avec du lait ou de la nourriture pour prévenir les brûlures d'estomac, les maux d'estomac ou les douleurs gastriques passagères ou de faible intensité qui peuvent être liés à la prise d'ibuprofène. Les patients devront consulter un médecin si de tels effets indésirables de type gastro-intestinal surviennent fréquemment, persistent ou semblent s'aggraver (1).

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, mictions fréquentes), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à n'importe quel moment suivant la mise en route d'un traitement aux AINS. Si de tels symptômes urinaires se produisent et en l'absence d'autres explications, il faudra cesser la prise d'ibuprofène afin de déterminer si les symptômes disparaissent après l'abandon du traitement. L'arrêt de l'ibuprofène devrait précéder toute analyse urologique et toute autre considération thérapeutique.

Appareil circulatoire

Comme tout autre AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire, mais cet effet est quantitativement inférieur à celui que l'on observe avec l'acide acétylsalicylique. On a montré que l'ibuprofène prolonge le temps de saignement chez des sujets sains, sans toutefois que ce dernier dépasse les limites de la normale. Comme cet effet de prolongation des saignements peut s'exacerber chez les patients présentant des anomalies hémostatiques sous-jacentes, il faudra s'abstenir d'administrer de l'ibuprofène à des patients qui ont un problème de coagulation intrinsèque ou à ceux qui suivent un traitement anticoagulant. Si une thérapie concomitante d'ibuprofène avec warfarine est instituée, il faudra suivre de près le rapport international normalisé (RIN) (voir la section Interactions médicamenteuses).

On a également observé, chez les patients présentant des anomalies sous-jacentes de l'hémostase induites par voie pharmacologique ou médicale, une prolongation supplémentaire du temps de saignement due à l'inhibition plaquettaire qu'entraîne, à des degrés variables, cette classe de médicaments (1).

Les troubles de la crase sanguine (tels que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais pourraient tout de même se produire et s'accompagner de conséquences graves.

Fonction hépatique

Tout comme pour les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il est possible d'obtenir des valeurs limites élevées pour au moins l'une des évaluations des fonctions hépatiques [aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatases alcalines (PhoA)] chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être passagères moyennant un traitement continu.

Il faut évaluer le patient qui présente des symptômes ou des signes évocateurs d'anomalies hépatiques ou des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, afin de déterminer si une réaction hépatique plus grave, liée à l'ibuprofène, est en train de s'amorcer. On a déjà signalé des réactions hépatiques graves, y compris l'ictère et l'hépatite fatale, liées à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, il faut mettre un terme à la prise d'ibuprofène si les valeurs anormales obtenues aux épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, si les signes et les symptômes cliniques évoquant une atteinte hépatique évoluent (p. ex. : ictère) ou s'il y a présence de manifestations générales (p. ex. : éosinophilie, manifestations associées à des éruptions cutanées, etc.).

Dans les cas où il faut prescrire ce médicament malgré la présence d'insuffisance hépatique, une surveillance étroite s'imposera.

Système immunitaire

Les patients hypersensibles à un anti-inflammatoire non stéroïdien en particulier peuvent l'être aussi à n'importe quel autre médicament de cette catégorie.

Comme c'est le cas pour les AINS en général, l'ibuprofène peut provoquer chez certains patients l'apparition d'une urticaire ou d'un œdème de Quincke. On ne doit pas administrer de l'ibuprofène aux patients qui accusent une intolérance complète ou partielle à l'acide acétylsalicylique (AAS) (voir la section Contre-indications).

Système nerveux

L'administration d'ibuprofène peut provoquer somnolence, étourdissements, vertiges, acouphènes ou pertes auditives chez certains sujets. Le cas échéant, le patient doit user de prudence s'il doit accomplir des tâches qui demandent de la vigilance.

Avec certains AINS, on a dans de rares cas observé des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obscurcissement de la conscience). Les patients présentant des affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, affections du tissu conjonctif mixtes, etc.) y semblent prédisposés. Chez ces patients, le professionnel de la santé doit rester attentif à la survenue possible de cette complication.

Fonction visuelle

Des cas de vision trouble ou diminuée, de scotomes ou de changements de la vision des couleurs ont été signalés. Il faudra interrompre le traitement si de tels signes surviennent suivant la prise d'ibuprofène. En présence de troubles oculaires, il faudra procéder à un examen de la vue.

Considérations périopératoires

En règle générale, il faudra interrompre l'utilisation d'AINS avant une chirurgie afin de diminuer le risque de saignements postopératoires.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a produit une nécrose papillaire rénale ainsi que d'autres pathologies rénales. Chez l'humain, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, quelquefois, d'un syndrome néphrotique.

On observe une autre forme de toxicité rénale chez certains patients qui présentent une pathologie prérénale entraînant la réduction du débit et du volume sanguins. Normalement, des prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS pourrait réduire la formation des prostaglandines proportionnellement à la dose administrée et précipiter une décompensation rénale manifeste. Le risque d'une telle réaction est plus élevé chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale [taux de filtration glomérulaire (TFG) < 60 ml/min ou 1 ml/s], ceux qui suivent un régime hyposodique, qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, d'anomalies hépatiques, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, de l'acide acétylsalicylique (AAS), et chez les personnes âgées. Des cas d'insuffisance rénale grave ou menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients dont la fonction rénale était normale ou anormale après un bref traitement aux AINS. Même les patients à risque qui sont capables de tolérer les AINS à l'état stable pourraient subir une décompensation rénale, par exemple lors de périodes de stress supplémentaire, de rétention liquidienne ou de gastro-entérite. L'interruption des AINS est habituellement suivie par le rétablissement du patient à l'état ayant précédé son traitement.

Les AINS peuvent majorer le risque d'hyperkaliémie. Chez les patients en dialyse, il faudra administrer les AINS avec prudence.

On a observé des cas de rétention hydrique et d'œdème chez certains patients traités par l'ibuprofène. Comme pour d'autres AINS, on doit donc tenir compte du risque de précipiter l'insuffisance cardiaque congestive chez les personnes âgées ou dont la fonction cardiaque est compromise. Il faudra user de prudence si on administre de l'ibuprofène aux patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres affections qui prédisposent à une rétention hydrique. Il faut demander aux patients qui suivent un traitement chronique et qui sont à risque de rétention hydrique de se peser régulièrement de manière à ce qu'on puisse reconnaître à temps une éventuelle accumulation liquidienne.

La prise d'AINS est associée à un risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients atteints

d'affections telles que le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, chez les personnes âgées ou encore chez les patients qui suivent un traitement concomitant aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, aux adrénolytiques, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à certains diurétiques. Il faudra assurer un suivi périodique auprès des patients à risque qui suivent un traitement au long cours.

Appareil respiratoire

L'asthme provoqué par l'AAS constitue une indication rare mais très importante relativement à l'hypersensibilité à l'AAS et aux AINS. Ce type d'asthme se produit plus fréquemment chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Peau

L'ibuprofène peut provoquer une réaction allergique grave, en particulier chez les patients allergiques à l'acide acétylsalicylique. Les symptômes peuvent inclure de l'urticaire, un gonflement du visage, de l'asthme (respiration sifflante), un choc, des rougeurs cutanées, des éruptions cutanées ou des cloques avec ou sans pyrexie ou érythème. Si l'un de ces symptômes se manifestait, les patients devraient cesser de prendre ce médicament et consulter immédiatement un médecin.

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (RTE), dermatite exfoliative et érythème multiforme (EM), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et pustulose exancatause généralisée aiguë (AGEP) ont été observées associée à l'utilisation de certains AINS et ont été signalés très rarement chez des patients hospitalisés recevant de l'ibuprofène. Étant donné que le taux de ces réactions est faible, elles ont généralement été observées lors de la surveillance après commercialisation chez les patients prenant d'autres médicaments, également associés au développement potentiel de ces réactions cutanées graves. Ainsi, la causalité n'est pas claire. Ces réactions sont potentiellement mortelles, mais peuvent être réversibles si l'agent en cause est arrêté et le traitement approprié instauré. Les patients doivent être informés que, s'ils présentent une éruption cutanée, ils doivent interrompre leur traitement par AINS et contacter leur médecin pour une évaluation et des conseils, y compris les traitements supplémentaires à interrompre.

Populations et cas particuliers

Grossesse

Les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que l'ibuprofène administré à des doses analgésiques pendant la grossesse présenterait un danger pour la mère ou pour le fœtus (1, 7). Toutefois, on sait que les AINS exercent un effet sur la fonction de la prostaglandine synthétase et qu'ils peuvent en conséquence perturber diverses fonctions physiologiques régies par les prostaglandines ou les plaquettes pendant l'accouchement (p. ex. : augmentation des contractions utérines de la mère, fermeture prématurée du canal artériel, ce qui peut entraîner une hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né et hémostasie liée aux plaquettes). Il faut donc avertir les patientes de ne pas prendre d'ibuprofène pendant la grossesse à moins d'avoir obtenu l'aval de leur médecin, tout particulièrement au cours du dernier trimestre (1). Il faut faire preuve de prudence en prescrivant l'ibuprofène aux femmes qui essaient de concevoir, pendant les premier et

deuxième trimestres de la grossesse, ou si elles allaitent.

Allaitement

Selon les études pharmacocinétiques, la concentration d'ibuprofène dans le lait maternel mesurée après une dose orale de 400 mg est inférieure au niveau de détection de 1 µg/ml. La quantité d'ibuprofène à laquelle le nourrisson risque d'être exposé est jugée négligeable (8). Toutefois, en l'absence d'études concluantes sur l'innocuité de l'ibuprofène dans de telles circonstances, il est recommandé aux mères qui allaitent de consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène (1).

Personnes âgées (> 65 ans)

Les patients qui ont plus de 65 ans ou qui sont fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés aux AINS. L'incidence de ces effets indésirables croît avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins en mesure de tolérer les ulcères et les saignements. La plupart des effets indésirables gastro-intestinaux ayant entraîné la mort ont été signalés dans ce segment de la population, surtout chez les personnes atteintes de maladie cardiovasculaire. En outre, le risque d'ulcère et de saignements à l'œsophage inférieur est plus élevé chez les patients âgés. Les effets indésirables touchant le système nerveux central sont également plus fréquents chez ces patients, chez qui on note davantage de troubles cognitifs (oubli, problèmes de concentration, sentiment d'isolement).

On pourra envisager, pour les patients de cette catégorie, d'administrer une dose de départ plus faible que celle de la posologie habituelle, avec la possibilité de l'augmenter au besoin, et d'instaurer un suivi rapproché.

EFFETS INDÉSIRABLES

Essai clinique et effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables les plus couramment observés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens concernent le tractus gastro-intestinal; les ulcères gastroduodénaux, avec ou sans saignements, sont les plus graves. Ces réactions ont entraîné des décès, notamment chez les personnes âgées.

Les données obtenues avec l'utilisation de l'ibuprofène sur ordonnance ont permis de répertorier les effets indésirables suivants. **Remarque :** Dans les pages qui suivent, les effets pour lesquels le lien de causalité est inconnu représentent les cas où le lien de cause à effet n'a pas pu être établi; toutefois, dans ces épisodes rares, on ne peut pas non plus exclure la possibilité d'un tel lien avec l'ibuprofène.

Effets indésirables	Plus fréquents (>1% but <10%)		Moins fréquents (<1%)
	Fréquence 3-9%	Fréquence 1-3%	
Allergie			Anaphylaxie (Voir la section Contre-indications)
	Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu: <ul style="list-style-type: none"> • fièvre • maladie sérique • syndrome de lupus érythémateux 		
Appareil cardiovasculaire			<ul style="list-style-type: none"> • insuffisance cardiaque congestive chez des patients présentant une fonction cardiaque marginale • hypertension <p>Certaines affections, telles que l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension, peuvent être aggravées par la rétention sodée et de l'œdème que provoque l'ibuprofène chez de tels patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> • infarctus du myocarde • accident vasculaire cérébral (accident vasculaire cérébral)
	Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu: <ul style="list-style-type: none"> • arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations) • hémorragie (autre que digestive) 		

Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> • vertiges 	<ul style="list-style-type: none"> • céphalées • agitation • somnolence 	<ul style="list-style-type: none"> • dépression • insomnie
	<p>Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paresthésie • hallucinations • anomalies de l'onirisme • méningite aseptique chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou d'autres maladies du tissu conjonctif • méningite aseptique et méningo-encephalite, dans un cas accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, chez des patients qui avaient pris de l'ibuprofène de façon intermittente et n'avaient aucun antécédent d'affection du tissu conjonctif • troubles cognitifs chez des patients âgés qui avaient pris de l'ibuprofène • hyperactivité psychomotrice 		
Troubles du système immunitaire	<p>Rare :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité 		
Peau	<ul style="list-style-type: none"> • éruptions cutanées (y compris de type maculopapuleux) 	<ul style="list-style-type: none"> • prurit 	<ul style="list-style-type: none"> • éruptions vésiculobulleuses • urticaire • érythème • érythème polymorphe • œdème de Quincke
	<p>Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alopecie • Syndrome de Stevens-Johnson • nécrolyse épidermique toxique • Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (DRESS) • Pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) 		
Système endocrinien	<p>Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gynécomastie • Réaction hypoglycémique • Retard des règles pouvant se prolonger pendant deux semaines et métrorragie chez 9 patientes ayant pris de l'ibuprofène à raison de 400 mg, trois fois par jour pendant trois jours avant les règles 		

Appareil digestif	<ul style="list-style-type: none"> • nausée • gastralgie • brûlures d'estomac 	<ul style="list-style-type: none"> • diarrhée • détresse abdominale • nausée et vomissements • indigestion (dyspepsie) • constipation • crampes et douleurs abdominales • plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence) 	<ul style="list-style-type: none"> • ulcères gastriques ou duodénaux avec saignement ou perforation • hémorragie digestive • méléna • hépatite • ictère • anomalies de la fonction hépatique (AST, bilirubine et phosphatase alcaline sériques) • pancréatite • gêne buccale (sensation de brûlure locale, sensation, irritation)
	<p>Les modestes augmentations des transaminases sériques sont habituellement dépourvues de séquelles cliniques; toutefois, il existe un risque d'hépatite toxique grave pouvant évoluer vers la mort.</p>		
Hématologie			<ul style="list-style-type: none"> • leucopénie et diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine
	<p>Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie • anémie hémolytique • thrombocytopénie • granulocytopénie • épisodes de saignement (p. Ex.: purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie) • anémie hémolytique auto-immune survenue chez un patient ayant pris 400 mg d'ibuprofène 3 fois par jour pendant 10 jours • anémie aplasique mortelle signalée chez un patient ayant pris 600 mg/jour d'ibuprofène pendant 8 mois • toxicité de la moelle osseuse • Éosinophilie 		
Métabolisme		<ul style="list-style-type: none"> • perte d'appétit • œdème • rétention hydrique 	
	<p>La rétention hydrique se résout généralement dès l'arrêt du traitement.</p>		

Reins	<p>Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution de la clairance de la créatinine • polyurie • azotémie • néphrite • le syndrome néphrotique • insuffisance rénale <p>À l’instar des autres AINS, l’ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui pourrait diminuer la fonction rénale et provoquer la rétention sodique. Le taux de filtration glomérulaire fut diminué chez des patients qui avaient pris 1200 mg d’ibuprofène par jour pendant une semaine et qui présentaient une légère insuffisance rénale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • nécrose papillaire rénale signalée. Un certain nombre de facteurs semblent majorer le risque de toxicité rénale (voir Mises en garde et précautions) 		
Vue et ouïe		<ul style="list-style-type: none"> • acouphènes • asthénie 	<ul style="list-style-type: none"> • amblyopie (vision trouble ou diminution de l’acuité visuelle, scotomes ou changements dans la vision des couleurs) <p>Tout patient qui présente des troubles oculaires durant un traitement par l’ibuprofène devra subir un examen de la vue</p>
Général	<p>Cas rarement signalés, mais lien de causalité inconnu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • conjonctivite • diplopie • névrite optique 		
Hépatobiliaire	<ul style="list-style-type: none"> • hépatotoxicité (fonction hépatique anormale, hépatite, augmentation du nombre de transaminases) 		
Appareil respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> • asthme, bronchospasme 		

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- L'emploi du produit avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'ibuprofène, peut donner lieu à des effets indésirables additifs.
- L'emploi du produit avec de l'acétaminophène peut majorer le risque d'effets indésirables rénaux.
- L'emploi du produit avec des anticoagulants peut accroître le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex. : saignements).
- L'emploi du produit avec des hypoglycémiantes (oraux ou insuline) peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- L'emploi du produit avec des antihypertenseurs peut perturber le contrôle de la circulation sanguine.
- L'emploi du produit avec des diurétiques peut réduire l'effet diurétique escompté.
- L'emploi du produit avec du méthotrexate peut majorer le risque de toxicité associé au méthotrexate.
- L'emploi du produit avec du lithium peut accroître le risque de toxicité associé au lithium.

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS

L'emploi d'ibuprofène en même temps que d'autres AINS n'est pas recommandé car une telle association comporte un risque d'effets indésirables additifs et rien n'indique qu'elle procurerait des avantages synergiques.

Des études sur l'animal montrent que l'association d'AAS et d'un autre AINS, y compris l'ibuprofène, se traduit par une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire, accompagnée d'une baisse de la concentration sanguine de l'autre AINS. Des études de biodisponibilité d'une dose unique d'ibuprofène effectuées auprès de volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'effets de l'AAS sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Des études cliniques de corrélation n'ont pas été réalisées jusqu'à présent.

De plus, certains AINS peuvent perturber l'effet antiplaquettaire de l'AAS administré à faible dose (81 à 325 mg/jour), peut-être en rivalisant avec l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-I. On a constaté qu'avec l'administration concomitante d'ibuprofène, mais non d'acétaminophène, on obtient un effet antagoniste de l'inhibition plaquettaire irréversible induite par l'AAS (9). La prise régulière d'ibuprofène chez des patients qui présentent un risque cardiovasculaire accru pourrait restreindre l'effet cardioprotecteur de l'AAS (9,10). Afin de réduire au minimum cette interaction, les patients qui prennent sur une base régulière de l'ibuprofène et de l'AAS à faible dose et à libération immédiate doivent prendre leur dose

d'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant leur dose d'AAS à faible dose. Il n'est pas recommandé d'associer l'AAS à libération progressive (p. ex. préparations entérosolubles) à la prise régulière d'ibuprofène. Le professionnel de la santé doit aviser les clients et les patients des directives à suivre en cas d'association de l'ibuprofène avec de l'AAS.

Antiplaquettaires (y compris l'AAS) : Voir la section Mises en garde et précautions, Appareil circulatoire.

Anticoagulants : Voir la section Mises en garde et précautions, Appareil circulatoire.

Anticoagulants coumariniques

Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont décelé aucune influence importante de l'ibuprofène sur le temps de prothrombine, ni sur d'autres facteurs de coagulation lorsque le médicament est administré à des patients qui suivent un traitement aux anticoagulants coumariniques. Toutefois, des saignements ont été signalés lorsque l'ibuprofène et d'autres AINS ont été administrés à des patients prenant des anticoagulants de ce type. Il faudra ainsi déconseiller l'ibuprofène aux patients qui prennent des anticoagulants en raison du risque d'aggravation des saignements gastro-intestinaux et de l'effet additif découlant de l'action antiplaquettaire réversible de l'ibuprofène.

Hypoglycémiant oraux

L'ibuprofène peut accroître les effets hypoglycémiant des hypoglycémiant oraux de type sulfonylurée.

Antihypertenseurs

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

Les associations d'inhibiteurs de l'ECA, de diurétiques et d'AINS peuvent majorer le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Il faudra suivre de près la tension artérielle et la fonction rénale lors des traitements prolongés, car des élévations importantes de la tension artérielle peuvent survenir.

Diurétiques

En raison de son effet de rétention hydrique, l'ibuprofène peut amoindrir l'action diurétique et antihypertensive des diurétiques, de sorte qu'une augmentation de la posologie des diurétiques pourrait s'imposer. Les patients dont la fonction rénale est compromise, qui prennent des diurétiques antikaliurétiques et qui présentent une insuffisance rénale induite par l'ibuprofène pourraient être exposés à un risque important d'hyperkaliémie fatale.

Glucocorticoïdes

Certaines études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et de glucocorticoïdes oraux majore le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux tels que les ulcères et les saignements.

On observe ce fait tout particulièrement chez les personnes de plus de 65 ans.

Lithium

Une surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est recommandée au moment d'instituer ou d'arrêter un traitement aux AINS, car ces concentrations risquent de s'accroître.

Autres interaction médicamenteuses

Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments se fixant aux protéines sont rares. Cependant, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'autres médicaments présentant également une haute affinité pour les sites de fixation protéiques. Selon certaines observations, l'ibuprofène pourrait interagir avec la digoxine, le méthotrexate et la phénytoïne. On ignore toutefois, à l'heure actuelle, la nature des mécanismes en jeu et la portée clinique de ces observations.

Les patients devront consulter un médecin pour qu'il puisse vérifier la compatibilité de l'ibuprofène avec les autres médicaments qui leur ont été prescrits (1).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Sauf sur avis médical, s'abstenir de prendre de l'ibuprofène pendant plus de 5 jours consécutifs pour calmer la douleur et pendant plus de 3 jours consécutifs pour faire baisser la fièvre.

Si l'état s'aggrave ou si de nouveaux symptômes apparaissent (p. ex. : la zone endolorie devient rouge, enflée ou sensible à la palpation), il faudra consulter un médecin.

Chez les personnes ayant plus de 65 ans et qui sont fragiles ou affaiblies, on doit opter pour une dose d'attaque plus faible que celle de la posologie habituelle, avec la possibilité de l'adapter au besoin.

Utilisez la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte.

Dose recommandée

Pour soulager la douleur d'intensité légère à modérée et pour diminuer la fièvre.

Adultes : Prendre une dose unitaire orale toutes les 4 à 6 heures, au besoin, sans dépasser la dose journalière maximale de 1200 mg par période de 24 heures, sauf sur avis médical.

PRODUIT	CONCENTRATION (MG D'IBUPROFÈNE / COMPRIMÉ)	DOSE UNITAIRE ORALE	DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE (1200 MG)
----------------	---	--------------------------------	--

Ibuprofen	200 mg	1 ou 2 comprimés	6 comprimés
Ibuprofen	400 mg	1 comprimé	3 comprimés

Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre une dose prévue doit prendre la dose omise aussitôt que possible. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il faut attendre et laisser tomber la dose manquée. Ne pas doubler la dose.

SURDOSAGE

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

Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique précis associé au surdosage massif accidentel ou volontaire par l'ibuprofène n'a pas été établi. Les cas de surdosage répertoriés s'accompagnaient souvent de l'ingestion

concomitante de plusieurs médicaments ou d'autres gestes suicidaires. Les signes observés comprenaient notamment les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la somnolence, le nystagmus, la diplopie, les céphalées, les acouphènes, les troubles de la fonction rénale, le coma et l'hypotension, léthargie, dépression du système nerveux central, convulsions, acidose métabolique, coma, rhabdomyolyse, hypothermie, insuffisance hépatique fulminante, apnée (principalement chez les très jeunes enfants), toxicité cardiovasculaire, y compris bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire. L'examen de 4 cas de décès liés à un surdosage par l'ibuprofène a été compliqué par la présence de facteurs concomitants; il est donc difficile de conclure que le surdosage par l'ibuprofène a constitué la cause exacte de ces décès (0, 11).

Les concentrations sanguines enregistrées après l'ingestion peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic de surdosage et évaluer quantitativement la dose ingérée, mais ne servent pas à établir le pronostic. L'instauration d'un traitement symptomatique adéquat laissera habituellement présager un rétablissement complet.

Les cas suivants de surdosage ont été signalés. Un enfant de 19 mois qui avait ingéré de 7 à 10 comprimés d'ibuprofène à 400 mg montrait, 1,5 heure suivant l'ingestion, des signes d'apnée, de cyanose et ne réagissait qu'à des stimuli douloureux. On lui a administré de l'oxygène, du bicarbonate de soude (NaHCO₃), ainsi qu'une perfusion de dextrose dans un soluté physiologique. Douze heures après l'ingestion, il semblait complètement rétabli. Les taux sanguins d'ibuprofène atteignaient, 8,5 heures après l'incident, 102,9 µg/ml. Deux autres enfants, d'environ 10 kg, ont ingéré chacun l'équivalent de 120 mg/kg sans signe d'intoxication aiguë ou de séquelles. Chez l'un d'eux, les taux sanguins atteignaient 700 µg/ml, 90 minutes suivant l'ingestion du médicament. Un jeune homme de 19 ans qui avait pris 8 000 mg d'ibuprofène a

présenté des vertiges et un nystagmus. Il s'est rétabli sans séquelles, après une hydratation parentérale et trois jours de repos au lit.

À titre d'information, l'administration d'une dose unique orale de 200 mg à 6 adultes sains et à jeun a donné lieu à des concentrations plasmatiques maximales de 15,0 µg/ml après 45 minutes (12). Dans une autre étude, l'administration à des adultes d'une dose unique orale de 400 mg a donné lieu à des concentrations sériques maximales de $31,9 \pm 8,8$ µg/ml, 30 minutes après l'ingestion; ces concentrations n'étaient plus que de 1 µg/ml après 16 heures (13). (Voir Pharmacologie détaillée, Études chez l'humain, Absorption).

Traitement du surdosage

La mise en route d'interventions visant à décontaminer les voies digestives doit être envisagée dans les 4 heures qui suivent l'ingestion. On recommande par la suite d'amorcer les traitements de soutien et symptomatiques habituels (11). Le médecin devra communiquer avec un centre antipoison pour obtenir de plus amples renseignements sur le traitement d'un surdosage par l'ibuprofène.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ibuprofène fait partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Comme pour tous les médicaments de cette classe, l'ibuprofène est un analgésique, un antipyrétique et un anti-inflammatoire (14).

Tout comme pour les autres médicaments de la classe des AINS, l'ibuprofène exerce ses effets pharmacologiques selon un mécanisme d'action qui repose sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (15, 16).

Les AINS non sélectifs (comme l'ibuprofène) et l'AAS exercent leurs effets en inhibant les isoenzymes (périphériques et centrales) de la prostaglandine G/H synthase, également nommées cyclo-oxygénase-1 (COX-1) et cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Ces isoenzymes assurent la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxanes, selon la spécificité tissulaire (17,15). La cyclo-oxygénase-1 s'exprime de façon constitutive dans tous les tissus et catalyse la formation des prostaglandines, qui assurent le maintien des fonctions de l'organisme, protègent l'intégrité de la muqueuse gastrique et déclenchent la production, dans les plaquettes, de thromboxane, qui est responsable de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction (18). Pendant le processus inflammatoire, l'induction de la cyclo-oxygénase-2 déclenche la production de prostaglandines qui assurent la médiation de la douleur et de l'inflammation (19). De plus, la cyclo-oxygénase-2 est présente de façon constitutive dans les reins et dans l'endothélium vasculaire (15). Bref, pour comprendre les effets indésirables de l'AAS et des autres AINS, il faut revenir aux principes de base de ce mécanisme d'action.

Pharmacodynamie

À l'instar des agents de cette classe, l'ibuprofène est doté de propriétés anti-inflammatoires aux doses élevées (20). Aux plus faibles doses pour adultes offertes en vente libre (200 mg à 400 mg), l'ibuprofène soulage la douleur d'intensité légère à modérée (21, 22, 23, 24, 25) et diminue la fièvre (26, 27, 28). À l'instar de l'AAS, le prototype de cette famille thérapeutique, on estime

que les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène interviennent à plus faibles doses que ses propriétés anti-inflammatoires. Celles-ci imposeraient l'administration prolongée de doses plus élevées (16).

Les études cliniques montrent que la durée de son effet fébrifuge peut atteindre 8 heures et que celle de son effet antalgique peut atteindre 6 heures.

Pharmacocinétique

Absorption : L'ibuprofène est rapidement absorbé par voie orale et la concentration sérique ou plasmatique maximale est habituellement atteinte en l'espace d'une à deux heures. On estime à 80 % la quantité de médicament ainsi absorbée par cette voie. L'alimentation retarde l'absorption et l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales; cependant, la biodisponibilité du médicament mesurée selon l'aire totale sous la courbe concentration-temps n'est que légèrement perturbée.

Distribution : L'ibuprofène, comme la plupart des médicaments de sa classe, se lie fortement aux protéines (> 99 % à 20 µg/ml) (29, 30). La distribution de l'ibuprofène dans les tissus est également importante chez l'être humain. Des études comparant les concentrations sériques et synoviales d'ibuprofène révèlent que ces concentrations se stabilisent en l'espace d'environ 3 à 5 heures après l'ingestion (31).

Métabolisme : L'ibuprofène est rapidement métabolisé par oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique et ses métabolites inactifs sont totalement éliminés de l'urine en 24 heures. Moins de 10 % de l'ibuprofène est éliminé sous forme inchangée dans l'urine (8).

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

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Selon les études, la pharmacocinétique de l'ibuprofène n'accuse aucune modification cliniquement importante chez les personnes âgées (32).

Insuffisance hépatique : Des études sur la pharmacocinétique de l'ibuprofène ont été effectuées chez des sujets souffrant de cirrhose alcoolique et ayant une fonction hépatique satisfaisante ou perturbée. Ces études ont montré que les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène étaient peu modifiés, malgré le fait que ce médicament est principalement métabolisé par le foie (33).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Garder à une température comprise entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés d'Ibuprofen 200 mg sont disponibles en couleur brune, enrobés, biconvexes en forme de comprimé rond embossés avec « IBU et « 200 »; puis en couleur brune, enrobés, biconvexes en forme de capsule embossés avec « IBU » et « 200 ».

Les comprimés d'Ibuprofen 200 mg contiennent 200 mg d'ibuprofène ainsi que les ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique) : acide stéarique, amidon pré-gélatinisé, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hypromellose, oxydes de fer, polydextrose, polyéthylène glycol.

Les comprimés d'Ibuprofen 400 mg sont disponibles en couleur brune, enrobés, biconvexes en forme de capsule embossés avec « IBU » et « 400 ».

Les comprimés d'Ibuprofen 400 mg contiennent 400 mg d'ibuprofène ainsi que les ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique) : acide stéarique, amidon pré-gélatinisé, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hypromellose, oxydes de fer, polydextrose, polyéthylène glycol.

Formats disponibles:

Comprimés de 200 mg: 24, 30, 50, 60, 100, 120, 150, 200, 250 ou 500 comprimés par bouteille.

Comprimés de 400 mg: 16, 20, 32, 40, 72, 84, 144, 200, 250, 300, 400 ou 1000 comprimés par bouteille.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

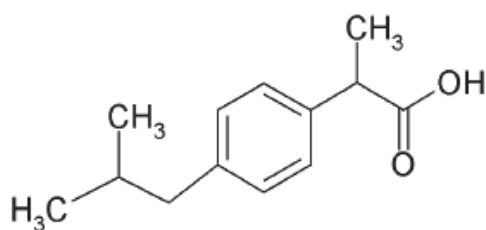
Substance pharmaceutique

a) **Nom propre** : ibuprofène

b) **Nom chimique** : acide 2-(*p*-isobutylphényl)propionique

c) **Formule moléculaire et masse moléculaire** : 206,28

d) **Formule développée** :



e) **Propriétés physicochimiques** :

- L'ibuprofène est une poudre cristalline blanche ayant une odeur caractéristique et un léger goût.
- Il est très légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool et les autres solvants organiques courants.
- Le pKa apparent de l'ibuprofène est 5,2.
- Son point de fusion est compris entre 75°C et 75,5 °C.

Études de bioéquivalence comparative

Suite à une dose unique de 200 mg d'ibuprofène chez l'humain, les niveaux sanguins étaient démontrables à 45 minutes et toujours présents à 6 heures, mais à des niveaux à peine détectables. Les niveaux maximum d'ibuprofène sérique sont généralement atteints 1-15 heures suite à l'administration d'un comprimé d'ibuprofène.

Lorsque l'ibuprofène est administré immédiatement après un repas, il y a une réduction du taux d'absorption mais aucune diminution notable de l'étendue de l'absorption. L'ibuprofène est fortement lié (99%) à l'albumine sérique humaine. À des concentrations thérapeutiques du médicament, approximativement 15% des sites primaires de liaison étaient estimés être occupés. Des études suggèrent que l'ibuprofène se lie à un seul endroit sur la molécule d'albumine.

L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'excrétion de l'ibuprofène est pratiquement complète 24 heures suivant la dernière dose. La demi-vie sérique de l'ibuprofène est 1.8 à 2.0 heures. Il n'y a pas de preuve d'accumulation du médicament ou d'induction enzymatique.

L'évaluation de la biodisponibilité comparative de l'ibuprofène 200 mg avec Motrin IB en utilisant une analyse sélective des isomères (R) et (S) *in vivo* est tabulée ci-dessous :

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative de l'ibuprofène 200 mg isomère (R) (RJ-92-588)

**Ibuprofène
(2 x 200 mg)**

**Moyenne géométrique Moyenne
arithmétique (C.V.%)**

(R) Ibuprofène	Test Ibuprofène	Référence Mortin IB *	Taux des moyennes (%)
ASC _r (µg.h/mL)	40.85 42.87 (30.4)	38.47 40.15 (28.1)	106.43
ASC ₄ (µg.h/mL)	41.68 43.53 (30.2)	39.25 40.86 (27.3)	106.06
C _{max} (µg.h/mL)	12.43 12.75 (25.9)	13.20 14.01 (33.5)	94.07
T _{max} (h)	1.72 (1.02)	1.51 (0.69)	-
T _{1/2 el} (h)	2.49 (0.55)	2.47 (0.80)	-

* Motrin IB fabriqué par McNeil, acheté au Canada

Pour les paramètres T_{max} et T_{1/2el}, les valeurs sont exprimés par les moyennes arithmétiques avec l'écart type entre parenthèses.

**Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative de l'ibuprofène 200 mg
isomère (S) (RJ-92-588)**

**Ibuprofène
(2 x 200 mg)**

**Moyenne géométrique Moyenne
arithmétique (C.V.%)**

(R) Ibuprofène	Test Ibuprofène	Référence Mortin IB *	Taux des moyennes (%)
ASC _r (µg.h/mL)	61.56 63.84 (27.1)	57.97 60.63 (29.3)	106.06
ASC ₄ (µg.h/mL)	63.43 65.78 (25.6)	60.34 62.90 (28.4)	104.87
C _{max} (µg.h/mL)	13.46 13.83 (25.6)	13.67 14.70 (32.7)	96.90
T _{max} (h)	1.99 (0.99)	1.86 (1.23)	-
T _{1/2 el} (h)	2.93 (0.76)	3.09 (2.17)	-

Pour les paramètres T_{max} et T_{1/2el}, les valeurs sont exprimés par les moyennes arithmétiques avec l'écart type entre parenthèses.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de l'ibuprofène en tant qu'analgésique et antipyrétique a été évaluée dans une variété d'études cliniques et modèles de la douleur.

Douleur dentaire

Chez l'adulte, les effets du médicament sur la douleur associée à une extraction dentaire sert de modèle de référence pour le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée. Il a été clairement établi que l'ibuprofène à 200 mg et à 400 mg procure un soulagement de la douleur significativement supérieur à celui associé au placebo. Lorsqu'on l'a comparé aux analgésiques « standard » sans ordonnance, l'ibuprofène à 200 mg s'est avéré similaire à l'AAS à 650 mg (21, 41).

Mal de gorge et otalgie (modèles pédiatriques)

Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, l'ibuprofène à 10 mg/kg s'est révélé efficace pour soulager la douleur dans un modèle de mal de gorge, que ce soit pour une douleur postopératoire

(amygdalectomie) (42) ou pour une pharyngite causée par une infection des voies respiratoires supérieures (43).

On a effectué des essais cliniques contrôlés afin de comparer l'ibuprofène (5 et 10 mg/kg) et l'acétaminophène (12,5 mg/kg) chez des enfants âgés de 5 à 12 ans souffrant de maux de gorge probablement causés par une otite moyenne aiguë. Les trois traitements actifs ont procuré un soulagement notable de la douleur comparativement au placebo dans les 1 à 2 heures ayant suivi l'administration et ont eu une durée d'action maximale de 6 heures. On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les trois traitements actifs quant au degré d'effet antalgique maximal, malgré le fait qu'on ait relevé une tendance en faveur de l'ibuprofène à 10 mg/kg. L'ibuprofène à 5 mg/kg a eu un effet antalgique comparable à celui de l'acétaminophène à 12,5 mg/kg. L'ibuprofène à 10 mg/kg a eu un effet antalgique supérieur à celui de l'acétaminophène à 12,5 mg/kg entre 3 et 6 heures après l'administration. Un schéma posologique pédiatrique a été mis au point pour MOTRIN® pour enfants sur la base d'une dose d'ibuprofène d'environ 7,5 mg/kg de poids corporel.

Dysménorrhée

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines tels que l'ibuprofène conviennent particulièrement au traitement de la dysménorrhée primaire. Actuellement on pense que les douleurs menstruelles résultent d'une activité utérine anormale, qui est secondaire à l'augmentation de la production et de la libération des prostaglandines par l'endomètre qui se produit au moment des règles.

Plusieurs essais cliniques adéquats et bien contrôlés ont fourni des données probantes quant à l'innocuité et à l'efficacité de l'ibuprofène administré à des doses de 200 à 400 mg dans le soulagement des douleurs associées aux crampes menstruelles (44, 45, 46).

Un résumé des essais portant sur l'ibuprofène employé dans le traitement de la dysménorrhée indique que la dose habituellement administrée est de 400 mg. Les quelques études ayant porté sur la dose de 200 mg indiquent que l'ibuprofène administré aux doses de 200 mg ou de 400 mg est supérieur à l'AAS à la dose de 650 mg (47).

Douleur associée à l'arthrose

Plusieurs études cliniques contrôlées chez l'adulte ont fourni des données probantes confirmant l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène administré à des doses quotidiennes de 1200 mg ou moins pour soulager la douleur associée à l'arthrose (48, 49, 50, 51, 52). Collectivement, ces études soutiennent l'indication pour le soulagement temporaire des douleurs mineures de l'arthrite et, combinées avec les études sur l'effet analgésique de doses uniques, soutiennent l'indication élargie suivante : pour le soulagement temporaire des douleurs mineures.

Céphalées

L'ibuprofène est également employé avec succès dans le soulagement des céphalées. On a établi que l'efficacité de l'ibuprofène à 200 mg est significativement supérieure à celle du placebo et de l'AAS à 650 mg dans le traitement des céphalées par contraction musculaire (24). Aucune différence dans la fréquence des effets indésirables n'a été constatée entre les groupes de traitement. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude menée auprès de patients adressés à une clinique des céphalées qui souffraient de céphalées par contraction musculaire fréquentes (53).

Lésions des tissus mous

Plusieurs études ont permis de confirmer l'efficacité de doses analgésiques d'ibuprofène dans le traitement des lésions des tissus mous telles que les douleurs musculaires et les blessures d'athlétisme (54, 55).

Fièvre

Les études menées sur l'efficacité de l'ibuprofène pour soulager la fièvre chez l'adulte et l'enfant attestent que l'ibuprofène est un antipyrétique efficace (26, 27, 28, 56, 57), avec une durée d'action maximale de huit heures à la dose de 7,5 mg/kg.

Des essais cliniques contrôlés ont été réalisés pour comparer l'ibuprofène (5 à 10 mg/kg) et l'acétaminophène (10 à 15 mg/kg) chez des enfants âgés de six mois à 12 ans présentant une fièvre due à une infection virale. Dans ces études, les différences entre les traitements sur le plan de la réduction de la fièvre étaient peu notables au cours de la première heure, et l'effet antipyrétique maximal a été atteint en deux à quatre heures. Selon certaines données, les doses élevées d'ibuprofène (10 mg/kg) avaient un effet prolongé (de six à huit heures) et une efficacité supérieure chez les enfants dont la fièvre était plus élevée au départ (supérieure à 39,1 °C ou 102,5 °F), mais le nombre de patients n'a pas permis de tirer des conclusions définitives. Chez les enfants dont la fièvre initiale était de 39,1 °C (102,5 °F) ou moins, les deux doses d'ibuprofène et d'acétaminophène ont été d'une efficacité égale à leur effet maximum.

Les résultats d'un essai clinique contrôlé ayant pour but de comparer une dose unique d'ibuprofène de 7,5 mg/kg avec une dose d'acétaminophène de 12,5 mg/kg ont permis de conclure à la supériorité de l'ibuprofène sur une période de huit heures.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

Pharmacodynamie

Malgré que le mécanisme d'action précis de l'ibuprofène n'ait pas été entièrement élucidé, on s'accorde pour dire que le médicament exerce ses effets en inhibant la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition empêche la sensibilisation des tissus par les prostaglandines aux autres médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la thermorégulation, ce qui rend compte de l'effet de l'ibuprofène et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la douleur, l'inflammation et la fièvre (16).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ibuprofène a été mise en évidence dans plusieurs modèles expérimentaux : microsomes de vésicule séminale de taureau (34), estomac, duodénum, rein et cerveau de rat (35), préparations microsomales de cerveau et de substance médullaire du rein de lapin (36).

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a été confirmée dans plusieurs modèles animaux : torsions convulsives induites par la phénylbenzoquinone chez la souris, torsions convulsives induites par l'acétylcholine chez la souris, modèle de Randall-Selitto de l'inflammation de la patte chez le rat, test de la plaque chauffante chez la souris et modèle de l'arthrite induite par un

adjuvant chez le rat (37, 38, 39).

L'activité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée dans l'expérience de la fièvre induite par la levure chez le rat (37, 38, 39).

Pharmacocinétique

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

Les études menées chez le rat indiquent que l'ibuprofène est faiblement absorbé dans l'estomac et que son principal site d'absorption est l'intestin. L'administration de doses uniques d'ibuprofène marqué au C14 à des rats, à des lapins et à des chiens a permis de constater que les vitesses d'absorption sont élevées (40).

Les études portant sur la distribution tissulaire menées chez le rat après des doses uniques ou répétées de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au C14 ont permis de constater que l'ibuprofène est largement distribué et que la radioactivité s'accumule notamment dans la thyroïde, les surrénales, les ovaires, le tissu adipeux et la peau. On a observé que l'ibuprofène traverse le placenta, atteignant des concentrations plasmatiques similaires chez les rates gravides et les fœtus (40).

Les études sur la liaison aux protéines effectuées avec des concentrations plasmatiques de 20 µg/ml indiquent que le pourcentage de liaison de l'ibuprofène est de 96 % chez le rat, de 99 % chez le chien, de 95 % chez le babouin et de 99 % chez l'humain (29).

Le nombre de métabolites de l'ibuprofène retrouvés dans le plasma est de quatre chez le lapin, trois chez le rat, aucun chez le chien, deux chez le babouin et deux chez l'humain, le foie étant le principal siège de son métabolisme (40, 29). On a noté divers degrés d'excrétion des métabolites dans l'urine et les selles, ce qui indique que la part jouée par les reins et les voies biliaires dans l'excrétion des métabolites est variable selon les espèces.

Études chez l'humain

Pharmacodynamie

Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires en bonne santé : Selon certaines données expérimentales, l'ibuprofène inhiberait l'effet de l'AAS faiblement dosé (81 à 325 mg/jour) sur l'agrégation plaquettaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble. Dans une étude, lorsqu'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène a été administrée dans les 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise d'AAS à libération immédiate, on a observé une diminution de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane et l'agrégation plaquettaire. Toutefois, le caractère limité de ces données et les incertitudes inhérentes à l'extrapolation de données *ex vivo* au contexte clinique font en sorte qu'il n'est pas possible d'en tirer des conclusions définitives à l'égard de l'usage normal de l'ibuprofène; aucun effet cliniquement pertinent n'est à prévoir pour l'emploi occasionnel de l'ibuprofène.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée chez l'humain. À la lumière des données actuelles, on ne peut pas conclure qu'il existe une variabilité en fonction de l'âge cliniquement notable de la cinétique de l'ibuprofène chez les enfants fébriles âgés de trois mois à 12 ans (58), mais on a relevé certaines différences entre l'adulte et l'enfant dans les paramètres pharmacocinétiques comme le volume de distribution et la clairance (59).

Absorption : Selon des études *in vivo*, l'ibuprofène est bien absorbé par voie orale; les concentrations plasmatiques maximales sont habituellement observées dans un délai de une à deux heures, tout au plus. L'administration orale d'une dose unique de 200 mg à six hommes en bonne santé et à jeun a produit des concentrations plasmatiques maximales de 15,0 µg/ml après 45 minutes (12). Dans une autre étude portant sur l'administration d'une dose orale unique de 400 mg, les concentrations sériques maximales étaient de 31,9 + 8,8 µg/ml, 30 minutes après l'ingestion, mais seize heures après l'administration elles n'étaient plus que de 1 µg/ml (13). Des valeurs comparables pour les concentrations sériques et les délais d'atteinte des concentrations maximales dans les deux premières heures suivant l'administration ont été confirmées par d'autres études portant sur l'administration de comprimés durs de 200 mg et de 400 mg (60, 31). Une étude ayant porté sur des doses multiples de 200 mg d'ibuprofène en comprimés administrées trois fois par jour pendant deux semaines n'a mis en évidence aucune accumulation d'ibuprofène (29). Comme c'est le cas pour la plupart des préparations en comprimés et en suspension, la suspension MOTRIN® pour enfants est absorbée un peu plus rapidement que les comprimés, l'atteinte des concentrations maximales survenant habituellement dans un délai d'une heure ou moins.

Distribution : Comme la plupart des médicaments de sa classe, l'ibuprofène se lie fortement aux protéines (> 99 % à 20 µg/ml) (29, 30). Selon les données obtenues avec l'administration orale, le volume de distribution peut varier en fonction de l'âge et de l'état fébrile. Chez l'enfant fébrile âgé de moins de 11 ans, le volume de distribution est d'environ 0,2 L/kg alors qu'il est d'environ 0,12 L/kg chez l'adulte. La signification clinique de cette observation reste toutefois inconnue (59). La distribution tissulaire de l'ibuprofène est également élevée chez l'humain. D'après les études ayant comparé les concentrations dans le liquide synovial et dans le sérum, l'état d'équilibre est atteint dans un délai maximum d'environ 3 à 5 heures après l'ingestion (31).

Métabolisme : L'ibuprofène est fortement métabolisé chez l'humain; environ 84 % de la dose se retrouve dans l'urine, essentiellement sous la forme de métabolites hydroxyconjugués ou carboxyconjugués, alors que la fraction inchangée du médicament excrété n'est que d'environ 1 % (8). Les deux principaux métabolites de l'ibuprofène chez l'humain sont dépourvus d'activité dans le test de l'érythème induit par les ultraviolets chez le cobaye ainsi que dans le test des torsions convulsives induites par l'acétylcholine chez la souris aux doses de 10 mg/kg et 15 mg/kg, respectivement (38).

Élimination : L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'excrétion de l'ibuprofène est pratiquement totale 24 heures après la dernière dose. Sa courbe d'élimination plasmatique en fonction du temps est biphasique, avec une demi-vie d'environ 2,0 heures. Il n'existe aucune différence dans la vitesse ou la demi-vie d'élimination terminale entre l'enfant et l'adulte, mais la clairance accuse des variations selon l'âge et l'état fébrile (59). Cela semble indiquer que la différence observée dans la clairance est due au volume de distribution de

l'ibuprofène, selon ce qui a été mentionné plus haut. On ignore la signification clinique de ces différences de clairance, mais l'expérience clinique considérable avec l'ibuprofène chez l'enfant dans une plage de doses pertinente (5 à 10 mg/kg) indique qu'il existe une grande marge de sécurité.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité ont été réalisées chez plusieurs espèces animales, dont notamment la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le beagle.

Études de toxicité aiguë

Selon les études de toxicité aiguë sur doses uniques, l'ibuprofène administré à des doses létales déprime le système nerveux central chez les rongeurs et est ulcérogène à fortes doses chez les rongeurs et les non rongeurs. L'ulcérogenèse peut se produire à la suite d'une administration parentérale ou orale, ce qui indique que le mécanisme par lequel elle survient aurait une composante générale et une composante topique.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène chez les rongeurs a été étudiée au moyen de divers modèles.

Des doses uniques progressives d'ibuprofène ont été administrées par intubation ou par injection intrapéritonéale ou sous-cutanée à des groupes composés de 10 souris albinos mâles et de 10 rats albinos mâles. On a noté les réactions observables et les cas de mortalité sur une période de 14 jours. Les valeurs de la DL50 déterminées par cette méthode étaient de 800 mg/kg pour la voie orale et de 320 mg/kg pour la voie intrapéritonéale chez la souris, et de 1600 mg/kg pour la voie orale et de 1300 mg/kg pour la voie sous-cutanée chez le rat. Les signes d'intoxication aiguë étaient la prostration chez la souris, et la sédation, la prostration, la disparition du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez le rat. La mort est survenue dans les trois jours, par suite d'ulcères gastriques perforants chez la souris, et par suite d'ulcères intestinaux chez le rat, indépendamment de la voie d'administration (40).

Les études relatives à la DL50 menées sur d'autres souches de rats et de souris ont donné des résultats similaires, comme l'illustre le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 – Toxicité aiguë chez les rongeurs (DL₅₀)

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) (intervalle)
Souris albinos ^(40,37)	Orale Intrapéritonéale	800 à 1000 320
Rats albinos ⁽⁴⁰⁾	Orale Sous-cutanée	1600 1300
Rat Sprague Dawley ⁽⁶¹⁾		1050
Rat Long Evans ⁽⁶²⁾		1000

Lors d'une comparaison de plusieurs AINS, dont l'ibuprofène, des rats mâles ont été sacrifiés et leur estomac retiré et examiné à la recherche d'ulcères, trois ou 24 heures après une administration orale unique d'ibuprofène à diverses doses (63). Au moyen d'une technique standard, on a établi une cote moyenne pour chaque groupe de dose et on a exprimé le potentiel ulcérogène en tant que dose ulcérogène minimum. La dose orale ulcérogène minimum était de six à 13 mg/kg chez le rat.

Dans une autre étude, on a étudié l'apparition de lésions gastro-intestinales chez le rat par comparaison de doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS après une administration orale ou intraveineuse (62). Des rats Long Evans mâles et femelles ont été employés dans toutes les expériences. Les animaux ont été maintenus à jeun durant les huit heures qui précédaient l'administration du médicament. Une fois le traitement administré, ils ont reçu une alimentation normale et ont été sacrifiés après 17 heures. On a examiné les muqueuses gastrique et intestinale à la recherche d'ulcères. On a calculé la dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités (DU50). La DU50 était de 70 mg/kg pour l'administration orale et de 210 mg/kg pour l'administration intraveineuse. La DU50 intestinale était de 88 mg/kg pour l'administration orale et de 172 mg/kg pour l'administration intraveineuse. L'indice de gravité calculé pour les lésions gastriques était plus élevé pour l'administration orale que pour l'administration intraveineuse, à toutes les doses évaluées.

Le tableau 2 ci-dessous présente un résumé des résultats des études effectuées sur le potentiel ulcérogène de l'ibuprofène.

Tableau 2 – Étude sur l'ulcérogénicité de doses uniques chez les rongeurs

Espèce	Voie d'administration	DU ₅₀ *(mg/kg)	DUM**(mg/kg)
Rat Long Evans ⁽⁶²⁾	Orale	70	50
	i.v.	210	-
Rat Sprague Dawley ⁽⁶³⁾	Orale	-	6 à 13

* DU₅₀= dose ulcérogène chez 50% des animaux traités

** DUM = dose ulcérogène minimum

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

Diverses doses orales uniques d'ibuprofène ont été administrées à des chiens qui ont par la suite subi des examens hématologiques et des analyses biochimiques du sang et de l'urine, ainsi qu'une recherche de sang occulte dans les selles (40). Un examen macroscopique des principaux organes a été effectué après que les animaux aient été sacrifiés. Aucun effet toxique n'a été constaté avec les doses de 20 et de 50 mg/kg. Les doses orales de 125 mg/kg et plus ont provoqué émèse, diarrhée, albuminurie, sang dans les selles et érosions de l'antré et du pyllore.

Études de toxicité avec doses multiples

Des études ont été réalisées pour évaluer l'ulcérogénicité de doses multiples d'ibuprofène.

On a administré de l'ibuprofène à des rats par voie orale pendant un nombre prédéterminé de

jours consécutives, puis on a sacrifié les animaux. L'effet ulcérogène de l'ibuprofène administré par voie orale a été évalué au moyen de divers systèmes de notation tels que le pourcentage d'animaux présentant des ulcères à une dose déterminée, ou la DU50.

Dans une étude représentative, on a administré à des rats Long Evans divers AINS une fois par jour pendant cinq jours (62), après quoi on a examiné les muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle à la recherche d'ulcérations. On a ensuite calculé la DU50, la DUM et le rapport de puissance du médicament pour chacun des AINS. Les doses ulcérogènes minimums d'ibuprofène étaient de 25 mg/kg pour l'estomac et de 50 mg/kg pour l'intestin.

Le tableau 3 ci-dessous présente les résultats d'études similaires portant sur le potentiel ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène.

Tableau 3 - Études sur la toxicité de doses orales multiples

Espèce	Dose quotidienne	Durée	Facteur ulcérogène
Rat Albinos ⁽⁶⁴⁾	400mg/kg	30 heures	Ulcères chez 100% des animaux
Rat Albinos ⁽³⁷⁾		4 jours	UD ₅₀ = 455 mg/kg/day UD ₂₈ = 240 mg/kg/day
Rat Long Evans ⁽⁶²⁾		5 jours	MUD = 25-50 mg/kg/day
Rat Sprague Dawley ⁽⁶⁵⁾	5.8 à 225 mg/kg	10 jours	None
Rat Albinos ⁽⁴⁰⁾	7,5 mg/kg 180 mg/kg	26 semaines 26 semaines	None Ulcers in 20%
Chien ⁽⁴⁰⁾	4 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg	30 jours 30 jours 30 jours	None 100% 100%

Aucun autre système organique n'a paru notablement touché lors de ces études sur l'administration chronique. Dans une étude de 30 jours (66), des rats Wistar recevant 157 mg/kg/jour d'ibuprofène avaient des taux sériques de transaminases environ deux fois plus élevés que ceux du groupe témoin, non traité. L'administration de doses plus faibles d'ibuprofène dans la même étude n'a pas eu d'effet sur l'activité de ces enzymes.

Dans des études sur la toxicité chronique chez le chien, on n'a relevé aucun signe manifeste ou clinique de toxicité aux doses de 4, 8 ou 16 mg/kg/jour administrées pendant 30 jours (40). Cependant, chez tous les chiens qui avaient reçu le médicament à raison de 8 ou de 16 mg/kg/jour, l'autopsie a révélé des ulcères ou des érosions gastriques. Aucune lésion n'est apparue chez les chiens ayant reçu la dose de 4 mg/kg/jour.

Lors d'une évaluation plus poussée de la toxicité chronique de l'ibuprofène chez le chien, on a étudié les effets de l'administration orale du médicament aux doses de 0, 2, 4 ou 26 mg/kg/jour pendant 26 semaines (40). Des analyses sanguines, urinaires et fécales ont été effectuées périodiquement. Au terme de l'étude, on a procédé à un examen histologique d'organes et de tissus sélectionnés. Pendant la période de 26 semaines, certains signes réversibles de troubles gastro-intestinaux caractérisés par des vomissements fréquents, de la diarrhée, parfois du sang frais dans les selles à l'occasion et une perte de poids ont été observés chez les deux chiens femelles, mais pas chez les mâles, à la dose de 16 mg/kg d'ibuprofène. Du sang occulte a été

décelé irrégulièrement dans les échantillons de selles, mais les analyses urinaires, les tests de la fonction hépatique et les autres paramètres hématologiques et de la biochimie sanguine n'ont pas été notablement modifiés. Les organes apparaissaient normaux à l'examen macroscopique, exception faite pour des lésions ulcéreuses dans les voies digestives chez tous les chiens ayant reçu la dose de 16 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable ni lésion gastro-intestinale n'ont été observés chez les chiens ayant reçu les doses de 2 et 4 mg/kg/jour.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène de l'ibuprofène a été évalué dans le cadre d'études au cours desquelles on a administré un minimum de 100 mg/kg/jour d'ibuprofène à des souris pendant 80 semaines, et 60 mg/kg/jour à des rats pendant 2 ans (67). La proportion d'animaux porteurs de tumeurs, tous types confondus, n'était pas différente de celle observée dans le groupe témoin. Ces études confirment que chez la souris et le rat, l'ibuprofène ne provoque pas de tumeurs au foie ou aux autres organes. En outre, malgré la longue durée du traitement, aucune lésion hépatique associée au médicament n'a été observée chez ces deux espèces.

Tératogénicité et reproduction

Des études ont été menées chez le lapin et le rat afin d'évaluer la tératogénicité de l'ibuprofène (40). Leurs résultats indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques aux lapins et qu'il est dépourvu d'activité embryotoxique ou tératogène chez les rats femelles, même aux doses ulcérogènes.

Selon les études réalisées sur des lambeaux circulaires de canal artériel de fœtus de mouton, l'ibuprofène déclencherait une contraction du canal artériel (68). Cet effet est toutefois prévisible en raison de l'effet inhibiteur connu de l'ibuprofène sur les prostaglandines.

BIBLIOGRAPHIE

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

13. Kaiser DG, Martin RS. Electron-capture GLC determination of ibuprofen in serum. *J Pharm Sci* 1978; 67:627-630.
14. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
15. Hillis WS. Areas of emerging interest in analgesia: Cardiovascular complications. *Am J Ther* 2002; 9:259-269.
16. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; 674-689, 700-703.
17. FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442. Review
18. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104:2280-2288.
19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgo-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
20. Brooks CD, Schlagel CA, Sekhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res* 1973; 15:180-190.
21. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 1977; 35:898-903.
22. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharm Ther Dent* 1980; 5:69-72.
23. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low doses of ibuprofen in dental extraction pain. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:249.
24. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle extraction headache. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:199.
25. Iles JD. Relief of postoperative pain by ibuprofen: a report of two studies. *Can J Surg* 1980; 23:288-290.
26. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assoc Physicians India* 1973; 21:579-584.

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

41. Cooper SA. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med* 1984; 77(1A):70-77.
42. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, et al. Randomized, double-blind, multicentre, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J. Pediatr* 1991; 119:811-814.
43. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:593-601.
44. Molla AL, Donald IF. A comparative study of ibuprofen and paracetamol in primary dysmenorrhea. *J Int Med Res* 1974; 2:395-399.
45. Shapiro SS, Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:327-334.
46. Gookin KS, Forman ES, Vecchio TJ, Wisner WL, Morrison JC. Comparative efficacy of ibuprofen, indomethacin and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1983; 76:1361-1362, 1367.
47. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A):87-94.
48. Miller AC, Buckler JW, Sheldrake FE. Clinical studies of ibuprofen. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:589-593
49. de Blecourt JJ. A comparative study of ibuprofen ('Brufen') and indomethacin in uncomplicated arthroses. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:477-480.
50. Chahade WH, Federico WA, Josef H, Cohen M. The evaluation of the analgesic activity and anti-inflammatory activity of ibuprofen in comparison with aspirin in patients suffering from osteoarthritis of the hips, knee and/or cervical, dorsal and/or lumbar spinal column in a double blind study. *Revista Brasileira de Medicina* 1976; 33:347-350.
51. Tyson VC, Glynn A. A comparative study of benoxaprofen and ibuprofen in osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol(Suppl 6)* 1980; 7:132-138.
52. Ruoff G, Williams S, Cooper W, Procaccini RL. Aspirin-acetaminophen vs. ibuprofen in a controlled multicenter double-blind study with patients experiencing pain associated with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1982; 31:821-831.
53. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23:206-210.

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

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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

IBUPROFEN d'ibuprofène Comprimés USP, 200 mg et 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 et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des IBUPROFEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

Les produits d'ibuprofène offrent un soulagement rapide et efficace des DOULEURS suivantes:

- les maux de tête, y compris les migraines légères ou modérées et les maux de tête dus à la tension;
- les douleurs menstruelles;
- les rages de dents, y compris celles causées par une extraction dentaire;
- l'inflammation causée par l'arthrite, les entorses et les luxations, les douleurs musculaires, osseuses et articulaires, y compris les maux de dos.

De plus, l'ibuprofène diminue efficacement la fièvre et soulage les douleurs et courbatures du rhume et de la grippe.

Les études cliniques ont montré que l'ibuprofène procure un soulagement pouvant durer jusqu'à 8 heures pour la fièvre et 6 heures pour la douleur.

Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène commence à agir rapidement et soulage la douleur là où elle commence.

L'ibuprofène fait partie d'une classe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les AINS agissent en empêchant le corps de produire certaines substances, les prostaglandines, qui jouent un rôle important dans la douleur et l'inflammation.

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

N'utilisez pas l'ibuprofène si vous :

- prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre AINS, y compris un autre médicament contenant de l'ibuprofène.
- êtes allergique ou avez déjà eu des réactions allergiques à l'ibuprofène, à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres AINS ou salicylates, ou à tout autre ingrédient du médicament (voir ci-dessous la liste des ingrédients non médicinaux). Les réactions allergiques peuvent se manifester par une urticaire, de la difficulté à respirer, choc, rougeur de la peau, éruption cutanée ou ampoules, une enflure du visage ou de la gorge ou encore une perte de conscience soudaine.
- avez des polypes nasaux (petites protubérances à l'intérieur du nez) ou avez déjà eu des réactions allergiques telles que : asthme, anaphylaxie (réaction allergique subite et grave, potentiellement mortelle), urticaire, rhinite (nez bouché ou qui coule; c'est un des symptômes possibles d'une allergie), éruption cutanée ou autre forme de réaction allergique.
- souffrez d'hypertension grave ou de maladie coronarienne grave.
- êtes dans un état de déshydratation (avez perdu beaucoup de liquide) en raison de vomissements, d'une diarrhée ou d'une hydratation insuffisante.
- avez un ulcère d'estomac, des saignements digestifs ou une maladie inflammatoire de l'intestin (p. ex. maladie de Crohn, colite) actifs ou récidivants.
- avez une maladie du foie ou des reins.
- souffrez de lupus érythémateux disséminé.
- juste avant ou après une chirurgie cardiaque
- êtes dans votre troisième trimestre de grossesse

L'ingrédient médicinal est :

Ibuprofène

Les ingrédients non-médicinaux importants sont

Les comprimés d'Ibuprofen 200 mg contiennent - ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique) : acide stéarique, amidon prégélatinisé, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hypromellose, oxydes de fer, polydextrose, polyéthylène glycol.

Les comprimés d'Ibuprofen 400 mg contiennent ingrédients non-médicinaux suivants (ordre alphabétique) : acide stéarique, amidon prégélatinisé, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hypromellose, oxydes de fer, polydextrose, polyéthylène glycol.

Les formes posologiques sont :

Comprimés: 200 mg et 400 mg

Les comprimés d'Ibuprofen 200 mg sont disponibles en

couleur brune, enrobés, biconvexes en forme de comprimé rond embossés avec « IBU et « 200 »; puis en couleur brune, enrobés, biconvexes en forme de capsule embossés avec « IBU » et « 200 ».

Les comprimés d'Ibuprofène 400 mg sont disponibles en couleur brune, enrobés, biconvexes en forme de capsule (caplet) embossés avec « IBU » et « 400 ».

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION

Mises en garde et précautions importantes Les personnes pouvant avoir une irritation des voies digestives, y compris celles ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, doivent faire preuve de prudence lorsqu'elles utilisent ce médicament. Les risques de saignements d'estomac sont plus élevés si vous avez: 60 ans ou plus, si vous avez eu un ulcère de l'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un anticoagulant, un médicament à base de stéroïde, prenez avec d'autres médicaments contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'ibuprofène, le naproxène, des médicaments anti-inflammatoires prescrits sur ordonnance. , consommez au moins trois boissons alcoolisées chaque jour pendant que vous utilisez ce produit.

Garder ce médicament hors de la portée des enfants.

AVANT de prendre l'ibuprofène, avisez votre médecin ou pharmacien si une ou plusieurs des situations suivantes s'appliquent à vous :

- ulcère d'estomac, hypertension, asthme, insuffisance cardiaque, maladie du rein ou du foie ou maladie de la thyroïde, glaucome, diabète, alcoolisme, antécédents de saignements de l'estomac, lupus érythémateux disséminé, ou toute autre maladie ou état grave;
- traitement par des anticoagulants (fluidifiants du sang), des corticostéroïdes par voie orale ou par tout autre médicament;
- êtes dans votre premier ou deuxième trimestre de grossesse
- essayent de concevoir
- allaitez un bébé;
- âge de plus de 65 ans;
- traitement par de l'AAS à faible dose;
- asthme ou polypes nasaux (petites protubérances dans le nez);
- trouble de la coagulation sanguine (p. ex. hémophilie, anémie falciforme, etc.);
- maladie du cœur;
- symptômes urinaires anormaux (p. ex. problèmes de vessie);
- régime spécial (p. ex. faible en sodium);
- hyperkaliémie (trop de potassium dans le sang).

L'utilisation continue à long terme peut augmenter le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

INTÉRACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Lorsque vous consultez un médecin, dentiste ou pharmacien, dites-lui que vous prenez ce médicament.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec Comprimés d'ibuprofène : acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS, anticoagulants (fluidifiants du sang), antihypertenseurs (médicaments contre l'hypertension), diurétiques (médicaments qui augmentent l'élimination d'eau par les reins), glucocorticoïdes (stéroïdes par voie orale), lithium, hypoglycémiant (médicaments contre le diabète), méthotrexate, phénytoïne, acétaminophène et digoxine.

Ne prenez pas ce médicament si vous prenez de faibles doses d'AAS (81 à 325 mg) chaque jour, sans en parler d'abord à votre médecin ou pharmacien. L'ibuprofène peut perturber les effets bénéfiques de l'AAS.

BON USAGE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Veillez prendre la dose recommandée pour chaque concentration d'ibuprofène selon le tableau suivant.

Produit	Concentration (mg d'ibuprofène/comprimé)	Dose orale unique	Dose maximum par jour (1200 mg)
Ibuprofène	200 mg	1 ou 2 comprimés	6 comprimés
Ibuprofène	400 mg	1 comprimé	3 comprimés

Vous pouvez prendre une dose orale unique toutes les 4 à 6 heures au besoin. Ne dépassez pas la dose maximum par jour (1200 mg en 24 heures), sauf sur avis contraire de votre médecin. Prenez le médicament avec de la nourriture ou du lait si vous avez des dérangements d'estomac. Ne prenez pas Comprimés d'ibuprofène pendant plus de 5 jours de suite pour soulager la douleur, ou pendant plus de 3 jours de suite pour soulager la fièvre, sans en parler d'abord à votre médecin ou dentiste.

Ne prenez pas ce médicament si vous prenez aussi de l'AAS, un autre médicament contenant de l'ibuprofène, ou tout autre médicament contre la douleur ou la fièvre.

Pour que ce médicament soit efficace, et à moins d'instructions contraires de votre médecin ou dentiste, ÉVITEZ de :

- dépasser le nombre de comprimés ou caplets pour chaque dose orale unique;
- prendre plus d'une dose par période de 4 à 6 heures;
- prendre ce médicament pendant une durée qui

- dépasse la durée maximum recommandée;
- dépasser la dose recommandée pour soulager vos symptômes.

Surdosage:

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un praticien de la santé ou service d'urgence de l'hôpital-ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Prenez la dose oubliée sans attendre. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée, mais prenez la dose suivante à l'heure prescrite. Ne doublez pas la dose.

QUE FAIRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

Si vous constatez des symptômes inhabituels ou si les réactions suivantes apparaissent pendant le traitement, arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin : nausées, vomissements, douleurs au ventre ou diarrhée; brûlures d'estomac, ballonnements ou constipation; rétention de liquide; éruption cutanée ou démangeaisons; vertiges; trouble de la vision, quel qu'il soit; tintements ou bourdonnements d'oreille, vomissements avec sang ou selles goudronneuses, ictère (coloration jaune des yeux ou de la peau en raison de problèmes au foie).

Si vous avez des vertiges, une vision trouble ou des problèmes d'ouïe pendant votre traitement avec Comprimés d'ibuprofène, veuillez faire preuve de prudence lorsque vous devez faire des activités requérant de la vigilance.

L'ibuprofène peut causer une réaction allergique grave qui se manifeste par : respiration sifflante, enflure du visage, urticaire, essoufflement, choc ou battements du cœur irréguliers. Ces réactions peuvent toutes être graves. Si elles surviennent, arrêtez de prendre le médicament et demandez immédiatement une aide médicale d'urgence.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous constatez des effets inattendus pendant votre traitement avec l'ibuprofène, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez-les à une température comprise entre 15 et 30°C (entre 59 et 86°F).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada:

- Visiter la page Web sur le signalement des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment signaler en ligne, par courrier ou par fax; ou
- Téléphoner sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez plus d'informations sur Ibuprofen:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouver la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et inclut cette information sur les médicaments du patient en visitant le site Web de Santé Canada(<https://www.canada.ca/fr/health-canada.html>); ou en appelant au 1-450-449-9272.

Ce dépliant a été préparé par Angita Pharma Inc.

1310, rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3

Date de préparation: 26 février, 2020