

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg**

Ibuprofène en gélules à 200 mg (acide libre et sel de potassium)

### **IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg**

Ibuprofène en gélules à 400 mg (acide libre et sel de potassium)

Analgésique/Antipyrétique

Catalent Ontario Limited  
215, Ambassador Drive

Windsor (Ontario)  
N9C 3R5

Numéro de contrôle : 236835

DATE DE RÉVISION :  
**1 mai 2020**

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE .....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	29
MICROBIOLOGIE.....	30
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>44</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>47</b>

**IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg**  
**IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg**

Ibuprofène en gélules

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Gélules dosées à 200 mg	FD&C vert n° 3, gélatine, chaînes polymères de haut poids moléculaire, encre pharmaceutique (contient du dioxyde de titane et de la gomme laque), mannitol, polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, eau purifiée, 1,4-sorbitan et sorbitol
	Gélules dosées à 400 mg	Gélatine, chaînes polymères de haut poids moléculaire, encre pharmaceutique (contient de l'oxyde de fer noir et de l'hypromellose), mannitol, polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, eau purifiée, 1,4-sorbitan et sorbitol

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (ibuprofène) sont indiqués pour :

- les céphalées, y compris les céphalées de tension;
- les migraines légères ou modérées, y compris les symptômes qui y sont associés comme les nausées ainsi que la sensibilité à la lumière et au bruit;
- le soulagement des douleurs et courbatures légères d'origine musculaire, osseuse et articulaire, des douleurs en général, des maux de dos, des entorses et des foulures;
- la douleur causée par l'inflammation associée à des troubles tels que :
  - l'arthrite,
  - le surmenage physique ou athlétique (p. ex., entorses et foulures);
- les crampes menstruelles (dysménorrhée);
- les maux de dents;

- les douleurs et courbatures causées par le rhume ou la grippe;
- la réduction de la fièvre.

La littérature médicale publiée à l'échelle mondiale comprend de nombreuses données montrant l'efficacité des doses de 200 à 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère ou modérée dans un vaste éventail de modèles de douleur. Dans les études portant sur des comprimés de 400 mg d'ibuprofène utilisés pour soulager la douleur causée par les inclusions dentaires, le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement perceptible confirmé de la douleur variait de 24 à 48 minutes après la prise du médicament, et le temps médian écoulé avant l'utilisation d'un médicament de secours allait de 5,7 à 10,1 heures<sup>26-27, 122-129</sup>.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge; un aperçu de ces différences est présenté dans les sections pertinentes (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Par conséquent, l'utilisation d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg/IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (ibuprofène) dans cette population n'est pas recommandée.

**Enfants (< 12 ans) :** IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (ibuprofène) ne sont pas indiqués chez les enfants de moins de 12 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère peptique actif, antécédents d'ulcère récurrent ou maladie inflammatoire de l'intestin active.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS.
- IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ni chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/l'œdème angioneurotique, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable.
- Insuffisance hépatique significative ou maladie hépatique active.
- Fonction rénale gravement atteinte ou en voie de détérioration (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est moins marquée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer davantage lorsqu'on leur prescrit des AINS. Il est donc important de les suivre étroitement.

- Il est déconseillé de prendre de l'ibuprofène en même temps que d'autres AINS en raison de l'absence de preuves d'avantages synergiques, ainsi que du risque d'addition des effets secondaires.
- Les enfants qui souffrent de maladies rénales ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé durant le troisième trimestre de la grossesse.
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé juste avant ou juste après une chirurgie cardiaque.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie avec de la fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique et Fonction rénale).
- Enfants et adolescents (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Antihypertenseurs).
- Utiliser avec prudence chez les patients qui sont sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Anticoagulants coumariniques).
- Le risque de toxicité rénale est le plus élevé chez les patients qui présentent une dysfonction rénale, de l'insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ou qui prennent des diurétiques, ainsi que chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale).
- Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire).
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières: Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

### **Généralités**

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

L'utilisation concomitante d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg et de tout autre AINS n'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs (voir

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Sans objet.

### **Système cardiovasculaire**

L'utilisation d'ibuprofène peut déclencher de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque inadéquate, de l'hypertension et des palpitations.

L'emploi prolongé continu peut accroître le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral<sup>130</sup>.

### **Dépendance et tolérance**

Sans objet

### **Oreilles, nez et gorge**

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

### **Système endocrinien et métabolisme**

Sans objet.

### **Équilibre hydroélectrolytique**

On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par l'ibuprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par l'ibuprofène déclenche une insuffisance cardiaque congestive chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg doivent être employés avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne.

Les traitements par les AINS peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les patients âgés et les patients qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les concentrations sériques d'électrolytes doivent être mesurées périodiquement lors d'un traitement de longue durée, notamment chez les patients à risque.

### **Appareil digestif**

Des effets toxiques graves sur le tube digestif, tels que les suivants : ulcère peptique, perforation ou saignements gastro-intestinaux, parfois graves et dans certains cas mortels, peuvent survenir à n'importe quel moment, accompagnés ou non de symptômes, chez les patients qui prennent des AINS, dont l'ibuprofène.

Les problèmes digestifs hauts mineurs tels que la dyspepsie sont fréquents et se manifestent

habituellement au début du traitement. Le médecin devrait surveiller l'apparition d'ulcère et de saignements chez les patients traités par des AINS, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs.

Lors d'essais cliniques menés auprès de sujets à qui ces agents ont été administrés, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Au-delà d'un an, le risque demeure et pourrait augmenter. L'incidence de telles complications s'accroît avec la dose.

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg devraient être administrés sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations gastro-intestinales, notamment à ceux qui ont des antécédents d'ulcère peptique, de diverticulose ou de maladies inflammatoires de l'intestin comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

Il faut informer les patients des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave tout en leur recommandant de consulter un médecin dès l'apparition d'une dyspepsie persistante ou en cas d'autres signes ou symptômes d'ulcération ou de saignements gastro-intestinaux. Les complications pouvant survenir sans symptômes avant-coureurs, les médecins doivent effectuer un suivi des patients qui reçoivent un traitement de longue durée en vérifiant régulièrement leur taux d'hémoglobine et en demeurant vigilants quant aux signes et symptômes d'ulcération et de saignements; ils doivent également expliquer aux patients l'importance d'un tel suivi.

En cas d'ulcère soupçonné ou confirmé, ou saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement de prendre IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg, instituer un traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a permis de déterminer des groupes de patients ne présentant pas de risque d'ulcération ou de saignements. Les principaux facteurs de risque sont des antécédents de manifestations gastro-intestinales graves et l'âge. Parmi les autres facteurs pouvant accroître ce risque, mentionnons l'infection à *Helicobacter pylori*, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le fait d'être une femme ou l'usage concomitant d'anticoagulants, de stéroïdes oraux, d'antiplaquettaires (y compris l'AAS) ou d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Jusqu'à maintenant, les études ont montré que tous les AINS pouvaient causer des manifestations indésirables gastro-intestinales. Bien qu'on ne dispose toujours pas de données faisant nettement état de différences entre les divers AINS au chapitre du risque, il est possible que de telles différences soient démontrées dans le futur.

Il n'existe pas de preuves définitives indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine et/ou d'antiacides préviendrait la manifestation d'effets secondaires digestifs ou permettrait de continuer le traitement avec IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (ibuprofène) lorsque ces effets secondaires se manifestent.

### **Appareil génito-urinaire**

On sait que certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleurs à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître n'importe quand durant la prise d'un AINS. Certains cas se sont aggravés avec le temps lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, il faut cesser immédiatement le traitement par IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg afin de favoriser le rétablissement, et ce, avant de faire des examens urologiques ou d'instaurer des traitements.

### **Hématologie**

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex., ceux qui prennent des anticoagulants, qui souffrent d'hémophilie ou qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène. De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de warfarine commande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais pourraient avoir de graves conséquences.

### **Foie, voies biliaires et pancréas**

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des élévations à la limite de la normale de certains éléments du bilan hépatique chez une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 15 %. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, demeurer essentiellement stables ou disparaître. Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonctionnement hépatique, ou un résultat anormal au bilan hépatique, il faut l'examiner afin d'évaluer la possibilité de réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si le bilan hépatique demeure anormal, des signes ou symptômes cliniques de maladie hépatique apparaissent ou des manifestations générales surviennent (p. ex. : éosinophilie, éruptions cutanées, etc.).

Dans le cadre d'un traitement au long cours, le bilan hépatique doit être vérifié périodiquement. S'il est nécessaire de prescrire le présent médicament dans un contexte d'atteinte hépatique, une surveillance stricte doit être exercée.

On a évalué la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991<sup>73</sup>. De ce nombre, 311 716 personnes avaient reçu de l'ibuprofène sur ordonnance. L'incidence de lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000; soit la plus faible parmi les huit AINS étudiés.

De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle des patients qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Quant à l'ensemble des utilisateurs d'AINS, les seuls facteurs ayant eu un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'usage simultané d'un médicament hépatotoxique ou la présence d'arthrite rhumatoïde. À la lumière de ces données, l'usage d'ibuprofène à court terme comme analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude quant au risque d'hépatopathie.

### **Système immunitaire**

Les personnes présentant un syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, une rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas utiliser l'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes même si elles avaient pris des AINS par le passé sans avoir le moindre effet indésirable (voir *Contre-indications*).

Occasionnellement, on a observé avec l'emploi de certains AINS des symptômes de méningite aseptique (raideurs de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience). Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, collagénoses mixtes, etc.) semblent y être prédisposés. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance et surveiller toute manifestation de telles complications.

### **Système nerveux**

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression après avoir pris de l'ibuprofène. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils ont à accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

### **Fonction visuelle**

On a signalé des cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle après la prise d'ibuprofène ou d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, le traitement doit être interrompu et le patient doit subir un examen ophtalmologique. Un tel examen devrait être effectué périodiquement chez tous les patients qui reçoivent le présent médicament pendant une longue période.

### **Considérations périopératoires**

Voir *Contre-indications*. En général, la prise d'AINS doit être interrompue avant une intervention chirurgicale afin de réduire le risque de saignements postopératoires<sup>133</sup>.

### **Facultés mentales**

Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système nerveux*.

### **Fonction rénale**

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale ainsi

que d'autres lésions rénales. Chez les humains, certains cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie et à l'occasion, de syndrome néphrotique, ont été signalés.

Une seconde forme de toxicité rénale a été observée, chez des patients atteints d'affections prérénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou de la volémie, puisque les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction, proportionnelle à la dose, de la synthèse de prostaglandines, ce qui peut déclencher une décompensation patente de la fonction rénale. Cet effet risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une atteinte rénale, une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement hépatique, les patients qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption du traitement par l'AINS est généralement suivie d'un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; il faut donc utiliser ce médicament avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est atteinte. Les patients présentant une altération grave ou une détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont exposés à un risque. Les patients ayant une insuffisance rénale à des degrés moindres présentent un risque de détérioration de la fonction rénale lorsque des AINS leur sont prescrits. Dans un tel contexte, il faudra songer à réduire la dose d'ibuprofène et surveiller étroitement ces patients.

Dans le cadre d'un traitement au long cours, une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose.

### **Appareil respiratoire**

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux. Les personnes souffrant d'asthme ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas utiliser l'AAS ni d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes même si elles avaient pris des AINS par le passé sans avoir le moindre effet indésirable (voir *Contre-indications*).

### **Sensibilité et résistance**

Les patients présentant une hypersensibilité à un AINS donné peuvent également être hypersensibles à tout autre AINS.

### **Fonction sexuelle et reproduction**

Sans objet.

### **Peau et annexes cutanées**

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe ont été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est faible, et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées après le lancement du produit chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également associés à leur possible survenue. Le lien causal n'est donc PAS clair. Ces réactions risquent de menacer le pronostic vital, mais peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut dire aux patients

de cesser de prendre leur AINS et de communiquer avec leur médecin en cas d'éruption cutanée. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

**L'emploi d'ibuprofène est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir TOXICOLOGIE).**

**Il faut prescrire l'ibuprofène avec prudence aux femmes qui essaient de devenir enceintes, qui sont au premier ou au deuxième trimestre d'une grossesse ou qui allaitent (voir TOXICOLOGIE).**

Des études de reproduction menées chez des rates et des lapines n'ont pas montré de signes d'anomalies congénitales. Cependant, les études de reproduction sur des animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'usage d'ibuprofène en fin de grossesse doit être proscrit. Comme avec les autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, on a observé une augmentation de l'incidence de dystocie et de la parturition tardive chez le rat. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** La liaison de l'ibuprofène aux protéines dans une forte proportion et l'acidité relative du lait maternel par rapport au plasma tendent à inhiber l'excrétion du médicament dans le lait maternel<sup>8</sup>. Dans le cadre d'une étude, la concentration d'ibuprofène 30 minutes après ingestion d'une dose de 400 mg a été de 13 ng/ml<sup>18</sup>. Un coefficient lait-plasma de 1:126 signifie que le nourrisson est exposé à environ 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse la barrière placentaire chez l'humain ni dans quelle proportion, le cas échéant.

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies en ce qui concerne les produits visés par la présente monographie.

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous : avez 60 ans ou plus, avez eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un médicament qui éclaircit le sang ou un corticostéroïde, prenez d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, ou prenez 3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour pendant que vous utilisez ce produit. La plupart des complications mortelles touchant le tractus gastro-intestinal surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcération ou de saignements de l'œsophage inférieur.

Chez ces patients, on devrait envisager une dose de départ plus faible que la dose

habituellement recommandée, la régler au besoin et assurer une surveillance étroite.

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

Pour obtenir des renseignements sur la surveillance et les épreuves de laboratoire associées à l'utilisation d'ibuprofène, voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydroélectrolytique; Appareil digestif; Hématologie; Fonction hépatique; Fonction rénale et Populations particulières : Personnes âgées.*

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

#### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit (obtenu sur ordonnance)**

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités avec des doses prescrites  $\geq 1\ 200$  mg/jour.

Remarque : Les réactions énumérées ci-dessous, sous la rubrique Relation de cause à effet non démontrée sont ceux qui se sont produits dans des circonstances où il n'a pas été possible d'établir un lien causal. Cependant, la possibilité d'un lien entre l'ibuprofène et ces cas d'effets rarement signalés ne peut être écartée.

#### **Appareil digestif**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant un traitement par l'ibuprofène sur ordonnance touchent l'appareil digestif.

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

Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, trouble abdominal, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, gonflement gastro-intestinal (ballonnements ou flatulence).

Fréquence inférieure à 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie digestive, méléna, hépatite, ictère, bilan hépatique anormal (AST, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

#### **Allergies**

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

Relation de cause à effet non démontrée : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

## **Systeme nerveux central**

Fréquence de 3 à 9 % : étourdissements

Fréquence de 1 à 3 % : céphalées, nervosité

Fréquence inférieure à 1 % : dépression, insomnie

Relation de cause à effet non démontrée : paresthésies, hallucinations, rêves anormaux

Des cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite, accompagnée dans un cas d'éosinophilie du liquide céphalorachidien, ont été observés chez des patients qui avaient pris de l'ibuprofène de façon intermittente et ne présentaient pas de maladie du tissu conjonctif

## **Peau**

Fréquence de 3 à 9 % : éruptions cutanées (dont des éruptions maculopapulaire).

Fréquence de 1 à 3 % : prurit.

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

Relation de cause à effet non démontrée : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

## **Systeme cardiovasculaire**

Fréquence inférieure à 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients à la fonction cardiaque très diminuée, élévation de la tension artérielle.

Relation de cause à effet non démontrée : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

## **Organes des sens**

Fréquence de 1 à 3 % : acouphènes.

Fréquence inférieure à 1 % : amblyopie (vision embrouillée ou baisse de l'acuité visuelle, scotome et/ou modifications de la perception des couleurs). Tout patient qui se plaint de troubles visuels pendant un traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique.

Relation de cause à effet non démontrée : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

## **Hématologie**

Fréquence inférieure à 1 % : leucopénie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

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

### **Fonction rénale**

Relation de cause à effet non démontrée : réduction de la clairance de la créatine, polyurie, azotémie.

Comme les autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse rénale des prostaglandines, ce qui peut compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère qui avaient pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été signalés. Divers facteurs semblent augmenter le risque de néphrotoxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Fonction hépatique**

Fréquence inférieure à 1 % : hépatite, ictère, bilan hépatique anormal (AST, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

### **Système endocrinien**

Relation de cause à effet non démontrée : gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Des retards de règles allant jusqu'à deux semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes ayant pris de l'ibuprofène à raison de 400 mg, 3 f.p.j., pendant trois jours avant les règles.

### **Métabolisme**

Fréquence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention liquidienne.

Généralement, la rétention liquidienne répond rapidement à l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Produits en vente libre – données tirées de la littérature (publiées entre 1992 et 1999; doses ≤ 1 200 mg/jour)**

Un chercheur a effectué une analyse approfondie des données publiées concernant l'innocuité relative de doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène<sup>87</sup>. Sur un total de 96 études randomisées à double insu, 10 essais d'une durée de 7 jours ou moins portaient sur une comparaison directe de l'innocuité des deux médicaments. Les manifestations indésirables étaient plus fréquentes avec l'acétaminophène dans trois de ces essais, elles étaient plus fréquentes avec l'ibuprofène dans un essai, et on n'a signalé aucune manifestation indésirable dans six essais. Dans ce sous-ensemble de 10 études de comparaison directe, on a constaté que les manifestations gastro-intestinales indésirables, surtout la dyspepsie, les nausées ou les vomissements, étaient le type de manifestations les plus fréquentes. Aucune des manifestations gastro-intestinales n'ayant semblé nécessiter de suivi, ce qui a porté l'auteur à conclure

qu'aucune de ces réactions n'était grave.

Il a également été conclu que même si les données qui précèdent sont très sélectives et qu'elles sont fondées sur des renseignements provenant d'une variété de types d'études et de populations, elles indiquent néanmoins une fréquence relativement faible de réactions indésirables graves associées à la prise des deux médicaments lorsqu'ils sont pris aux posologies respectives indiquées en vente libre.

Une étude comparative avec placebo a été menée à double insu afin d'évaluer de manière prospective la tolérabilité gastro-intestinale de la dose et de la durée d'utilisation maximales indiquées pour l'ibuprofène en vente libre (1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs) chez des sujets en santé (N = 1 246) représentatifs d'une population d'utilisateurs d'analgésiques en vente libre<sup>88</sup>. La fréquence des effets indésirables digestifs était semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (67 sur 413, soit 16 %, avec le placebo et 161 sur 833, soit 19 % avec l'ibuprofène). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion d'abandons du traitement en raison de troubles digestifs. Les manifestations indésirables gastro-intestinales signalées par  $\geq 1$  % des sujets étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs à un test de détection du sang occulte dans les selles dont la fréquence était comparable dans les deux groupes. Lorsqu'il est utilisé selon les directives pour traiter la douleur épisodique, l'ibuprofène pris à la dose maximale indiquée en vente libre (1 200 mg/jour durant 10 jours) est bien toléré.

Selon deux analyses à essais multiples<sup>89, 90</sup> une méta-analyse<sup>91</sup> et une revue de la littérature<sup>87</sup>, des doses uniques d'ibuprofène étaient associées à une faible fréquence de réactions gastro-intestinales au médicament, qui était comparable à celles de l'acétaminophène et d'un placebo.

Des rapports provenant de programmes de déclarations spontanées au Royaume-Uni<sup>95</sup>, en France et aux États-Unis<sup>96</sup>, où l'ibuprofène est vendu sans ordonnance en doses quotidiennes allant jusqu'à 1 200 mg, confirment l'innocuité et l'acceptabilité du médicament sur le plan gastro-intestinal. Récemment, un vaste essai randomisé<sup>97</sup> qui comparait des doses indiquées en vente libre d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène chez 8 677 adultes a révélé les taux d'effets indésirables notables suivants : aspirine 18,7 %, ibuprofène 13,7 % et acétaminophène 14,5 %.

La différence entre l'ibuprofène et l'acétaminophène n'était pas statistiquement significative. L'étude a révélé que, dans l'ensemble, les manifestations gastro-intestinales (y compris la dyspepsie) et la douleur abdominale étaient moins fréquentes avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'aspirine (7,1 % et 6,8 %) [toutes les valeurs de  $p < 0,035$ ]. On a donc conclu que, dans l'ensemble, la tolérabilité de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle équivalait à celle de l'acétaminophène était supérieure à celle de l'AAS.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

- Avec l'acétaminophène, peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.
- Avec l'AAS ou d'autres AINS, peut causer des effets indésirables additifs (voir *CONTRE-INDICATIONS*).
- Avec des anticoagulants, peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex., saignements et ulcérations).
- Avec des antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être évalués individuellement.
- Avec la digoxine, peut augmenter la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité de la digoxine.
- Avec des diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec des hypoglycémisants (agents oraux et insuline), peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut accroître le taux plasmatique de lithium, réduire la clairance rénale du lithium et augmenter le risque de toxicité du lithium.
- Avec le méthotrexate, peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate

### **Aperçu**

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg ne sont pas recommandés pour une utilisation concomitante avec un autre AINS, y compris l'AAS.

Les médicaments qui interagissent ou qui pourraient interagir avec IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux, l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et d'autres médicaments qui se fixent aux protéines.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Acétaminophène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg n'est pas conseillée en raison du risque accru d'effets indésirables rénaux.

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

L'utilisation simultanée d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (ibuprofène) et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs. Des études chez les animaux ont montré que l'administration d'aspirine avec des AINS, dont l'ibuprofène, produit une diminution nette de l'action anti-inflammatoire et une baisse du taux sanguin de l'AINS. Les études de biodisponibilités après dose unique chez des volontaires sains n'ont montré aucun effet de l'AAS sur le taux sanguin d'ibuprofène. On n'a mené aucune étude de corrélation clinique.

Aucune baisse d'importance clinique de l'effet cardioprotecteur n'a été observée chez des patients prenant de l'AAS à faible dose (81 mg) ayant reçu 400 mg d'ibuprofène trois fois par

jour<sup>113</sup>, néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que la prise concomitante de différents AINS est associée à des effets indésirables additifs.

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

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour). L'utilisation quotidienne à long terme de l'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS administré à des fins de cardioprotection et pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral. Pour réduire cette interaction au minimum, les utilisateurs réguliers d'ibuprofène et de faibles doses d'AAS à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant la prise de l'AAS. L'utilisation d'AAS à libération retardée (comme les préparations entérosolubles) n'est pas recommandée chez les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène. Les professionnels de la santé doivent informer les consommateurs et les patients de l'utilisation concomitante appropriée de l'ibuprofène et de l'AAS.

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

Une étude portant sur la biodisponibilité a révélé que l'administration d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium ne nuisait pas à l'absorption de l'ibuprofène.

### **Antihypertenseurs**

L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans une telle situation, on doit surveiller plus étroitement la tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes), car il peut arriver que la tension artérielle s'accroisse de façon marquée.

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux méta-analyses<sup>77, 78</sup> ont fait état de cette relation pour la classe des AINS et pour certains AINS en particulier, mais ni l'une ni l'autre des méta-analyses n'a permis de conclure à un effet significatif de l'ibuprofène sur la pression artérielle. Dans le même ordre d'idée, une étude de Davies et ses collaborateurs<sup>79</sup> a démontré que la prise de 1 600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Dans le cadre d'une étude menée par Houston et ses collaborateurs<sup>80</sup>, un traitement de trois semaines par l'ibuprofène n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction concerne aussi d'autres catégories de bloqueurs des canaux calciques.

En présence de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale<sup>81</sup>. En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Une diminution significative de la fonction rénale a été observée chez 4 patients parmi les 17 qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois<sup>82</sup>. Par contre, dans le cadre d'une étude de Minuz<sup>83</sup>, l'administration de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant deux

jours n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive de l'énalapril ni sur la rénine ou l'aldostérone plasmatiques.

La relation entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Avant de prescrire ces médicaments, il faut donc évaluer et soupeser les avantages et les risques d'une administration concomitante. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement de **longue durée**, une vérification périodique de la tension artérielle est de mise. Il n'est pas nécessaire de surveiller la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement **analgésique de courte durée**.

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

Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales, telles que les ulcérations et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Aucune des nombreuses études comparatives de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de prothrombine ni différents autres facteurs de coagulation lorsqu'il était administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent en ce qui a trait à l'administration d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg à des patients prenant des anticoagulants.

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

On a observé que l'ibuprofène augmente la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après traitement concomitant à l'ibuprofène.

### **Diurétiques**

Des études cliniques et des observations de cas ont montré que l'ibuprofène peut réduire la natriurie provoquée par le furosémide et les thiazides chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines. Au cours d'un traitement concomitant par l'ibuprofène, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale et s'assurer de l'efficacité du diurétique.

### **Glucocorticoïdes**

Les résultats de certaines études ont montré que la prise simultanée d'un AINS et d'un glucocorticoïde par voie orale entraîne une augmentation du risque d'effets digestifs indésirables tels que l'ulcération et les saignements, surtout chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

### **Antagonistes des récepteurs H-2**

Au cours d'études menées auprès de volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur le taux sérique d'ibuprofène.

### **Agents hypoglycémiants**

L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiants de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale.

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

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 11 volontaires en bonne santé, l'ibuprofène a entraîné l'augmentation de la concentration plasmatique de lithium et la réduction de la clairance rénale de celui-ci. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 %, et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la période d'administration concomitante des médicaments. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines par l'ibuprofène. Par conséquent, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en association, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

### **Méthotrexate<sup>85</sup>**

On a signalé que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des coupes rénales de lapins. Ces observations indiquent que l'ibuprofène est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque de l'ibuprofène est administré aux patients qui reçoivent du méthotrexate.

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

Des études font état d'une augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastrointestinales lorsque l'ibuprofène et d'autres AINS sont pris en concomitance avec des ISRS comparativement à l'emploi de l'un ou l'autre de ces agents en monothérapie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

### **Autres médicaments**

Bien que l'ibuprofène se lie aux protéines plasmatiques dans une forte proportion, les interactions avec d'autres médicaments qui se lient aussi aux protéines sont rares. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une grande affinité avec des sites de liaison des protéines, sont utilisés en même temps. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé avec le probénécide, la thyroxine, des antibiotiques, la cyclosporine, la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

### **Interactions avec des aliments**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions avec des plantes médicinales**

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

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

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

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

Aucun paramètre concernant le style de vie n'est suggéré quant à l'utilisation d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

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

Au moment d'établir le schéma posologique d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg ou d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg pour chaque patient, il faut tenir compte des aspects suivants relativement à l'innocuité :

- Chez les patients de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis, on devrait songer à commencer par une dose plus faible que celle qui est habituellement recommandée (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées*).

### Posologie recommandée et réglage posologique

#### **IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg :**

*Adultes et enfants de plus de 12 ans* : Prendre 1 gélule toutes les 4 heures ou 2 gélules toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de six gélules en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

#### **IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg :**

*Adultes et enfants de plus de 12 ans* : Prendre 1 gélule de 400 mg toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de trois gélules de 400 mg en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

Voir *Posologie recommandée et réglage posologique*.

## SURDOSAGE

**En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

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

La toxicité d'une surdose d'ibuprofène dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; la variation interindividuelle impose une évaluation au cas par cas.

Bien que peu fréquents, des cas de toxicité graves et de décès ont été signalés à la suite de surdoses d'ibuprofène. Les symptômes les plus souvent signalés après une surdose d'ibuprofène comprennent les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la léthargie et la somnolence. D'autres symptômes reliés au SNC comprennent les suivants : céphalées, acouphènes, dépression du SNC et convulsions. De rares cas d'acidose métabolique, de coma,

d'insuffisance rénale aiguë et d'apnée (surtout chez les très jeunes enfants) peuvent survenir. Des cas de toxicité cardiovasculaire, y compris l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire, ont également été signalés.

### **Traitement de la surdose**

En cas de surdose aiguë, il faut vider l'estomac, soit en provoquant des vomissements (patients éveillés seulement), soit par lavage gastrique. Les vomissements sont plus efficaces s'ils sont provoqués dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Le charbon activé administré par voie orale peut aider à réduire l'absorption d'ibuprofène s'il est pris dans les 2 heures suivant l'ingestion. Il existe des données indiquant que l'administration répétée de charbon activé permet une fixation des molécules de médicament ayant diffusé de la circulation<sup>112</sup>. Il peut être utile de provoquer une diurèse. La surdose aiguë est avant tout l'objet d'un traitement de soutien. La prise en charge de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut être nécessaire.

**Chez l'enfant**, l'estimation de la quantité d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel peut aider à prévoir les risques de toxicité, bien que chaque cas doive faire l'objet d'une évaluation. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. Les enfants ayant pris de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités par vomissements provoqués et placés en observation durant au moins quatre heures. Chez les enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, il faut immédiatement procéder à la vidange gastrique, tout en assurant une observation médicale durant au moins quatre heures. Les enfants ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent immédiatement être dirigés vers un médecin et recevoir un traitement de soutien sous surveillance attentive. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements dans le cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

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

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

Un homme de 41 ans présentant de multiples problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue date, a présenté une insuffisance rénale aiguë quasi fatale après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène<sup>1</sup>. Il a nécessité plusieurs mois de dialyse, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, une surdose d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg est peu susceptible de provoquer une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène ingérée ne semble pas être un facteur prédictif de la toxicité.

Un bébé de 21 mois, après une équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives, s'est rétabli 5 jours après ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène<sup>2</sup>. Un enfant de 2 ans qui avait absorbé environ 8 g d'ibuprofène a été traité au charbon activé et a présenté une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, dont il s'est remis en 72 heures<sup>3</sup>. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après ingestion de 6 g d'ibuprofène<sup>4</sup>. On l'a traité par lavage

gastrique, charbon activé et divers traitements de soutien, et il s'est remis en 24 heures.

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

### **Mode d'action**

L'ibuprofène, comme tous les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires<sup>1</sup>. Des données solides étayent la notion que le principal mode d'action de l'ibuprofène (comme celui des autres AINS) soit fondé sur une diminution de la biosynthèse des prostaglandines<sup>2</sup>.

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras d'origine naturelle, largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles représentent un élément commun à la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Il semble que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation, comme l'histamine, la sérotonine et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines est la PGS (prostaglandine endopéroxyde synthase), également connue sous le nom de cyclo-oxygénase.

Il existe des preuves substantielles indiquant que le principal mode d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse de prostaglandine<sup>3</sup>. On a également observé d'autres effets pharmacologiques tels que la stabilisation des lysosomes et de la membrane cellulaire. Cependant, le lien éventuel entre ces effets et les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène n'est pas encore clairement établi.

Une étude récente a confirmé que 400 mg d'ibuprofène procuraient un soulagement plus rapide des céphalées de tension épisodiques (paramètres évalués : début du soulagement, soulagement significatif, pourcentage de soulagement complet et efficacité analgésique générale supérieure) que 1 000 mg d'acétaminophène<sup>22</sup>.

### ***Pharmacocinétique***

#### **Absorption**

L'ibuprofène est absorbé rapidement et presque complètement. Les concentrations sériques atteignent leur maximum en 1 à 2 heures chez les adultes<sup>4</sup>. Les gélules d'ibuprofène en gel liquide contiennent de l'ibuprofène solubilisé dont les concentrations sériques atteignent leur maximum en 36 à 42 minutes. Chez des enfants fébriles âgés de 3 mois à moins de 12 ans, les concentrations sériques maximales ont été atteintes en 1,60 et en 1,54 heure pour l'ibuprofène à 5 mg/kg et à 10 mg/kg, respectivement<sup>5</sup>. Dans le cadre d'une étude menée par Nahata<sup>6</sup>, les concentrations sériques maximales ont été atteintes en 1,1 et en 1,2 heure à ces mêmes doses respectives. Lors d'une étude semblable menée par Walson<sup>7</sup> chez des enfants fébriles, les concentrations sériques maximales de l'ibuprofène en suspension ont été atteintes en 1,3 et en 1,7 heure aux doses respectives de 5 mg/kg et de 10 mg/kg. Également d'après Walson, la concentration plasmatique moyenne de l'ibuprofène une heure après son administration a été de  $21,7 \pm 6,7$  et de  $28,4 \pm 15,2$  mcg/ml aux doses de 5 mg/kg et de 10 mg/kg, respectivement. Les aliments diminuent la vitesse d'absorption, mais pas le degré d'absorption<sup>4</sup>.

#### **Distribution**

Le volume de distribution chez l'adulte après administration orale est de 0,1 à 0,2 l/kg<sup>8</sup>. Chez

l'enfant fébrile, les volumes de distribution sont de 0,18 et de 0,22 l/kg, respectivement, aux doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg<sup>5</sup>.

À concentration thérapeutique, l'ibuprofène est lié dans une forte proportion au plasma humain entier ainsi qu'au site II de l'albumine purifiée<sup>8</sup>. L'administration répétée ne semble produire aucune accumulation plasmatique importante d'ibuprofène ni de ses métabolites<sup>4</sup>.

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel après l'ingestion d'un comprimé d'ibuprofène à 400 mg toutes les 6 heures, pour un total de cinq doses, a été inférieure au seuil de détection (c.-à-d. 1 mcg/ml)<sup>17</sup>. Toutefois, une étude ultérieure ayant eu recours à une méthode plus sensible a montré que l'ibuprofène était rapidement excrété dans le lait maternel et que 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/ml. Le coefficient lait-plasma, établi à 1:126, signifie que le nourrisson allaité est exposé à environ 0,0008 % de la dose maternelle<sup>18</sup>. On ignore si l'ibuprofène traverse le placenta humain.

### **Métabolisme**

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). Chez l'humain, l'ibuprofène R(-) subit une importante conversion énantiomérique en ibuprofène S(+), dans une proportion moyenne de 53 % à 65 %<sup>9</sup>. On croit que l'ibuprofène S(+) est l'énantiomère le plus actif au plan pharmacologique. Deux métabolites principaux, l'acide 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl]propionique et l'acide 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)]propionique, ont été identifiés dans le plasma et dans l'urine<sup>10</sup>. Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été trouvés dans l'urine, quoiqu'en concentrations très faibles<sup>11, 12</sup>. L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 constitue l'agent catalytique le plus important dans la formation de l'ensemble des métabolites oxydés de l'ibuprofène R(-) et S(+)<sup>13</sup>. Environ 80 % de la dose est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de dérivés carboxylés et de dérivés hydroxylés conjugués<sup>8</sup>. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes de biotransformation des médicaments chez le rat<sup>10</sup>.

### **Excrétion**

La demi-vie plasmique de l'ibuprofène chez l'adulte est de 1,5 à 2,0 heures<sup>14</sup>. Chez l'enfant fébrile, la demi-vie plasmique est de 1,65 et 1,48 heure, respectivement, aux doses d'ibuprofène de 5 mg/kg et de 10 mg/kg<sup>5</sup>. La molécule mère et les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine; la bile et les matières fécales représentant des voies d'élimination relativement mineures. La dose administrée est récupérée dans l'urine dans une proportion de 70 % à 90 % dans les 24 heures<sup>8</sup>.

On ne dispose pas de preuves indiquant que l'ibuprofène soit métabolisé ou éliminé différemment chez les personnes âgées. Une évaluation comparée de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets âgés (de 65 à 78 ans) et chez des jeunes adultes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre les profils cinétiques de ces deux groupes d'âge<sup>15</sup>. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux populations quant au profil d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée chez les enfants, où l'on a observé un métabolisme similaire à celui décrit chez les adultes. Watson a observé qu'après administration de 10 mg/kg d'ibuprofène à des enfants de moins de 12 ans, la concentration plasmatique arrivait à son maximum en 1,5 heure pour diminuer par la suite, la demi-vie

plasmique étant de 1,8 heure<sup>16</sup>. L'ibuprofène semble donc présenter un profil pharmacocinétique semblable dans tous les groupes d'âge observés.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg et IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### Adultes :

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg : Gélule à enveloppe molle oblongue verte transparente portant l'inscription « 200 » à l'encre blanche.

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg est offert en flacons de 16, 32, 72, 84, 90, 180 et 250 gélules.

### ***Composition***

Chaque gélule d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants FD&C vert n° 3, gélatine, chaînes polymères de haut poids moléculaire, mannitol, encre pharmaceutique (contient du dioxyde de titane et de la gomme laque), polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, eau purifiée, 1,4-sorbitan et sorbitol.

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg : Solution transparente jaune clair dans une gélule ovale faite de gélatine molle transparente, portant l'inscription « 400 » à l'encre noire.

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg est offert en flacons de 12, 24, 30, 50, 60 et 100 gélules.

### ***Composition***

Chaque gélule d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : Gélatine, chaînes polymères de haut poids moléculaire, mannitol, encre pharmaceutique (contient de l'oxyde de fer noir et de l'hypromellose), polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, eau purifiée, 1,4-sorbitan et sorbitol.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ibuprofène

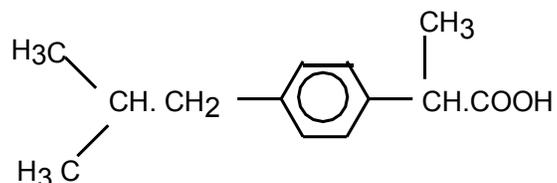
Nom chimique : (±) acide  $\alpha$ -méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneéthanoïque

Autres noms : (±) acide *p*-isobutylhydratropique

(±) acide 2-(*p*-isobutylphényl)propionique

Formule moléculaire et poids moléculaire :  $C_{13}H_{18}O_2$   
206,28 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux de couleur blanche ou presque blanche et à l'odeur caractéristique.

Solubilité : Peu soluble dans l'eau; soluble dans les solutions suivantes : 1:1,5 d'alcool; 1:1 de chloroforme; 1:2 d'éther et 1:1,5 d'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins ou de carbonates.

pK<sub>a</sub> et pH : pH : 4,6 to 6,0 dans une solution à 1:20

Point de fusion : 75 °C to 77 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, à dose unique, à double insu, et à deux permutations a été menée auprès de volontaires adultes en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés au tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'ibuprofène ont été mesurés et comparés après la prise d'une dose unique par voie orale (1 gélule à 400 mg) d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (Catalent Ontario Limited) et de Liqui-Gels® Advil extra-fort en gélules à 400 mg (distribués par Wyeth Consumer Health inc. Canada).

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée				
Ibuprofène				
(Dose unique de 400 mg : 1 x 400 mg)				
D'après les données mesurées / sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (µg•h/ml)	121,828 123,910 (20,2)	119,184 121,602 (21,2)	102,2 %	98,51 – 106,07 %
ASC <sub>RefMax</sub> (µg•h/ml)	12,955 14,124 (34,2)	11,003 11,886 (36,6)	117,7 %	102,64 – 135,06 %
ASC <sub>I</sub> (µg•h/ml)	124,178 126,438 (20,9)	122,215 124,971 (22,5)	101,6 %	97,89 – 105,47 %
C <sub>max</sub> (µg/ml)	44,551 44,972 (13,9)	40,667 41,269 (16,8)	109,6 %	102,67 – 116,90 %
T <sub>max</sub> § (h)	0,625 (0,417 – 1,000)	0,667 (0,333 – 1,000)		
t <sub>1/2</sub> € (h)	2,044 (13,0)	2,155 (16,8)		

\* IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (Catalent Ontario Limited)

† Advil Extra-Fort Liqui-Gels® à 400 mg (distribué par Wyeth Consumer Health inc. Canada) a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

## Articles publiés

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

## Résultats des études

### *Maux de dents*

Une étude randomisée et à double insu a montré que l'ibuprofène à 400 mg procurait un soulagement des maux de dents supérieur à l'acétaminophène ou à un placebo à la suite de l'extraction de troisièmes molaires incluses<sup>23</sup>. Plusieurs autres études dentaires comparatives ont révélé des résultats semblables<sup>24-30</sup>.

Plusieurs études publiées ont démontré l'efficacité de l'ibuprofène à 400 mg par rapport à un placebo, à plusieurs inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et à d'autres AINS dans la prise en charge de patients souffrant de douleur modérée ou intense après l'extraction de deux ou de plusieurs troisièmes molaires<sup>26-27, 122-129</sup>.

Dans le cadre des études, les principaux paramètres d'évaluation du soulagement de la douleur étaient les suivants : le soulagement total de la douleur après 8 heures<sup>122-124, 127, 128</sup>, la variation d'intensité de la douleur<sup>26, 125</sup>, et la somme des variations d'intensité de la douleur<sup>27, 126-127, 129</sup>. La durée de l'effet a été évaluée en utilisant le temps médian ou moyen (en heures) écoulé avant l'utilisation d'un médicament de secours. L'évaluation globale du soulagement de la douleur après 8 heures a également été utilisée chez des sujets à qui on avait demandé de rapporter le niveau de soulagement de la douleur après 8 heures.

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

Dans quatre études similaires, randomisées, comparatives avec placebo et traitement actif, avec groupes parallèles et administration d'une dose unique, l'efficacité analgésique de 400 mg d'ibuprofène a été comparée à celles d'un placebo et de divers inhibiteurs de la COX-2 à différentes doses<sup>122-124, 128</sup> dans la prise en charge de la douleur dentaire postopératoire. Les études ont démontré que la durée médiane de l'effet de 400 mg d'ibuprofène était de 8,9, 10,0, 10,1 et 6,1 heures, respectivement, tandis que la durée médiane de l'effet du placebo était de 1,5, 1,6, 2,1 et 2,4 heures, respectivement. Dans les quatre études, la mesure du soulagement total de la douleur après 8 heures a révélé que l'ibuprofène à 400 mg était, d'un point de vue statistique, significativement supérieur au placebo ( $p < 0,001$ ). Dans trois de ces études, l'évaluation globale du soulagement de la douleur après 8 heures a été rapportée, et 73 %, 74 % et 78 % des patients ayant reçu 400 mg d'ibuprofène ont signalé un soulagement de la douleur satisfaisant, très satisfaisant ou excellent après 8 heures, comparativement à 19 %, 7 % et 19 % des patients ayant reçu un placebo. Une différence statistiquement significative a également été observée quant au temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement de la douleur (en minutes) entre les groupes placebo (> 240 minutes) et les groupes traités par 400 mg d'ibuprofène (24, 30 et 30 minutes, respectivement)<sup>122-124</sup>.

Dans une autre étude randomisée et comparative avec placebo et traitement actif, menée à double insu avec groupes parallèles et administration d'une dose unique, l'efficacité analgésique du lumiracoxib à 100 mg (n = 51) et à 400 mg (n = 50) a été comparée à celles de l'ibuprofène à 400 mg (n = 51) et d'un placebo (n = 50). Le paramètre d'évaluation principal était la variation d'intensité de la douleur, et les paramètres secondaires comprenaient le temps écoulé avant le début de l'effet analgésique et la durée de l'effet. Les résultats ont montré que, lorsque l'ibuprofène était administré à raison de 400 mg, les scores de variation d'intensité de la douleur étaient statistiquement supérieurs à ceux observés lors de l'administration d'un placebo, et ce, à chaque évaluation effectuée au cours des 1 à 12 heures après l'administration du médicament<sup>125</sup>. Le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement de la douleur était de 12 heures ou plus chez les sujets ayant reçu le placebo et de 41,5 minutes chez ceux ayant reçu l'ibuprofène, et la différence entre ces deux groupes était statistiquement significative. La durée de l'effet du placebo était d'environ 2 heures, et celle de l'ibuprofène, d'environ 8 heures (p < 0,001 p/r au placebo)<sup>125</sup>.

Dans le cadre de plusieurs autres études randomisées et comparatives avec placebo et traitement actif, menées à double insu, avec groupes parallèles et administration d'une dose unique, l'efficacité analgésique de 400 mg d'ibuprofène a été comparée à celles d'un placebo et de divers AINS. Ces études ont montré des durées de l'effet analgésique (selon les mesures du temps médian écoulé avant l'utilisation d'un médicament de secours) de 8,5, 5,7, 6,3, 6 et 5,8 heures chez les patients prenant 400 mg d'ibuprofène par rapport à 4,5, 2,8, 2,7, 1,1 et 1,4 heures chez ceux recevant le placebo, respectivement. Dans le cadre de ces études, on a utilisé soit la variation d'intensité de la douleur, la somme des variations d'intensité de la douleur ou le soulagement de la douleur combiné à la variation d'intensité de la douleur comme mesures de référence. Tous les résultats ont révélé une différence statistiquement significative après 8 heures entre les groupes ayant reçu 400 mg d'ibuprofène et le groupe ayant reçu le placebo (p < 0,05)<sup>26-27, 126-127, 129</sup>.

### *Douleurs musculaires*

Une étude randomisée et à double insu a révélé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène prise toutes les quatre heures pour un total de trois doses procurait un soulagement des douleurs musculaires après l'exercice supérieur à 1000 mg d'acétaminophène ou à un placebo pris toutes les quatre heures<sup>31</sup>.

### *Céphalée*

Une étude randomisée et à double insu a révélé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène était nettement plus efficace pour soulager la céphalée qu'une dose de 1000 mg d'acétaminophène ou qu'un placebo<sup>20</sup>. Une autre étude randomisée, comparative avec placebo et à double insu a révélé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène commençait à procurer un effet analgésique considérable pour soulager la céphalée dans les 30 minutes suivant la prise du médicament<sup>21</sup>. Une troisième étude randomisée et à double insu a confirmé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène procurait un soulagement beaucoup plus rapide (selon les mesures du début du soulagement perceptible de la douleur et le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement complet de la douleur) et avait une efficacité analgésique globale supérieure, comparativement à une dose de 1000 mg d'acétaminophène, pour soulager les céphalées de tension épisodiques<sup>22</sup>.

### *Dysménorrhée*

Plusieurs études ont démontré que l'ibuprofène était significativement plus efficace qu'un placebo ou d'autres analgésiques actifs pour soulager les crampes et la douleur utérine<sup>32-37</sup>.

### *Fièvre*

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

### *Douleur associée à l'arthrose*

Des études cliniques comparatives menées auprès d'adultes ont fourni des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène à des doses quotidiennes de 1200 mg ou moins pour soulager la douleur associée à l'arthrose<sup>120-121</sup>. Ces études appuient l'indication pour le soulagement de la douleur causée par l'inflammation associée à des troubles tels que :

- l'arthrite;
- le surmenage physique ou athlétique (p. ex., entorses et foulures).

### *Maux de gorge*

Une étude randomisée et à double insu a montré que 400 mg d'ibuprofène étaient nettement plus efficaces qu'un placebo ou l'acétaminophène pour soulager les maux de gorge<sup>19</sup>.

L'ibuprofène a également fait l'objet d'études dans d'autres modèles de la douleur, dont celui de la migraine<sup>113-119</sup>, et s'est révélé également efficace sur le plan du soulagement de la douleur.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

Chez le rat, après l'administration par voie orale de doses uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au C<sup>14</sup>, le pic plasmatique était déjà atteint lors de la première mesure (après 20 minutes dans le groupe recevant la dose de 20 mg/kg et après 45 minutes dans le groupe recevant la dose de 150 mg/kg) et les concentrations tissulaires maximales étaient atteintes en 45 minutes dans presque tous les tissus examinés. Les concentrations plasmatique et tissulaire diminuaient à des niveaux très faibles 6 heures après la dose de 20 mg/kg et 17 heures après la dose de 150 mg/kg. De 16 % à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène était excrété dans l'urine<sup>105</sup>.

Une dose comparable a été administrée à des chiens pendant des périodes allant jusqu'à six mois sans qu'aucun signe d'accumulation du médicament ou de ses métabolites ne soit mis en évidence<sup>105</sup>.

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

À l'instar de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme le démontre l'inhibition du dépôt de plaquettes sur des greffons artériels aortopulmonaires chez le chien<sup>106</sup>. L'effet protecteur de l'ibuprofène contre l'embolie pulmonaire mortelle chez des lapins ayant reçu de l'acide arachidonique intraveineux pourrait également être relié à son effet antiplaquettaire<sup>107, 108</sup>. Plusieurs prostaglandines, de même que le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), sont d'importants facteurs de l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclo-

oxygénase réduit la production et la libération de TXA<sub>2</sub>, ce qui diminue l'agrégation plaquettaire<sup>109</sup>.

L'ibuprofène pourrait également diminuer la fluidité de la membrane plaquettaire, ce qui réduirait l'agrégation<sup>110</sup>, mais on ignore à quel point l'inhibition de la synthèse du TXA<sub>2</sub> joue un rôle dans cet effet.

### **Pharmacologie humaine**

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés de l'urine de patients qui avaient reçu le médicament durant un mois. On a identifié ces métabolites comme étant un acide 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)phényl]propionique (métabolite A) et un acide 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl]propionique (métabolite B). Environ un tiers de la dose était excrétée dans l'urine sous forme de métabolite B, un dixième sous forme d'ibuprofène inchangé et un dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas été retrouvé dans l'urine<sup>105</sup>.

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

Des études d'agrégation plaquettaires fondées sur la méthode de Sekhar ont été réalisées. L'agrégation plaquettaire diminuait de façon significative à une dose de 1 800 mg/jour d'ibuprofène durant 28 jours.

On a également constaté que l'ibuprofène a eu moins d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP que sur l'agrégation induite par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (réaction induite par la thrombine). De même, en contexte de recalcification, l'ibuprofène n'a eu d'incidence ni sur le temps de coagulation du sang complet ni sur le temps de prothrombine. On a observé une prolongation significative du temps de saignement, de façon proportionnelle à la dose, deux heures après administration d'ibuprofène.

D'après des données expérimentales, l'ibuprofène pourrait inhiber les effets de l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose (de 81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est administré de façon concomitante. Dans une étude, la prise d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant la prise d'AAS à libération immédiate a entraîné une diminution de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données et les incertitudes entourant l'extrapolation de données *ex vivo* à la situation clinique signifient qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'utilisation régulière d'ibuprofène. En outre, on considère qu'aucun effet cliniquement significatif n'est susceptible de survenir à la suite de l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

### **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité d'une dose unique

Des études de toxicité après l'administration d'une dose unique ont été réalisées sur des souris, des rats et des chiens<sup>105</sup>.

Les DL<sub>50</sub> de l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel étaient de :

Souris :	Voie orale	800 mg/kg
	Voie intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat :	Voie orale	1 600 mg/kg
	Voie sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes d'empoisonnement aigu étaient : prostration chez la souris et sédation, prostration, disparition du réflexe de redressement et respiration laborieuse chez le rat. La mort survenait dans les 3 jours, par perforation d'ulcères gastriques chez la souris et par ulcères intestinaux chez le rat, sans égard à la voie d'administration.

Après l'administration d'une dose unique de 125 mg/kg ou plus d'ibuprofène chez le chien, les effets observés comprenaient les suivants : vomissements, albuminurie transitoire, sang dans les selles et érosions de l'antrum pylorique et du pylore; aucun effet négatif n'a été constaté aux doses de 20 et 50 mg/kg.

### Études de toxicité portant sur l'administration de doses multiples

Afin de déterminer la dose sans effet, on a administré par voie orale des doses de 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène dans de l'hydroxyéthylcellulose à 0,4 % à des groupes de rats (composés de 10 mâles et 10 femelles) pendant 26 semaines. Le groupe témoin, composé de 20 mâles et de 20 femelles, a reçu l'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Les rats étaient pesés trois fois par jour et des échantillons de sang étaient prélevés au cours de la dernière semaine d'administration. Les rats étaient sacrifiés le lendemain de la dernière dose et leurs organes internes étaient alors examinés.

Les rats qui ont reçu l'ibuprofène durant 26 semaines grossissaient normalement, sauf les mâles recevant la dose de 180 mg/kg/jour, qui ont pris significativement moins de poids que les rats du groupe témoin. L'un des mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour est mort de lésions intestinales, et on pense que la mort était attribuable au traitement. Les mâles et les femelles recevant la dose de 180 mg/kg/jour étaient anémiques; la numération des leucocytes et le taux sérique de la glutamate pyruvate transaminase n'étaient pas modifiés de façon significative. Le ratio poids des organes/poids corporel était en général supérieur à la normale chez les rats ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour. Dans le cas de certains organes, cette augmentation s'expliquait par le faible poids des rats mâles par rapport à ceux du groupe témoin. Les organes hypertrophiés étaient le foie, les reins et la rate. Ces mêmes organes étaient également hypertrophiés chez les femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour, même si le poids de ces femelles était similaire à

celui des femelles du groupe témoin. De plus, les poids combinés des vésicules séminales et de la prostate étaient inférieurs à la normale tandis que le poids de l'utérus était augmenté. Le poids de la glande thyroïde des mâles ayant reçu 180, 60, et 20 mg/kg/jour était légèrement augmenté, dans les mêmes proportions aux trois doses. Par contre, on n'a constaté aucune augmentation chez les femelles. On n'a constaté aucun changement sur le plan histologique dans les tissus des rats, sauf la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour.

On a adapté l'expérience précédemment décrite afin d'établir si les effets de l'ibuprofène sur les rats étaient réversibles après l'arrêt du traitement<sup>105</sup>. On a donc administré à des rats 180, 60 ou 20 mg/kg/jour d'ibuprofène durant 13 semaines plutôt que 26, à la suite de quoi la moitié des animaux étaient sacrifiés et l'autre moitié gardés en observation sans ibuprofène durant trois semaines, puis sacrifiés. Des analyses sanguines étaient effectuées 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus durant la période de traitement de 13 semaines reflétaient les résultats obtenus auparavant au cours de l'étude de 26 semaines. Les rats mâles recevant 180 mg/kg/jour présentaient une hypertrophie des reins, de la rate et des testicules, tandis que le poids de ces organes était normal chez les mâles ayant reçu des doses plus faibles. Les femelles recevant l'une ou l'autre des trois doses présentaient une hypertrophie des reins, dont l'importance était fonction de la dose. On a constaté une hypertrophie du foie et des ovaires chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, ainsi que de la rate et des ovaires chez celles ayant reçu 60 mg/kg/jour. Les organes hypertrophiés étaient histologiquement normaux.

Après trois semaines sans ibuprofène, le ratio poids des organes/poids corporel était redevenu normal ou quasi normal. Les rats ayant reçu 180 mg/kg/jour devenaient anémiques à partir de la 4<sup>e</sup> semaine et ils présentaient, lors de l'examen suivant la dernière dose, des lésions intestinales. Ces effets étaient absents aux doses plus faibles, ce qui confirme les résultats de la première étude.

Étant donné que la dose la plus élevée, celle de 180 mg/kg/jour, était seulement modérément toxique, on a administré une dose de 540 mg/kg/jour d'ibuprofène à un autre groupe de rats<sup>105</sup>. Tous ces rats sont morts ou ont été sacrifiés *in extremis* après 4 jours. Tous présentaient des ulcères intestinaux avec péritonite, et certains présentaient une légère dilatation des tubules rénaux.

Les lésions intestinales constituent le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats. L'ibuprofène perturbe le ratio poids des organes/poids corporel de certains organes tels que le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que cet effet ait été réversible. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait refléter le travail accru lié à la biotransformation et à l'excrétion du médicament, mais la signification de l'hypertrophie d'autres organes demeure inconnue. Lorsqu'administré à des doses mortelles, l'ibuprofène produit de légères lésions rénales en plus des lésions intestinales.

### **Pouvoir cancérigène**

On a administré à des rats, dont 30 mâles et 30 femelles, une dose de 180 mg/kg/jour

d'ibuprofène par voie orale durant 55 semaines et 60 mg/kg/jour durant les 60 semaines suivantes. Le seul effet pathologique spécifique observé était la formation d'ulcères intestinaux. Après n'avoir constaté aucune évidence d'induction de tumeurs, on a conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérogène chez le rat<sup>111</sup>.

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

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande ont reçu 0, 7,5, 20 ou 60 mg/kg/jour d'ibuprofène du 1<sup>er</sup> au 29<sup>e</sup> jour de gestation. Le poids fœtal moyen n'a pas été modifié; la taille des portées n'a pas changé aux doses faibles. Des malformations congénitales se sont produites dans les groupes recevant le médicament et dans le groupe témoin, sans régularité sauf dans le cas d'une portée de 4 lapereaux qui présentaient une cyclopie (œil unique). Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène à doses toxiques chez le lapin<sup>105</sup>.

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

Des rates albinos venant d'être accouplées ont reçu de l'ibuprofène aux doses de 0, 7,5, 20, 60 ou 180 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation. L'ibuprofène n'a produit aucun effet embryotoxique ni tératogène lorsqu'administré à des doses provoquant des ulcères<sup>105</sup>.

#### **Transfert transplacentaire de l'ibuprofène chez le rat et le lapin**

Des lapines et des rates en fin de gestation ont reçu des doses orales uniques de 60 et 20 mg/kg/jour, respectivement, d'ibuprofène radiomarqué au C<sup>14</sup>. Les lapines ont été sacrifiées 3 heures après la prise du médicament et les rates, 1,5 heure après la prise. L'analyse du sang fœtal a révélé des taux d'ibuprofène similaires entre la mère et les fœtus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent librement la barrière placentaire et pénètrent la circulation fœtale<sup>105</sup>.

## RÉFÉRENCES

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

- 16) Walson PD: Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract* 1990; 70: 19-21.
- 17) Albert KS, Gernaat RN, Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 40-46.
- 18) Walter K, Dilger C, Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
- 19) Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI, Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
- 20) Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR, Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
- 21) Schachtel BP, Thoden WR, Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
- 22) Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA, Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
- 23) Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P, Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 1026-1030.
- 24) Cooper SA, The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7(8): 578-597.
- 25) Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT, Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen-codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 94S-105S.
- 26) Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT, Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 64-70.
- 27) Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff Cm, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK, Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 343-352.
- 28) Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C, Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 318-322.
- 29) Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE, multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 257-263.
- 30) Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H, The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994; 106: 88-95.

- 31) Braun RP, Lockhart EA, Bruno P, Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
- 32) Corson SL and Bolognese RJ, Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978; 20(5): 246-252.
- 33) Dawood MY, Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.
- 34) Shapiro SS et Diem K, The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3): 327-334.
- 35) Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM et coll., Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4): 456-460.
- 36) Milsom I, Andersch B, Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.
- 37) Morrison JC, Long FW, Forman EK et coll., Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8): 999-1002.
- 38) Minor mg, Schachtel BP, Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
- 39) Jain AK, Vargas R, McMahon FG, The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
- 40) Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
- 41) Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J: Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35: 141A.
- 42) Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML, Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-625.
- 43) Kauffman RE, Nelson MV, effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969-973.
- 44) Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
- 45) Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML, Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992; 146: 626-632.

- 46) Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F, Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
- 47) Autret E, Breart G, Jonvile AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM, Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
- 48) Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R, Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
- 49) Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS, Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27: 803-806.
- 50) Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML, Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146: 622-625.
- 51) Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
- 52) Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS, Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
- 53) Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA, A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1037-1042.
- 54) McIntyre J, Hull D, Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
- 55) Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A, Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 94-96.
- 56) Sidler J, Frey B, Baerlocher K, A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70: 22-25.
- 57) Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O, Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994; 49: 424-427.
- 58) Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G, Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 632-637.
- 59) Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G, Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.

- 60) Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML, Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 626-632.
- 61) Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA, Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
- 62) Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP, Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
- 63) Schachtel BP, King SA, Thoden WR, Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
- 64) Schachtel BP, Thoden WR, A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
- 65) Schachtel BP, Thoden WR, Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991; 29: 124A.
- 66) Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G, A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10: 387-392.
- 67) Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P, Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
- 68) Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP, Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
- 69) Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez-Granados R; Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
- 70) Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G, Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.
- 71) St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP, A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.
- 72) Lohokare SK, Jog V, Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp mgmt* 1991; 6: 158.

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

- 88) Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L, Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
- 89) Furey SA, Waksman JA, Dash BH, Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
- 90) DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL, Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
- 91) Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA, The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 520- 532.
- 92) Rainsford KD, Quadir M, Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and 3epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
- 93) Strom BL, Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
- 94) Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C, Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
- 95) Committee on Safety of Medicines (CSM) Mise à jour, Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986; 2: 292.
- 96) Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K, Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil® spontaneous adverse experience reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998; 7: S101.
- 97) Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F, The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
- 98) Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S, Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999; sous presse.
- 99) Lesko SM, Mitchell AA, An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
- 100) Lesko SM, Mitchell AA, Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
- 101) Lesko SM, Mitchell AA, The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999; 104 (4): 39-49.

- 102) Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN, The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988; 7:319-324.
- 103) McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE, A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 657-662.
- 104) Veltri JC, Rollins DE, A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988; 6:104-107.
- 105) Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN; Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
- 106) Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP, Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.
- 107) Dipasquale G, Mellace D, Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
- 108) Adesuyi SA, Ellis EF, The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
- 109) Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB, Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
- 110) Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H, Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
- 111) Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH, Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Suppl. du Rheum Phys Med* 1970: 9-14. USP I: 2002, p.426-427.
- 113) Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB, Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache* 2001; 41: 665-679.
- 114) Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Gobel H, Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzoni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M, Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalgia* 2004; 24: 947-954.
- 115) Misra UK, Jose M, Kalita J, Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo-controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80: 720-723.

- 116) Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, Barraclough E, Klipfel M, Lines C, Visser H, Reines S, Yuen E: Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine, A Randomized Controlled Clinical Trial. *Headache* 2006; 46: 264-275.
- 117) Suthisisang C, Poolsup N, Kittikuluth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P, Efficacy of Low-Dose Ibuprofen in Acute Migraine Treatment: Systemic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782-1791.
- 118) Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8: 175-179.
- 119) Rabie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ, Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (review). *The Cochrane Collaboration* 2010; Issue 10.
- 120) Schiff M, Minic M, Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *J Rheumatol* 2004; 31: 1373-1383.
- 121) Boureau F, Schenid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P, The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004 Sep; 63: 1028-1034.
- 122) Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ, Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: A randomized, placebo active comparator controlled clinical trial. *Clin Therap* 1999; 21 (10): 1653-63.
- 123) Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B, A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group single dose study using the dental impaction pain model. *Clin Therap* 2002; 24(10):1549-60.
- 124) Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, Agrawal NGB, Mazenko RS, Fricke Jr. JR. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery, A randomized, double blind, placebo and active comparator controlled dose ranging study. *Clin Therap* 2004; 26(5): 667-79.
- 125) Zelenakas K, Fricke Jr. JR, Jayawardene S, Kellstein D, Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 2004; 58(3): 251-6.
- 126) Forbes JA, Barkaszi BA, Ragland RN, Hankle JJ, Analgesic effect of fendosal, ibuprofen and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 385-391.
- 127) Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA, Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Research* 1993; 54(6): 619-27.

- 128) Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B, Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomised, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21(6): 943-53.
- 129) Whitehall-Robins Healthcare Study A1-95-01: A double blind, placebo controlled, parallel study of ibuprofen 600 mg and ibuprofen 400 mg in the treatment of dental pain.
- 130) Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis. *BMJ*. 2011; 342:c7086.
- 131) Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M., Klaukka T., Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal event with concurrent use of NSAIDs and SSRI's: A case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007 Apr;63(4):403-8.
- 132) Andres Pinto, DMD, MPH; John T. Farrar, MD, PhD; Elliot V. Hersh, DMD, MS, PhD Prescribing NSAIDs to Patients on SSRIs: Possible Adverse Drug Interaction of Importance to Dental Practitioners. *Compend Contin Educ Dent*, 2009 Apr;30(3):142-51
- 133) Thompson MICROMEDIX. Anti-inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic): USP DI DRUGDEX Evaluations 2005;382-425.
- 134) Monographie de produit – Advil® Liqui-Gels. Pfizer Soins de santé. Date de préparation : 6 décembre 2019; numéro de contrôle : 232458.
- 135) Monographie d'IBUPROFÈNE EN GEL LIQUIDE et d'EXTRA-FORT IBUPROFÈNE EN GEL LIQUIDE. Apotex Inc. Date de préparation : 5 avril 2018; numéro de contrôle 214159.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg (acide libre et sel de potassium)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'homologation d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DU MÉDICAMENT**

##### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

Soulagement temporaire des migraines légères ou modérées et des symptômes qui y sont associés tels que les nausées et la sensibilité à la lumière et au bruit.

Soulagement temporaire rapide et efficace des douleurs et courbatures d'origine musculaire et articulaire, des douleurs en général, des maux de dos, des entorses et des foulures, des douleurs inflammatoires associées entre autres à l'arthrite et au surmenage physique et athlétique (p. ex., entorses et foulures), des maux de tête comme les céphalées de tension, des maux de dents, des crampes menstruelles, des douleurs et courbatures associées au rhume banal ou à la grippe, et réduction de la fièvre.

##### **Effets de ce médicament :**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui peut réduire la production par le corps de substances chimiques qui causent la douleur et l'inflammation.

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

Ne prenez pas IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg si :

- vous avez un ulcère d'estomac actif ou récurrent, des saignements gastro-intestinaux ou une maladie intestinale inflammatoire évolutive (p. ex., maladie de Crohn, colite);
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre AINS, y compris un autre produit contenant de l'ibuprofène;
- vous avez une allergie ou une hypersensibilité à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres AINS ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg (voir la section des ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section sur la composition);
- vous souffrez de polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou de manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et grave, pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite

(congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies), les éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies;

- vous souffrez de déshydratation (importante perte de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou de maladie coronarienne grave;
- vous subissez une chirurgie cardiaque, juste avant ou juste après celle-ci;
- vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins;
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes au troisième trimestre d'une grossesse.

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg NE doit PAS être utilisé chez des patients de moins de 12 ans puisque l'innocuité et l'efficacité N'ont PAS été établies dans ce groupe d'âge.

##### **Ingrédient médicinaux :**

Ibuprofène (acide libre et sel de potassium).

##### **Ingrédients non médicinaux :**

Liste complète des ingrédients non médicinaux : FD&C vert n° 3, gélatine, chaînes polymères de haut poids moléculaire, mannitol, encre pharmaceutique (contient du dioxyde de titane et de la gomme laque), polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, eau purifiée, 1,4-sorbitan et sorbitol.

##### **Présentation :**

Gélules à 200 mg

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

- **Prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension (« haute pression ») ou d'autres maladies qui peuvent causer l'accumulation d'un excès de liquide dans les tissus.**
- **La prudence est de mise chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous : avez 60 ans ou plus, avez eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un médicament qui éclaircit le sang ou un corticostéroïde, prenez d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, ou prenez 3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour pendant que vous utilisez ce produit.**
- **Prudence chez les patients présentant un risque de problèmes rénaux, notamment les personnes âgées et les patients utilisant des diurétiques.**
- **Arrêtez immédiatement l'utilisation en cas de**

**difficultés ou de douleurs lorsque vous urinez.**

- L'utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement doit être évitée.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament si :**

- vous avez ou avez déjà eu des ulcères d'estomac, souffrez de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, d'une maladie cardiaque ou thyroïdienne, d'asthme, d'une maladie des reins ou du foie, de glaucome, d'un trouble de la coagulation du sang (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave, êtes sous surveillance médicale pour tout problème grave, essayez de devenir enceinte, êtes au premier ou deuxième trimestre d'une grossesse ou allaitez, ou prenez d'autres médicaments, peu importe lesquels, y compris des médicaments en vente libre.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

L'utilisation continue pendant une longue période pourrait augmenter le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

**Cessez d'utiliser et consultez un médecin si :**

- vous présentez des signes de saignement gastrique;
- la douleur s'aggrave ou dure plus de 5 jours;
- la fièvre s'aggrave ou dure plus de 3 jours;
- de nouveaux symptômes apparaissent.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

N'utilisez pas IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg :

- sans en parler à un médecin ou à un pharmacien si vous prenez de l'AAS à faible dose (81-325 mg) tous les jours, car l'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS;
- si vous prenez de l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) comme l'un des suivants (la liste N'est PAS complète) : acétaminophène, anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), digoxine, agents antidiabétiques oraux et insuline, diurétiques, méthotrexate, lithium, médicaments liés aux protéines comme le probénécide, thyroxine, antibiotiques, cyclosporine, phénytoïne, corticostéroïdes ou benzodiazépines, autres AINS ou médicaments contre l'hypertension. Dites à votre médecin ou à votre pharmacien quels médicaments sur ordonnance vous prenez ou prévoyez prendre.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Posologie usuelle :**

**IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg**

Pour la douleur migraineuse : Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 1 gélule toutes les 4 heures ou 2 gélules toutes les 6 à 8 heures dès l'apparition des symptômes, au besoin. Ne pas prendre plus de 6 gélules en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Pour tout autre usage : Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 1 gélule toutes les 4 heures ou 2 gélules toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 6 gélules en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne pas utiliser pendant plus de 3 jours pour abaisser la fièvre ou plus de 5 jours pour soulager la douleur. Ne pas donner à des enfants de moins de 12 ans.

**Surdose :**

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

**Dose oubliée :**

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Prenez avec de la nourriture ou du lait en cas de maux d'estomac.

Cessez immédiatement d'utiliser le produit et communiquez avec un médecin si l'un ou plusieurs des symptômes suivants se manifestent pendant que vous prenez IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg : douleurs abdominales, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements, ballonnements, diarrhée ou constipation, tintements ou bourdonnements dans les oreilles, nervosité, insomnie, étourdissements ou tout changement de la vision, démangeaisons, rétention de liquides, essoufflement, respiration sifflante, toute difficulté à respirer ou tout serrement de poitrine, urticaire, enflure ou démangeaisons, éruptions cutanées, rougeurs de la peau, ampoules, sang dans les vomissements ou dans les selles, selles noires, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau dû à un problème de foie) ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé.

On peut réduire les effets secondaires au minimum en utilisant la plus petite dose possible le moins longtemps possible.

*La présente liste d'effets secondaires est incomplète. En cas d'effet inattendu survenant durant la prise d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg, consultez votre médecin ou votre pharmacien.*

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

#### CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.



Avertissement : Gardez hors de la portée des enfants. Cet emballage contient assez de médicament pour nuire gravement à un enfant.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 200 mg :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale qui est rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme les Renseignements pour le consommateur. Vous pouvez l'obtenir en consultant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant (<https://www.catalent.com/index.php>) ou en composant le 1-888-689-9794, poste 2016.

**Le présent dépliant a été rédigé par Catalent Ontario Limited.**

**Dernière révision : 1 mai 2020**

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (acide libre et sel de potassium)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'homologation d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DU MÉDICAMENT**

##### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

Soulagement temporaire des migraines légères ou modérées et des symptômes qui y sont associés tels que les nausées et la sensibilité à la lumière et au bruit.

Soulagement temporaire rapide et efficace des douleurs et courbatures d'origine musculaire et articulaire, des douleurs en général, des maux de dos, des entorses et des foulures, des douleurs inflammatoires associées entre autres à l'arthrite et au surmenage physique et athlétique (p. ex., entorses et foulures), des maux de tête comme les céphalées de tension, des maux de dents, des crampes menstruelles, des douleurs et courbatures associées au rhume banal ou à la grippe, et réduction de la fièvre. Des études cliniques font état d'un soulagement prolongé de la douleur jusqu'à 8 heures durant.

##### **Effets de ce médicament :**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui peut réduire la production par le corps de substances chimiques qui causent la douleur et l'inflammation.

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

Ne prenez pas IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg si :

- vous avez un ulcère d'estomac actif ou récurrent, des saignements gastro-intestinaux ou une maladie intestinale inflammatoire évolutive (p. ex., maladie de Crohn, colite);
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre AINS, y compris un autre produit contenant de l'ibuprofène;
- vous avez une allergie ou une hypersensibilité à l'AAS, à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres AINS ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg (voir la section des ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section sur la composition);
- vous souffrez de polyypes nasaux (enflure de l'intérieur

du nez) ou de manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et grave, pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies), les éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies;

- vous souffrez de déshydratation (importante perte de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou de maladie coronarienne grave;
- vous subissez une chirurgie cardiaque, juste avant ou juste après celle-ci;
- vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins;
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes au troisième trimestre d'une grossesse.

IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg NE doit PAS être utilisé chez des patients de moins de 12 ans puisque l'innocuité et l'efficacité N'ont PAS été établies dans ce groupe d'âge.

##### **Ingrédient médicinal :**

Ibuprofène (acide libre et sel de potassium).

##### **Ingrédients non médicinaux :**

Liste complète des ingrédients non médicinaux : gélatine, chaînes polymères de haut poids moléculaire, mannitol, encre pharmaceutique (contient de l'oxyde de fer noir et de l'hypromellose), polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, eau purifiée, 1,4-sorbitan et sorbitol.

##### **Présentation :**

Gélules à 400 mg

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

- **Prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension (« haute pression ») ou d'autres maladies qui peuvent causer l'accumulation d'un excès de liquide dans les tissus.**
- **La prudence est de mise chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous : avez 60 ans ou plus, avez eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un médicament qui éclaircit le sang ou un corticostéroïde, prenez d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, ou prenez 3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour pendant que vous utilisez ce produit.**
- **Prudence chez les patients présentant un risque de**

**problèmes rénaux, notamment les personnes âgées et les patients utilisant des diurétiques.**

- Arrêtez immédiatement l'utilisation en cas de difficultés ou de douleurs lorsque vous urinez.
- L'utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement doit être évitée.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament si :**

- vous avez ou avez déjà eu des ulcères d'estomac, souffrez de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, d'une maladie cardiaque ou thyroïdienne, d'asthme, d'une maladie des reins ou du foie, de glaucome, d'un trouble de la coagulation du sang (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave, êtes sous surveillance médicale pour tout problème grave, essayez de devenir enceinte, êtes au premier ou deuxième trimestre d'une grossesse ou allaitez, ou prenez d'autres médicaments, peu importe lesquels, y compris des médicaments en vente libre.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

L'utilisation continue pendant une longue période pourrait augmenter le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

**Cessez d'utiliser et consultez un médecin si :**

- vous présentez des signes de saignement gastrique;
- la douleur s'aggrave ou dure plus de 5 jours;
- la fièvre s'aggrave ou dure plus de 3 jours;
- de nouveaux symptômes apparaissent.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

N'utilisez pas IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg :

- sans en parler à un médecin ou à un pharmacien si vous prenez de l'AAS à faible dose (81-325 mg) tous les jours, car l'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS;
- si vous prenez de l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) comme l'un des suivants (la liste N'est PAS complète) : acétaminophène, anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), digoxine, agents antidiabétiques oraux et insuline, diurétiques, méthotrexate, lithium, médicaments liés aux protéines comme le probénécide, thyroxine, antibiotiques, cyclosporine, phénytoïne, corticostéroïdes ou benzodiazépines, autres AINS ou médicaments contre l'hypertension. Dites à votre médecin ou à votre pharmacien quels médicaments sur ordonnance

vous prenez ou prévoyez prendre.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

#### **Posologie usuelle :**

Pour la douleur migraineuse : Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 1 gélule dès l'apparition des symptômes et toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 3 gélules en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Pour tout autre usage : Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 1 gélule toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 3 gélules en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne pas utiliser pendant plus de 3 jours pour abaisser la fièvre ou plus de 5 jours pour soulager la douleur. Ne pas donner à des enfants de moins de 12 ans.

#### **Surdose :**

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

#### **Dose oubliée :**

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

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Prenez avec de la nourriture ou du lait en cas de maux d'estomac.

Cessez immédiatement d'utiliser le produit et communiquez avec un médecin si l'un ou plusieurs des symptômes suivants se manifestent pendant que vous prenez IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg : douleurs abdominales, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements, ballonnements, diarrhée ou constipation, tintements ou bourdonnements dans les oreilles, nervosité, insomnie, étourdissements ou tout changement de la vision, démangeaisons, rétention de liquides, essoufflement, respiration sifflante, toute difficulté à respirer ou tout serrement de poitrine, urticaire, enflure ou démangeaisons, éruptions cutanées, rougeurs de la peau, ampoules, sang dans les vomissures ou dans les selles, selles noires, jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau dû à un problème de foie) ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé.

On peut réduire les effets secondaires au minimum en utilisant la plus petite dose possible le moins longtemps possible.

*La présente liste d'effets secondaires est incomplète. En*

*cas d'effet inattendu survenant durant la prise d'IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg, consultez votre médecin ou votre pharmacien.*

Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant (<https://www.catalent.com/index.php>) ou en composant le 1-888-689-9794, poste 2016.

#### **Déclaration des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

**Le présent dépliant a été rédigé par Catalent Ontario Limited.**

**Dernière révision : 1 mai 2020**

#### **CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conservez à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

 **Avertissement :** Gardez hors de la portée des enfants. Cet emballage contient assez de médicament pour nuire gravement à un enfant.

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour en savoir plus sur IBUPROFÈNE EN GÉLULES à 400 mg :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale qui est rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme les Renseignements pour le consommateur. Vous pouvez l'obtenir en consultant le site Web de