

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

EUROPROFEN POUR ENFANTS

Suspension orale d'ibuprofène, USP

100 mg/5 mL

Analgésique/antipyrétique

PENDOPHARM, Division de Pharmascience inc.
6111 Royalmount avenue, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
2 novembre 2020

www.pendopharm.com

Numéro de contrôle de la présentation : 246972

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
MICROBIOLOGIE.....	22
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

EUROPROFEN POUR ENFANTS

Suspension orale d'ibuprofène, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	100 mg/5 mL de suspension orale d'ibuprofène	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EUROPROFEN pour enfants (suspension orale d'ibuprofène, USP) est indiquée pour :

Le soulagement temporaire des courbatures et des douleurs légères aux muscles, aux os et aux articulations, des maux de tête, de la fièvre, des maux et de la fièvre associés au rhume et à la grippe, à la vaccination, du mal de dents (douleur dentaire), du mal de gorge et du mal d'oreille.

CONTRE-INDICATIONS

EUROPROFEN pour enfants (suspension orale d'ibuprofène, USP) ne doit pas être utilisée chez les patients :

- qui ont déjà présenté une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit. L'ibuprofène ne doit pas être utilisé chez les personnes ayant une sensibilité reconnue (manifestée par de l'asthme, un bronchospasme, de l'hypotension, un angiœdème, un œdème de la glotte, de l'œdème, un choc ou de l'urticaire) à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ayant un ulcère gastroduodéal aigu ou une hémorragie gastro-intestinale.
- pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'accouchement prolongé.
- présentant un lupus érythémateux disséminé, car une réaction de type anaphylactique avec

fièvre peut se produire, particulièrement si de l'ibuprofène a été administré auparavant. La méningite aseptique a également été signalée.

- qui sont des enfants et qui souffrent de déshydratation à la suite de diarrhée aiguë, de vomissements ou d'un apport en liquide insuffisant.
- qui sont sur le point de subir ou qui ont subi récemment une chirurgie cardiaque (voir Considérations périopératoires).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Il ne faut pas prendre d'ibuprofène pendant la grossesse ou l'allaitement (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).

Généralités

Plusieurs affections médicales qui peuvent prédisposer les patients aux effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens en général peuvent être applicables à l'ibuprofène.

Les patients prenant EUROPFEN pour enfants doivent être informés qu'ils doivent signaler à leur médecin les signes ou symptômes inhabituels qui pourraient être la manifestation d'ulcérations ou d'hémorragies gastro-intestinales, une vision floue ou les autres symptômes oculaires, les éruptions cutanées, les acouphènes, les étourdissements, une prise de poids, un œdème ou les difficultés à respirer.

EUROPFEN pour enfants doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou de maladie du rein en raison de la possibilité d'aggraver un état préexistant de rétention de liquide ou d'œdème. Une légère insuffisance de la fonction rénale (diminution du débit sanguin dans les reins et du débit de filtration glomérulaire) peut se produire aux doses maximales d'ibuprofène. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été signalés.

De plus, les patients présentant des anomalies hémostatiques sous-jacentes liées à une affection médicale ou pharmacologiquement induites pourraient également présenter une prolongation plus importante du temps de saignement en raison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite à divers degrés par cette classe de médicaments¹.

L'ingestion à long terme de combinaisons d'analgésiques a été associée à la néphropathie analgésique. Il est par conséquent souhaitable de déconseiller aux patients de prendre des analgésiques à long terme et sans supervision, particulièrement lorsqu'ils sont pris en combinaison. Les patients doivent être dirigés vers un médecin si leur affection sous-jacente nécessite l'administration d'EUROPFEN pour enfants pendant plus de 3 jours pour de la

fièvre ou 5 jours pour de la douleur et EUROPROFEN pour enfants ne doit généralement pas non plus être administrée avec de l'acétaminophène ou de l'acide acétylsalicylique.

Comme précaution d'ordre général, il semble approprié pour les patients atteints d'une grave maladie de consulter un médecin avant d'utiliser EUROPROFEN pour enfants comme analgésique ou antipyrétique.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, les patients doivent arrêter d'utiliser le médicament et consulter un médecin.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section Toxicologie.

Cardiovasculaire

Des affections telles que l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension peuvent être aggravées par la rétention sodique et l'œdème causés par l'ibuprofène chez ces patients.

Les AINS peuvent augmenter le risque d'accident cardiovasculaire thrombotique, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral graves. Le risque peut augmenter avec la dose et la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent courir un risque plus élevé.

Endocrinien/métabolisme

Si l'EUROPROFEN pour enfants est prise en concomitance avec un traitement corticostéroïdien prolongé et qu'on décide d'arrêter ce traitement, le corticostéroïde doit être diminué lentement pour éviter une exacerbation de la maladie ou une insuffisance surrénalienne.

Gastro-intestinal

Des effets secondaires gastro-intestinaux de l'ibuprofène ont été signalés, y compris : dyspepsie, brûlures d'estomac, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, constipation, stomatite, flatulence, ballonnement, douleurs épigastriques, douleurs abdominales et ulcère gastroduodéal avec saignement ou perforation gastro-intestinale, avec une issue potentiellement fatale. EUROPROFEN pour enfants doit donc être donnée aux patients ayant des antécédents de maladie du tractus gastro-intestinal supérieur seulement sous une surveillance étroite.

Occasionnellement, des effets secondaires gastro-intestinaux graves ont été associés à l'utilisation anti-inflammatoire de l'ibuprofène. Des troubles gastro-intestinaux mineurs ont aussi été signalés pendant l'utilisation clinique d'ibuprofène à des doses analgésiques. Par conséquent, si des brûlures d'estomac, des maux d'estomac ou des douleurs à l'estomac d'intensité légère devaient se produire occasionnellement pendant l'utilisation, il est recommandé d'administrer EUROPROFEN pour enfants avec de la nourriture ou du lait. Il faut conseiller aux patients de

consulter un médecin si des effets secondaires gastro-intestinaux se produisent, persistent ou semblent s'aggraver.

Hématologique

EUROPROFEN pour enfants, comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, peut inhiber l'agrégation plaquettaire, mais l'effet est quantitativement moins important que celui observé avec l'acide acétylsalicylique. Il a été démontré que l'ibuprofène prolonge le temps de saignement (mais dans les limites normales) chez les sujets normaux. Étant donné que cet effet de prolongation du saignement peut être excessif chez les patients présentant des anomalies hémostatiques sous-jacentes, la prise d'EUROPROFEN pour enfants doit être évitée chez les personnes souffrant de troubles de la coagulation intrinsèque et chez celles suivant un traitement anticoagulant.

Hépatique

Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des taux élevés limites à un ou plusieurs tests d'enzymes hépatiques (AST, ALT, ALP) peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Suivant un traitement continu, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes évoquant un trouble hépatique ou chez qui un test hépatique a révélé des résultats anormaux doit être évalué pour déceler la présence d'une réaction hépatique plus grave pendant le traitement avec ce médicament. Des réactions hépatiques graves, y compris la jaunisse et des cas d'hépatite mortelle, ont été signalées avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Très rarement, l'ibuprofène a été signalé comme pouvant causer une ductopénie³. Les patients doivent obtenir des conseils médicaux s'ils développent une douleur abdominale soudaine ou une douleur abdominale chronique associée à une perte d'appétit et/ou à une jaunisse et/ou à de nouvelles démangeaisons.

Bien que de telles réactions soient rares, si des résultats anormaux aux tests hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et des symptômes cliniques compatibles avec une maladie du foie se développent (p. ex., jaunisse) ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex., éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.), il faut cesser de prendre ce médicament.

S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'une atteinte de la fonction hépatique, une surveillance étroite du patient s'impose.

Immunitaire

Des réactions anaphylactoïdes se sont produites après l'administration d'ibuprofène à des patients présentant une sensibilité connue à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS et elles se sont manifestées par de l'asthme, de l'enflure, un choc, de l'urticaire, des rougeurs, des éruptions cutanées ou des cloques. Si l'un de ces symptômes se produit, le patient doit cesser l'utilisation et consulter immédiatement un médecin.

Ophtalmologique

Des acouphènes, une vision trouble et/ou diminuée, un scotome et/ou un changement de la vision des couleurs ont été signalés. Si un patient présente ces troubles pendant la prise d'EUROPROFEN pour enfants, il faut cesser l'administration du médicament. Les patients souffrant de troubles de la vue ou des yeux pendant le traitement doivent passer un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

En général, il faut interrompre les AINS avant une chirurgie afin de diminuer le risque de saignement postopératoire.

Rénal

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène bloque la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut diminuer la fonction rénale et causer une rétention sodique.

L'âge avancé, l'hypertension, l'utilisation de diurétiques, le diabète, les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose et les affections qui peuvent être associées à la déshydratation semblent faire augmenter le risque de toxicité rénale. EUROPROFEN pour enfants doit par conséquent être utilisée avec précaution quand ces facteurs de risque sont présents.

Respiratoire

L'ibuprofène peut déclencher une crise d'asthme chez les personnes ayant des antécédents d'asthme, mais qui n'ont aucun antécédent d'allergie ou d'asthme induit par l'aspirine ou les autres AINS⁴⁻⁶.

Peau

L'ibuprofène peut provoquer une réaction allergique grave, surtout chez les patients allergiques à l'acide acétylsalicylique. Les symptômes peuvent être : urticaire, enflure du visage, asthme (respiration sifflante), choc, rougissement de la peau, éruptions cutanées ou cloques sur la peau avec ou sans pyrexie ou érythème. Si l'un de ces symptômes se produit, le patient doit cesser l'utilisation et consulter immédiatement un médecin.

On a signalé, quoi que très rarement, des réactions cutanées graves, comme l'érythème polymorphe (ÉP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NÉT), la réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), chez les patients prenant de l'ibuprofène.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune donnée probante ne met spécifiquement en évidence que l'exposition à des doses analgésiques d'ibuprofène nuit à la mère ou au fœtus pendant la grossesse^{1,7}. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en général, toutefois, sont reconnus pour affecter l'action des cyclooxygénases, ce qui peut altérer diverses fonctions physiologiques des prostaglandines ou des plaquettes pendant l'accouchement, comme la facilitation des contractions utérines chez la mère, la fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus, ce qui peut produire une hypertension pulmonaire persistante chez les nouveau-nés, et l'hémostase liée aux plaquettes. Il faut donc conseiller aux patientes de ne pas utiliser EUROPROFEN pour enfants pendant la grossesse sans obtenir l'avis d'un médecin, en particulier au cours du dernier trimestre. La prudence est de mise lorsqu'on prescrit EUROPROFEN pour enfants à des femmes essayant d'avoir des enfants, au cours des deux premiers trimestres de la grossesse et chez les femmes qui allaitent. L'information clinique sur les effets de l'ibuprofène pendant la grossesse est limitée.

Femmes qui allaitent : Des études pharmacocinétiques ont indiqué qu'après l'administration orale d'ibuprofène dosé à 400 mg, la quantité de médicament qui apparaissait dans le lait maternel était inférieure au seuil de détection de 1 µg/mL. La quantité d'ibuprofène à laquelle un nourrisson serait exposé par cette source a été considérée comme négligeable⁸. Néanmoins, puisque l'innocuité absolue de l'ibuprofène ingéré dans ces conditions n'a pas été déterminée, il faut conseiller aux mères qui allaitent de consulter un médecin avant d'utiliser EUROPROFEN pour enfants.

Gériatrie : Même si l'EUROPROFEN pour enfants est étiquetée spécifiquement pour les enfants, il faut être particulièrement prudent si on doit l'administrer à des patients âgés, car ils sont plus susceptibles de prendre d'autres médicaments ou de présenter des états pathologiques préexistants, ce qui peut augmenter la probabilité des complications qui ont été associées à l'ibuprofène. Les patients âgés semblent plus sensibles aux réactions du système nerveux central face à la maladie; le dysfonctionnement cognitif (perte de mémoire, incapacité à se concentrer, sentiment d'être séparé de son environnement) a été signalé chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'expérience relatée lors de l'utilisation d'ibuprofène sur ordonnance comprend les réactions indésirables suivantes. Remarque : Les effets énumérés ci-dessous sous la section Effets indésirables de cause indéterminée qui ont été signalés sont ceux pour lesquels il n'a pas été possible d'établir une relation causale; néanmoins, la possibilité d'un lien entre ces événements rarement signalés et la prise d'ibuprofène ne peut être exclue non plus. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées avec le traitement à l'ibuprofène concernent le système gastro-intestinal.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours d'essais cliniques et à la suite de la surveillance après commercialisation

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

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables attribués à l'ibuprofène

Effet indésirable	Incidence 3 à 9 %	Incidence 1 à 3 %
Gastro-intestinal	nausées douleur épigastrique brûlures d'estomac	diarrhée malaise abdominal nausées et vomissements indigestion constipation crampes et douleurs abdominales sensation de saturation du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence)
Système nerveux central	étourdissements	maux de tête nervosité endormissement ou somnolence
Dermatologique	éruptions cutanées (y compris de type maculopapulaire)	prurit
Sens particuliers		acouphène asthénie
Métabolique		perte d'appétit œdème rétention hydrique (répond généralement rapidement à l'arrêt du médicament)

Effets indésirables au médicament peu courants (< 1 %)

Gastro-intestinaux : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale (SGOT, phosphatase alcaline sérique et bilirubine sérique), gêne buccale (sensation de brûlure locale, irritation), pancréatite.

Affections hématologiques et du système lymphatique : toxicité de la moelle osseuse.

Système nerveux central : dépression, insomnie, hyperactivité psychomotrice, accident vasculaire cérébral (AVC).

Dermatologiques : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, angioœdème, éruption fixe.

Sens particuliers : amblyopie (vision trouble et/ou diminuée, scotome et/ou changement de la vision des couleurs).

Cardiovasculaires : insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale, tension artérielle élevée (hypertension), infarctus du myocarde, hémorragie (non gastro-intestinale).

Allergies : anaphylaxie.

Hématologiques : leucopénie et diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.

Généraux : hypothermie.

Hépatobiliaires : hépatotoxicité (fonction hépatique anormale, hépatite, augmentation du taux de transaminases), ductopénie.

Rénaux et urinaires : néphrite, syndrome néphrotique, insuffisance rénale.

Système immunitaire : angioœdème, hypersensibilité.

Respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, bronchospasme.

Effets indésirables de cause indéterminée qui ont été signalés

Système nerveux central : Des paresthésies, des hallucinations, des rêves bizarres et des méningites aseptiques ont été signalés chez les patients présentant un lupus érythémateux disséminé ou une autre maladie du tissu conjonctif; la méningite aseptique et la méningo-encéphalite, dans un cas accompagnée d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène par intermittence et n'étaient pas atteints d'une maladie du tissu conjonctif; un dysfonctionnement cognitif a été observé chez des patients âgés qui prenaient de l'ibuprofène.

Dermatologiques : alopécie, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Sens particuliers : conjonctivite, diplopie; névrite optique.

Hématologiques : anémie, anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes hémorragiques (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie), une anémie hémolytique auto-immune s'est produite chez un patient prenant 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour pendant 10 jours, une anémie aplastique mortelle a été signalée chez un patient qui prenait 600 mg par jour pendant 8 mois.

Cardiovasculaires : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Allergiques : fièvre, maladie sérique, syndrome du lupus érythémateux.

Endocriniens : gynécomastie; réaction hypoglycémique; des retards menstruels allant jusqu'à deux semaines et des saignements utérins anormaux se sont produits chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène dosé à 400 mg trois fois par jour pendant trois jours avant les menstruations.

Rénaux : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Effets gastro-intestinaux : Les élévations généralement modestes de l'activité de la transaminase sérique qui ont été observées sont habituellement sans séquelles cliniques, mais une hépatite toxique grave et potentiellement mortelle peut se produire.

Effets rénaux : Le débit de filtration glomérulaire du flux sanguin rénal a diminué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère qui prenaient 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été signalés. Un certain nombre de facteurs semblent accroître le risque de toxicité rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bien que l'ibuprofène se lie dans une large mesure aux protéines plasmatiques, des interactions avec d'autres médicaments à forte liaison protéique se produisent peu fréquemment. Néanmoins, on doit être prudent lorsque d'autres médicaments ayant également une grande affinité avec les sites de liaison protéiques sont utilisés simultanément. Certaines observations laissent penser que l'ibuprofène a le potentiel d'interagir avec la digoxine, le méthotrexate, la phénytoïne et les sels de lithium. Toutefois, les mécanismes et l'importance clinique de ces observations ne sont pas connus à l'heure actuelle.

Comme précaution d'ordre général, il est approprié que les patients s'assurent de la compatibilité entre EUROPFEN pour enfants et leurs autres médicaments d'ordonnance, et ce, en consultant un médecin.

Interactions médicament-médicament

Anticoagulants coumariniques : Plusieurs études à court terme menées dans des conditions contrôlées n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène modifie de façon importante le temps de prothrombine ou une variété d'autres facteurs de coagulation lorsqu'il est administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Toutefois, des cas de saignement ont été signalés lorsque de l'ibuprofène et d'autres AINS ont été administrés à des patients prenant des anticoagulants coumariniques. L'utilisation d'EUROPFEN pour enfants chez les patients qui

prennent des anticoagulants devrait par conséquent être évitée en raison de la possibilité d'accroître le saignement gastro-intestinal ou d'effet additif dû à l'action antiplaquettaire réversible de l'ibuprofène.

Acide acétylsalicylique : Des études menées chez l'animal révèlent que l'AAS administré avec des AINS, y compris l'ibuprofène, produit une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire et une diminution de la concentration sanguine du médicament autre que l'AAS. Des études de biodisponibilité à dose unique chez des volontaires normaux n'ont pu démontrer que l'AAS avait un effet sur la concentration sanguine d'ibuprofène. Aucune étude clinique corrélative n'a été réalisée.

Comme il n'y a eu aucun essai contrôlé pour démontrer que l'administration d'ibuprofène en concomitance avec de l'AAS peut entraîner des interactions bénéfiques ou nocives, l'association de ces deux médicaments ne peut être recommandée.

Les effets anticoagulants de l'ibuprofène, bien que moins puissants et de plus courte durée que ceux induits par l'acide acétylsalicylique, justifient une supervision prudente par un médecin avant l'administration simultanée d'EUROPROFEN pour enfants et d'anticoagulants.

Autres agents anti-inflammatoires (AINS) : L'ajout d'EUROPROFEN pour enfants au régime posologique préexistant d'AINS prescrits chez des patients présentant une affection comme la polyarthrite rhumatoïde peut entraîner un risque accru d'effets indésirables.

Diurétiques : L'ibuprofène, en raison de sa propriété de rétention hydrique, peut diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques et il peut être nécessaire d'augmenter la dose de diurétique. Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale et prenant des diurétiques antikaliurétiques qui développent une insuffisance rénale induite par l'ibuprofène peuvent courir un risque grave d'hyperkaliémie mortelle.

Acétaminophène : Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec EUROPROFEN pour enfants n'est pas recommandée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Posologie prescrite et administration

Diminution de la fièvre : Pour la réduction de la fièvre chez les enfants âgés de 12 ans ou moins, la posologie doit être ajustée sur la base de la température initiale. La dose recommandée est de 5 mg/kg si la température initiale est inférieure à 102,5 °F (39,1 °C) ou 10 mg/kg si la température initiale est de 102,5 °F (39,1 °C) ou plus. La baisse de fièvre dure habituellement de 6 à 8 heures. La dose quotidienne maximale recommandée est de 40 mg/kg.

Analgsie : Pour le soulagement de la douleur lgebre à moderee chez les enfants ags de 12 ans ou moins, la posologie recommandee est de 10 mg/kg toutes les 6 à 8 heures. La dose quotidienne maximale recommandee est de 40 mg/kg. Les doses doivent être administrées de maniere à ne pas perturber le rythme de sommeil de l'enfant.

Personnalisation de la posologie : La dose d'EUROPROFEN pour enfants devrait être adaptée à chaque patient et peut être diminuee ou augmentee par rapport aux doses suggerees selon la gravite des symptomes, soit au debut du traitement medicamenteux, soit selon la reponse ou l'absence de reponse du patient.

Des donnees limitees suggent qu'après la dose initiale d'EUROPROFEN pour enfants, les doses subséquentes peuvent être diminuees et continuer de procurer un soulagement adquat de la fièvre⁸. Dans une situation où une fièvre plus faible exigerait d'administrer à l'enfant qui ressent de la douleur EUROPROFEN pour enfants à raison de doses de 5 mg/kg, la dose qui traitera efficacement le symptome prédominant doit être choisie.

Posologie et administration du médicament en vente libre

Douleur ou fièvre lgebre à moderee : La posologie recommandee du médicament en vente libre est basée sur une dose unique d'ibuprofène d'environ 7,5 mg/kg pour soulager la douleur ou la fièvre.

Ne pas utiliser chez les adultes.

Enfants : EUROPROFEN pour enfants

Poids		Âge	Dose unique [†]
(lb)	(kg)	(années)	(mL)
Moins de 24	Moins de 11	Moins de 2	Selon les directives du médecin
24 - 35	11 - 15,9	2 - 3	5 = 100 mg
36 - 47	16 - 21,9	4 - 5	7,5 = 150 mg
48 - 59	22 - 26,9	6 - 8	10 = 200 mg
60 - 71	27 - 31,9	9 - 10	12,5 = 250 mg
72 - 95	32 - 43,9	11	15 = 300 mg

[†] La dose unitaire peut être donnée toutes les 6 à 8 heures au besoin, mais ne dépassez pas 4 doses par jour sauf indication contraire de votre médecin.

Ne prenez pas ce médicament contre la fièvre pendant plus de 3 jours ou contre la douleur pendant plus de 5 jours, sauf indication contraire du médecin. Utilisez la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée. Si la région douloureuse est rouge ou enflée, si l'état du patient se détériore ou que de nouveaux symptomes apparaissent, consultez un médecin.

Administration

Si l'utilisation cause des maux d'estomac légers, prendre avec de la nourriture ou du lait.

SURDOSAGE

Caractéristiques cliniques

Aucun modèle clair de caractéristiques cliniques associées à un surdosage accidentel ou intentionnel d'ibuprofène n'a été établi. Les cas de surdosage signalés ont souvent été compliqués par des ingestions concomitantes ou d'autres gestes suicidaires. L'éventail des symptômes observés comprend les suivants : nausée, vomissements, douleur abdominale, endormissement, nystagmus, diplopie, mal de tête, acouphène, atteinte de la fonction rénale, coma, hypotension, léthargie, dépression du système nerveux central, convulsions, acidose métabolique, rhabdomyolyse, hypothermie, insuffisance hépatique fulminante, apnée (surtout chez les enfants très jeunes), toxicité cardiovasculaire y compris bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire. L'analyse de quatre décès associés à un surdosage d'ibuprofène indique que d'autres facteurs contributifs coexistaient, il serait donc difficile de déterminer la toxicité de l'ibuprofène comme une cause spécifique de la mort^{7,10}.

La concentration sanguine après ingestion peut être utile pour confirmer un diagnostic et quantifier le degré d'exposition, mais elle n'a pas aidé autrement à prédire les résultats cliniques. Généralement, on peut s'attendre à un rétablissement complet avec un traitement symptomatique approprié.

Les cas de surdosage suivants ont été signalés : Un enfant âgé de 19 mois, 1½ heure après l'ingestion de 7 à 10 comprimés de 400 mg d'ibuprofène, a souffert d'apnée, présentait une cyanose et n'a réagi qu'à des stimuli douloureux. Après un traitement d'O₂, de NaHCO₃, une perfusion de dextrose et de solution saline normale, l'enfant répondait favorablement et il semblait complètement rétabli 12 heures après l'ingestion. La concentration sanguine d'ibuprofène a atteint 102,9 µg/mL, 8½ heures après l'accident. Deux autres enfants pesant environ 10 kg avaient pris une quantité estimée de 120 mg/kg. Il n'y avait aucun signe d'intoxication aiguë ou de séquelles tardives. Chez l'un des enfants, la concentration sanguine d'ibuprofène 90 minutes après l'ingestion était approximativement de 700 µg/mL. Un homme de 19 ans qui a avalé 8 000 mg d'ibuprofène a signalé qu'il avait des étourdissements et un nystagmus a été remarqué. Il s'est rétabli sans aucun signalement de séquelles après une hydratation parentérale et 3 jours de repos au lit.

Traitement du surdosage

Traitement du surdosage : Des mesures générales visant à réduire l'absorption comme le lavage gastrique, l'administration de charbon actif ou les vomissements induits par le sirop d'ipéca sont appropriées, particulièrement entre une et quatre heures suivant l'ingestion. Un traitement symptomatique et de soutien de routine est alors recommandé comme suivi¹⁰.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action pharmacologique de base de l'ibuprofène, comme celui des autres AINS, n'a pas été déterminé de façon précise. On pense généralement qu'il est lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines¹¹.

Pharmacodynamique

Ibuprofène : L'ibuprofène fait partie de la classe de médicaments qu'on appelle communément les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à cette classification, l'ibuprofène démontre une activité anti-inflammatoire à des doses plus élevées¹². Aux doses unitaires adultes plus faibles (200 à 400 mg) correspondant aux indications et à la posologie du médicament vendu sans ordonnance comme antalgique/antipyrétique, l'ibuprofène soulage la douleur d'intensité légère à modérée¹³⁻¹⁷ et réduit la fièvre¹⁸⁻²⁰. Des études cliniques ont également confirmé les effets analgésiques²¹⁻²² et antipyrétiques²³⁻²⁴ de l'ibuprofène chez les enfants. De la même façon que l'acide acétylsalicylique, le prototype de cette classe, cette activité analgésique/antipyrétique de l'ibuprofène se produit à des doses plus faibles que celles nécessaires pour obtenir des effets anti-inflammatoires, qui devraient nécessiter l'administration continue de doses individuelles plus élevées¹¹.

Pharmacocinétique

Absorption : L'ibuprofène est rapidement absorbé après une administration orale et les pics de concentration plasmatique se produisent généralement après 1 à 2 heures. On estime l'absorption orale à 80 % de la dose. Le taux d'absorption de l'ibuprofène et le pic des concentrations plasmatiques sont tous les deux réduits si le médicament est pris avec de la nourriture, mais la biodisponibilité, mesurée comme étant l'aire totale sous la courbe de la concentration en fonction du temps est très peu modifiée.

Une étude portant sur la prise d'une dose orale unique de 200 mg chez 6 hommes en bonne santé et à jeun a produit une concentration plasmatique maximale de 15,0 µg/mL après 0,75 h³⁵. Une autre étude portant sur l'utilisation d'une dose orale unique de 400 mg chez l'homme a produit une concentration sérique maximale de 31,9 ± 8,8 µg/mL 0,5 heure après l'ingestion, et après 16 heures les concentrations sériques avaient chuté à 1 µg/mL³⁷. Des concentrations sériques comparables et des délais d'obtention des pics de concentration de 1 à 2 heures ont été confirmés par d'autres investigations avec des doses solides de 200 mg et 400 mg^{38,39}. Une étude portant sur l'administration de doses multiples de comprimés d'ibuprofène de 200 mg trois fois par jour pendant 2 semaines n'a révélé aucune indication d'accumulation d'ibuprofène⁴⁰. Comme c'est le cas pour la plupart des présentations en comprimés et en suspension, la suspension orale d'ibuprofène est absorbée un peu plus vite qu'un comprimé avec un délai d'obtention du pic de concentration en moins d'une heure en général.

Distribution : Des études cliniques ont indiqué que l'effet clinique dure jusqu'à 8 heures. L'ibuprofène, comme la plupart des médicaments de sa catégorie, a une forte liaison protéique

(lié à > 99 % à 20 µg/mL)^{30,40}. D'après les données sur les doses orales, il existe un lien entre la variation du volume de distribution de l'ibuprofène et l'âge ou le niveau de fièvre. Les enfants fiévreux de < 11 ans ont un volume d'environ 0,2 L/kg, tandis que les adultes ont un volume d'environ 0,12 L/kg. On ne connaît pas l'importance clinique de ces résultats⁸. La distribution d'ibuprofène dans les tissus est également très étendue chez l'homme. Des études comparant les concentrations dans le liquide synovial et les concentrations sériques ont indiqué que le délai d'équilibration après ingestion était d'environ 3 à 5 heures³⁹.

Métabolisme : L'ibuprofène est rapidement métabolisé par oxydation et glucuroconjugaison et l'excrétion urinaire des métabolites inactifs est habituellement terminée en 24 heures. Chez l'homme, l'ibuprofène est largement métabolisé avec environ 84 % qui se retrouve dans l'urine, surtout sous forme de métabolites hydroxyle et carboxyle, et seulement environ 1 % excrété sous forme inchangée⁸. Moins de 10 % sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine⁸. On a découvert que les 2 principaux métabolites de l'ibuprofène chez l'homme n'ont aucune activité dans le test d'érythème provoqué par les rayons ultraviolets chez le cochon d'Inde et le test de contorsions induites par l'acétylcholine chez la souris à des doses de 10 mg/kg et de 15 mg/kg respectivement²⁹.

Excrétion : L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'excrétion de l'ibuprofène est pratiquement terminée 24 heures après la dernière dose. Il présente une courbe d'élimination du plasma en fonction du temps biphasique avec une demi-vie d'environ 2,0 heures. Il n'y a pas de différence entre l'enfant et l'adulte en ce qui concerne la vitesse d'élimination terminale observée ou la demi-vie, cependant, il y a une variation liée à l'âge ou au niveau de fièvre dans la clairance totale⁹. Cela suggère que la différence observée dans la clairance est due aux différences de volume de distribution de l'ibuprofène, comme exposé ci-dessus. La pertinence clinique de ces différences de clairance est inconnue, bien qu'une expérience clinique exhaustive avec l'ibuprofène chez l'enfant à une gamme de dosages pertinents (5 à 10 mg/kg) indique une large marge d'innocuité.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée chez l'homme. Même s'il y a peu d'indications d'une cinétique liée à l'âge cliniquement significative chez les enfants fiévreux âgés de 3 mois à 12 ans²⁶, quelques différences dans les paramètres pharmacocinétiques du volume de distribution et de la clairance ont été observées entre l'adulte et l'enfant⁹. Des essais cliniques contrôlés comparant des doses de 5 à 10 mg/kg d'ibuprofène et de 10 à 15 mg/kg d'acétaminophène ont été menés chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans souffrant de fièvre due principalement à des maladies virales. Dans ces études, il y avait peu de différences entre les traitements dans l'obtention de la baisse de fièvre au cours de la première heure et la baisse de fièvre maximale survenait entre 2 et 4 heures. Certaines données probantes montraient que les dosages plus élevés d'ibuprofène (10 mg/kg) entraînaient une durée prolongée de l'effet (de 6 à 8 heures) et que ces dosages étaient plus efficaces pour les enfants présentant une température initiale plus élevée (supérieure à 102,5 °F/39,1 °C), mais le nombre de patients n'était pas suffisant pour tirer des conclusions définitives. Chez les enfants dont la température initiale était d'au plus 102,5 °F (39,1 °C), les doses d'ibuprofène et l'acétaminophène ont été également efficaces dans leur effet maximal.

Gériatrie : Les études ne démontrent aucune modification importante de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les personnes âgées ou les enfants²⁵⁻²⁶.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a aussi été étudiée chez des patients atteints de troubles hépatiques alcooliques dont la fonction hépatique a été évaluée comme étant moyenne ou médiocre. Les résultats suggèrent que même si le foie est l'organe principal du métabolisme de l'ibuprofène, ses paramètres cinétiques ne sont pas sensiblement modifiés par cet état²⁷.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C).
Protéger de l'humidité élevée et de la chaleur excessive.
Garder hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EUROPROFEN pour enfants est offerte en bouteille de 120 mL aux saveurs de gomme balloune, raisin et baies sans colorant.

Ingrédients médicinaux : ibuprofène à 100 mg/5 mL

Ingrédients non médicinaux :

Saveur de gomme balloune : acide citrique anhydre, rouge FD&C n° 40, arôme, glycérine, sirop de maïs à haute teneur en fructose, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium, solution de sorbitol et gomme de xanthane

Saveur de raisin : acide citrique anhydre, rouge D&C n° 33, bleu FD&C n° 1, rouge FD&C n° 40, arôme, glycérine, sirop de maïs à haute teneur en fructose, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium, solution de sorbitol et gomme de xanthane

Saveur de baies sans colorant : acide citrique anhydre, arôme, glycérine, sirop de maïs à haute teneur en fructose, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium, solution de sorbitol et gomme de xanthane

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

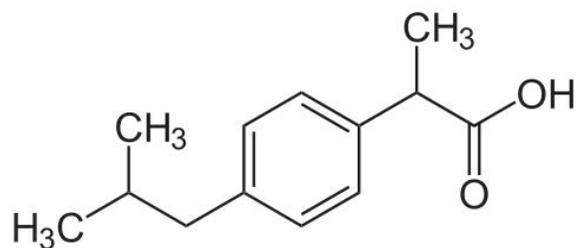
Substance pharmaceutique

Nom propre : Ibuprofène

Nom chimique : acide (±)-2-(p-isobutylphényle) propionique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₁₈O₂ 206,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- Poudre blanche cristalline ayant une odeur caractéristique et un goût léger.
- Très peu soluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool et d'autres solvants organiques courants.
- pK_a apparent de 5,2.
- Point de fusion de 75 °C à 75,5 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à répartition aléatoire, à l'insu, croisée en deux phases, unicentrique et portant sur l'administration à jeun d'une dose unique a été menée en utilisant EUROPROFEN pour enfants et la suspension MOTRIN pour enfants dosées à 100 mg/5 mL administrées à raison de 10 mL x 100 mg/5 mL (pour une dose totale de 200 mg) à 24 adultes en bonne santé. Les résultats de cette étude comparative de biodisponibilité sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats de l'étude comparative de biodisponibilité				
Ibuprofène (10 mL x 100 mg/5 mL) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance en %
SSC _T (ng•h/mL)	59 872,36 60 916,17 (19,20)	59 045,68 60 041,64 (19,16)	101,40	97,57 – 105,38
SSC _I (ng•h/mL)	60 692,05 61 749,50 (19,15)	59 824,22 60 827,38 (19,10)	101,45	97,67 – 105,38
C _{MAX} (ng/mL)	19 742,47 20 212,60 (22,24)	19 182,80 19 556,48 (21,76)	102,92	96,93 – 109,27
T _{MAX} § (h)	0,694 (47,13)	0,892 (74,94)		
T _{1/2} § (h)	1,99 (11,99)	1,97 (12,77)		

* EUROPROFEN pour enfants fabriquée par PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.

† Suspension MOTRIN pour enfants fabriquée par McNeil Consumer Healthcare (Canada).

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Essais cliniques

L'efficacité de l'ibuprofène comme analgésique et antipyrétique a été démontrée par une variété d'études cliniques et de modèles cliniques de la douleur.

Douleur dentaire : Chez l'adulte, l'effet d'un médicament sur la douleur postopératoire d'une extraction dentaire sert de modèle standard pour le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée. L'ibuprofène dosé à 200 mg et à 400 mg a clairement démontré qu'il fournit un soulagement de la douleur significativement supérieur au placebo. Par rapport aux analgésiques « standards » vendus sans ordonnance, l'ibuprofène dosé à 200 mg se révèle comparable à l'AAS dosé à 650 mg^{13,41}.

Mal de gorge ou d'oreille (modèles pédiatriques) : Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, l'ibuprofène dosé à 10 mg/kg s'est révélé efficace pour le soulagement de la douleur à l'aide d'un modèle de mal de gorge, à la fois pour le mal de gorge postopératoire (amygdalectomie)²¹ et pour la pharyngite due à une infection des voies respiratoires supérieures²².

Des essais cliniques contrôlés comparant des doses d'ibuprofène de 5 mg et de 10 mg/kg et d'acétaminophène de 12,5 mg/kg ont été menés chez des enfants âgés de 5 à 12 ans souffrant de maux de gorge qu'on estimait attribuables à un agent infectieux ou de mal d'oreille qu'on estimait attribuable à une otite moyenne aiguë. Les 3 traitements actifs ont fourni un soulagement significatif de la douleur par rapport au placebo, et ce dans un délai de 1 à 2 heures après l'administration et ont eu une durée d'action allant jusqu'à 6 heures. Aucune différence statistiquement significative entre les 3 traitements actifs n'a été notée en ce qui concerne le degré de soulagement maximum de la douleur, quoique la tendance favorisait l'ibuprofène dosé à 10 mg/kg. L'ibuprofène dosé à 5 mg/kg a démontré un soulagement de la douleur comparable à l'acétaminophène dosé à 12,5 mg/kg. L'ibuprofène dosé à 10 mg/kg a démontré un plus grand soulagement de la douleur comparativement à celui obtenu par l'acétaminophène dosé à 12,5 mg/kg de 3 à 6 heures après l'administration. Un schéma posologique pédiatrique a été élaboré pour EUROPFEN pour enfants fondé sur une dose d'ibuprofène approximative de 7,5 mg/kg de poids corporel.

Dysménorrhée : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines comme l'ibuprofène sont particulièrement adaptés à la prise en charge de la dysménorrhée primaire. On pense maintenant que la douleur menstruelle provient d'une activité utérine anormale qui est secondaire à une augmentation de la production et de la libération des prostaglandines endométriales au moment de la menstruation.

Plusieurs essais cliniques adéquats et bien contrôlés démontrent clairement l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène à des doses de 200 mg à 400 mg pour soulager la douleur des crampes menstruelles⁴²⁻⁴⁴.

Un résumé des essais menés sur l'ibuprofène dans le traitement de la dysménorrhée indique que la dose habituelle administrée est de 400 mg. Les quelques études portant sur un dosage de 200 mg qui sont disponibles indiquent une supériorité de l'ibuprofène dosé à 200 mg et à 400 mg par rapport à l'AAS dosé à 650 mg⁴⁵.

Douleur causée par l'arthrose : Plusieurs études cliniques contrôlées portant sur des adultes démontrent clairement l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène à des doses quotidiennes de 1 200 mg ou moins pour soulager la douleur causée par l'ostéoarthrite⁴⁶⁻⁵⁰. Collectivement, ces études appuient une indication de soulagement temporaire des douleurs légères causées par l'arthrite et, en association avec les études portant sur l'analgésie d'une dose unique, appuient une indication plus large de soulagement temporaire des courbatures et des douleurs légères.

Mal de tête : L'ibuprofène a également été utilisé de manière satisfaisante dans la prise en charge des maux de tête. Il a été signalé que l'efficacité de 200 mg d'ibuprofène était significativement supérieure à un placebo et à l'AAS dosé à 650 mg dans le traitement de maux de tête dus à des contractions musculaires¹⁶. Aucune différence de fréquence des effets secondaires n'a été constatée dans les groupes de traitement. Des résultats similaires ont été signalés dans une étude menée auprès de patients dirigés vers une clinique de la migraine qui avaient de fréquents maux de tête dus à des contractions musculaires⁵¹.

Lésion des tissus mous : Plusieurs études documentent aussi l'efficacité des doses analgésiques de l'ibuprofène dans le traitement des lésions des tissus mous telles que les douleurs musculaires ou les blessures sportives^{52,53}.

Fièvre : Des études portant sur son efficacité dans la prise en charge de la fièvre chez les adultes et les enfants démontrent que l'ibuprofène est un antipyrétique efficace^{18-20,23,24}, avec une durée d'action allant jusqu'à huit heures lorsqu'administré à une dose de 7,5 mg/kg. Un essai clinique contrôlé comparant une dose unique d'ibuprofène de 7,5 mg/kg et une dose d'acétaminophène de 12,5 mg/kg a démontré la supériorité de l'ibuprofène sur une période de 8 heures.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Plusieurs aspects pharmacocinétiques de l'ibuprofène ont été étudiés in vivo chez des rats, des lapins, des chiens et des babouins.

Des études menées chez les rats montrent que bien qu'une absorption limitée de l'ibuprofène se produise dans l'estomac, le principal site d'absorption est l'intestin. Des études portant sur une dose unique utilisant de l'ibuprofène marqué au C₁₄ chez des rats, des lapins et des chiens montrent des taux d'absorption rapides²⁸⁻²⁹.

Des études portant sur la distribution dans les tissus chez les rats après une dose unique et des doses répétées de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au C₁₄ ont démontré une large distribution avec accumulation de radioactivité dans les tissus thyroïdiens, surrénaliens, ovariens, adipeux et cutanés. Un passage transplacentaire d'ibuprofène a également été noté avec des concentrations plasmatiques similaires mesurées à la fois chez les rates gravides et les fœtus²⁸⁻²⁹.

Des études menées sur la liaison protéique avec des concentrations plasmatiques de 20 µg/mL indiquent des pourcentages de liaison de 96 % chez le rat, de 99 % chez le chien, de 95 % chez le babouin et de 99 % chez l'homme³⁰.

Quatre métabolites de l'ibuprofène ont été retrouvés dans le plasma du lapin, trois chez le rat, aucun chez le chien, deux chez le babouin et deux chez l'homme, suggérant que le foie est le principal organe de métabolisme²⁸⁻³⁰. L'excrétion des métabolites a été notée à divers degrés dans l'urine et les selles, indiquant une variation des taux d'excrétion biliaire et rénale selon l'espèce.

Bien que le mode d'action de l'ibuprofène ne soit pas entièrement connu, on croit généralement qu'il implique l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines prévient la sensibilisation des tissus par les prostaglandines à d'autres médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la thermorégulation, ce qui explique l'activité de l'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la douleur, l'inflammation et la fièvre¹¹.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ibuprofène a été démontrée avec plusieurs modèles expérimentaux différents : microsomes de vésicule séminale bovine³¹, estomac, duodénum, rein et cerveau de rat³², préparations microsomales de cerveau de lapin et zone médullaire du rein³³.

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a été démontrée avec plusieurs modèles animaux : contorsions induites par la phénylbenzoquinone chez la souris, contorsions induites par l'acétylcholine chez la souris, test de pression à la patte chez le rat, test de la plaque chauffante chez la souris et test de l'arthrose induite par un adjuvant chez le rat³⁴⁻³⁶.

L'activité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée dans la fièvre induite par la levure chez des rats³⁴⁻³⁶.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Des études toxicologiques ont été menées à l'aide d'une variété d'espèces incluant la souris, le rat, le lapin, le cochon d'Inde et le chien beagle.

Études de toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë menées sur une dose unique montrent que l'ibuprofène à doses mortelles a un effet déprimeur sur le système nerveux central des rongeurs et que des doses importantes sont ulcérogènes à la fois chez les rongeurs et les non-rongeurs. Une ulcérogénèse peut se produire lors de l'administration parentérale et orale indiquant que le mécanisme peut avoir une composante systémique aussi bien que topique.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène chez le rongeur a été étudiée dans de nombreux modèles.

Des doses uniques progressives d'ibuprofène ont été administrées par intubation orale ou par injection intrapéritonéale ou sous-cutanée à des groupes de 10 souris albinos mâles et rats albinos mâles. Des réactions flagrantes ont été observées et des mortalités ont été enregistrées sur une période de 14 jours. Les valeurs de la DL₅₀ déterminées par cette méthode étaient de 800 mg/kg par voie orale et de 320 mg/kg par voie intrapéritonéale chez la souris et de 1 600 mg/kg par voie orale et de 1 300 mg/kg par voie sous-cutanée chez le rat. Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats. Le décès est survenu dans les 3 jours

suivant la perforation des ulcères gastriques chez les souris et l'ulcération intestinale chez les rats, sans tenir compte de la voie d'administration².

Des valeurs similaires de la DL₅₀ déterminées chez les autres souches de rats et de souris sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Toxicité aiguë chez des rongeurs (DL₅₀)

Espèces	Voie d'administration	Plage de DL ₅₀ (mg/kg)
Souris albinos ^{28-29,34}	Orale	800-1 000
	Intrapéritonéale	320
Rats albinos ²⁸⁻²⁹	Orale	1 600
	Sous-cutanée	1 300
Rats Sprague-Dawley ⁵⁴		1 050
Rats Long Evans ⁵⁵		1 000

Dans une comparaison de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'ibuprofène, des rats mâles ont été sacrifiés et leurs estomacs retirés pour y examiner les ulcérations 3 ou 24 heures après l'administration orale de diverses doses uniques d'ibuprofène⁵⁶. À l'aide d'une notation standard, la note moyenne de chaque groupe de dosage a été calculée et le potentiel ulcérogène a été exprimé en tant que dose ulcérogène minimale. La dose ulcérogène orale minimale d'ibuprofène chez les rats a été calculée comme étant de 6 à 13 mg/kg.

Un autre groupe a étudié la production de lésions gastro-intestinales chez le rat comparant des doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS après une administration orale ou intraveineuse⁵⁵. Des rats Long Evans mâles et femelles ont été utilisés dans toutes les expériences. Avant l'administration du médicament, les animaux ont été soumis à un jeûne pendant 8 heures. Après le traitement, ils ont été nourris selon leur régime alimentaire normal et sacrifiés après 17 heures. Les muqueuses gastriques et intestinales ont été examinées afin de vérifier la présence d'ulcères. La dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités (DU₅₀) a été calculée. La DU₅₀ suivant l'administration orale d'ibuprofène a été déterminée à 70 mg/kg, tandis que pour l'ibuprofène intraveineux, elle était de 210 mg/kg. La DU₅₀ était de 88 mg/kg après une administration orale et de 172 mg/kg pour les administrations intraveineuses. « L'indice de gravité » calculé des lésions gastriques était supérieur pour les administrations par voie orale par rapport aux administrations par voie intraveineuse pour toutes les doses testées.

Les études du potentiel ulcérogène de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Études portant sur le potentiel ulcérogène d'une dose unique chez des rongeurs

Espèces	Voie d'administration	UD ₅₀ [†] (mg/kg)	DUM [‡] (mg/kg)
Rats Long Evans ⁵⁵	Orale	70	50
	IV	210	-
Rats Sprague-Dawley ⁵⁶	Orale	-	6-13

[†] dose ulcérogénique chez 50 % des animaux traités

[‡] dose ulcérogénique minimale

La toxicité aiguë a aussi été étudiée chez les chiens.

Diverses doses orales uniques d'ibuprofène ont été administrées à des chiens et des examens hématologiques et des analyses biochimiques de sang et d'urine ainsi que des examens visant à détecter la présence de sang occulte dans les selles ont par la suite été effectués²⁹. Un examen macroscopique des principaux organes a été réalisé après le sacrifice des animaux. Aucun effet nocif n'a été observé à la suite de l'administration des doses de 20 ou de 50 mg/kg. Les doses orales de 125 mg/kg ou plus ont produit des vomissements, une diarrhée, une albuminurie, une perte de sang dans les selles et des érosions de l'antré gastrique et du pyllore.

Des études du potentiel ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène ont également été menées.

On a administré des doses par voie orale à des rats pendant un nombre précis de jours consécutifs, puis on les a sacrifiés aux fins d'examen. L'effet ulcérogène de l'ibuprofène oral a été évalué et rapporté selon divers systèmes de notation comme le pourcentage d'animaux chez qui des ulcères ont été induits par une dose précise ou la DU₅₀.

Dans l'une de ces études typiques, on a administré par voie orale à des rats Long Evans des AINS comparatifs une fois par jour pendant 5 jours⁵⁵. Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle ont été ensuite examinées afin de détecter la présence d'ulcération. La DU₅₀, la DUM et le rapport de puissance des médicaments testés ont été calculés. Les doses ulcérogènes minimales d'ibuprofène étaient de 25 mg/kg pour l'estomac et de 50 mg/kg pour l'intestin.

Des études similaires du potentiel ulcérogène de l'ibuprofène portant sur des doses multiples sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Études de toxicité de doses orales multiples

Espèces	Dose quotidienne (mg/kg)	Durée	Facteur ulcérogène
Rats albinos ⁵⁷	400	30 heures	Ulcères chez 100 %
Rats albinos ³⁴		4 jours	DU ₅₀ = 455 mg/kg/jour DU ₂₈ = 240 mg/kg/jour
Rats Long Evans ⁵⁵		5 jours	DUM = 25-50 mg/kg/jour
Rats Sprague-Dawley ⁵⁸	5,8-225	10 jours	Aucun
Rats albinos ²⁸⁻²⁹	7,5	26 semaines	Aucun
	180	26 semaines	Ulcères chez 20 %
Chiens ²⁸⁻²⁹	4	30 jours	Aucun
	8	30 jours	100 %
	16	30 jours	100 %

Il a été noté qu'en général, aucun autre organe n'était sérieusement affecté par ces études d'administration chronique. Dans une étude de 30 jours⁵⁹, la concentration de transaminase sérique des rats Wistar recevant 157 mg/kg/jour d'ibuprofène était d'environ le double de celle du groupe témoin non traité. Les doses plus faibles d'ibuprofène dans la même étude n'ont eu aucun effet significatif sur l'activité de ces enzymes.

Les études de toxicité chronique chez des chiens n'ont démontré aucun signe macroscopique ou clinique de toxicité à des doses de 4, 8 ou 16 mg/kg/jour pendant 30 jours²⁸⁻²⁹. Toutefois, chez tous les chiens à qui on a administré 8 ou 16 mg/kg/jour, l'autopsie a révélé des ulcères ou des

érosions gastriques. Aucune lésion n'a été observée chez les chiens à qui on a administré une dose de 4 mg/kg/jour.

Une évaluation plus complète de la toxicité chronique de l'ibuprofène chez les chiens a étudié les effets de l'administration de doses orales de 0, 2, 4 ou 26 mg/kg/jour sur une période de 26 semaines²⁸⁻²⁹. Des analyses périodiques d'échantillons de sang, d'urine et de selles ont été réalisées. Un examen histologique d'organes et de tissus sélectionnés a été effectué à la fin de l'étude. Pendant la période de 26 semaines, certains signes réversibles de malaises gastro-intestinaux caractérisés par des vomissements fréquents, de la diarrhée, le passage occasionnel de sang frais et une perte de poids sont survenus chez 2 femelles, mais pas chez les mâles recevant 16 mg/kg d'ibuprofène. Du sang occulte a été détecté irrégulièrement dans des échantillons fécaux, mais les analyses urinaires, les épreuves de la fonction hépatique et d'autres valeurs hématologiques et biochimiques du sang n'ont pas été modifiées de façon significative. L'examen macroscopique des organes était normal, sauf pour des lésions ulcéreuses dans le tractus gastro-intestinal des organes de tous les chiens recevant 16 mg/kg/jour. Les chiens recevant 2 et 4 mg/kg/jour n'ont présenté aucune réaction indésirable ou lésion gastro-intestinale.

Une étude visant à évaluer l'activité cancérogène potentielle de l'ibuprofène impliquait l'administration d'un minimum de 100 mg/kg/jour à des souris pendant 80 semaines et de 60 mg/kg/jour à des rats pendant 2 ans⁶⁰. La proportion d'animaux examinés présentant des tumeurs de n'importe quel type n'était pas différente de celle du groupe témoin. Les études confirment que chez le rat et la souris, l'ibuprofène n'induit pas de tumeurs du foie ou d'autres organes. En outre, malgré un traitement prolongé, aucune autre lésion hépatique induite par un médicament n'a été observée chez l'une ou l'autre des espèces.

Des études de tératogénicité de l'ibuprofène ont été menées chez des lapins et des rats²⁸⁻²⁹. Les résultats des expériences indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins et il n'y a pas d'activité embryotoxique ou tératogène chez les rates gravides, même lorsqu'il est administré à doses ulcérogènes.

Les effets de l'ibuprofène sur des bandes circulaires du canal artériel de fœtus d'agneau indiquent que l'exposition peut produire une contraction du canal⁶¹. Cet effet peut être anticipé en raison des propriétés d'inhibition des prostaglandines connues de l'ibuprofène.

RÉFÉRENCES

1. Arthritis Advisory Committee. Review of ibuprofen for non-prescription sale. Transcript of proceedings. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Bethesda. 18 août 1983.
2. Arthritis Drugs Advisory Committee and Nonprescription Drugs Advisory Committee. Proceedings of Joint Meeting. Centre for Drug Evaluation and Research. Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland. 28 mars 1995.
3. Alam I, Ferrell LD, Bass NM. Vanishing bile duct syndrome temporally associated with ibuprofen use. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1626-1630.
4. Antonicelli L, Tagliabracci A. Asthma death induced by ibuprofen. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50:276-278.
5. Ayres JG, Fleming DM, Whittington RM. Asthma death due to ibuprofen (lettre). *Lancet* 1987; 1(8541):1082.
6. Friedlander AH, Friedlander IK, Yagiela J. Dental management of the child with developmental dyslexia. *ASDC J Dent Child (United States)* Jan-Feb 1994; 61, 39-45.
7. Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984; 77(1A):35-39.
8. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77(1A):40-46.
9. McEvoy GK, Editor. Ibuprofen. Dans : AHFS DI 1997. Bethesda: American Society of Health-Systems Pharmacists, 1997. P. 1499-1503.
10. Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Drug React AC Pois Rev* 1984; 3:1-21.
11. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. Dans : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; 674-689, 700-703.
12. Brooks CD, Schlagel CA, Sekhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1973; 15:180-190.
13. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 1977; 35:898-903.
14. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharm Ther Dent* 1980; 5:69-72.

15. Jain AK, Ryan Jr C, McMahon FD, Kuebel JO, Walters PJ, Novech C. Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6:318-22.
16. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle extraction headache. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:199.
17. Iles JD. Relief of postoperative pain by ibuprofen: a report of two studies. *Can J Surg* 1980; 23:288-290.
18. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assoc Physicians India* 1973; 21:579-584.
19. Sheth UK, Gupta K, Paul T, Pispati PK. Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 1980; 20:672-675.
20. Simila S, Kouvalainen K, Keinanen S. Oral antipyretic therapy: evaluation of ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1976; 81-83.
21. Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J. Pediatr* 1991; 119:811-814.
22. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:593-601.
23. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al. Ibuprofen, acetaminophen and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:9-17.
24. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, et al. Single-dose, placebo controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991; 119:803-811.
25. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77(1A):47-50.
26. Kauffman RE, Fox B, Gupta N. Ibuprofen antipyresis and pharmacokinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:139 (abstract).
27. Juhl RP, Van Thiel DH, Dittert LW, Albert KS, Smith RB. Ibuprofen and sulindac kinetics in alcoholic liver disease. *Clin Pharmacol Therap* 1983; 34:104-109.
28. Adams SS, McCullough KF, Nicholson JS. The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969; 178:115-129.
29. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15:310-330.

30. Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3:589-598.
31. Cushman DW, Cheung HS. Effect of substrate concentration on inhibition of prostaglandin synthetase of bull seminal vesicles by anti-inflammatory drugs and fenamic acid analogs. *Biochim Biophys Acta* 1976; 424:449-459.
32. Fitzpatrick FA, Wynalda MA. In vivo suppression of prostaglandin biosynthesis by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Prostaglandins* 1976; 12:1037-1051.
33. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Zmuda A. Aspirin induced asthma. Hypersensitivity to fenoprofen and ibuprofen in relation to their inhibitory action on prostaglandin generation by different microsomal enzymic preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:10-18.
34. Aparicio L. Some aspects of the pharmacology of butibufen, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 227:130-141.
35. Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS. Some biological properties of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid. *J Pharm Sci* 1967; 56:1686.
36. Romer D. Pharmacological evaluation of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:247S-251S.
37. Kaiser DG, Martin RS. Electron-capture GLC determination of ibuprofen in serum. *J Pharm Sci* 1978; 67:627-630.
38. Kaiser DG, Vangiessen GJ. GLC determination of ibuprofen [(±)-2-(p-Isobutylphenyl) propionic Acid] in plasma. *J Pharm Sci* 1974; 63:219-221.
39. Glass RC, Swannell AJ. Concentrations of ibuprofen in serum and synovial fluid from patients with arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:453-454.
40. Kober A, Sjöholm I. The binding sites on human serum albumin for some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Mol Pharmacol* 1980; 18:421-426.
41. Cooper SA. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med* 1984; 77(1A):70-77.
42. Molla AL, Donald JF. A comparative study of ibuprofen and paracetamol in primary dysmenorrhea. *J Int Med Res* 1974; 2:395-399.
43. Shapiro SS, Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30:324-334.
44. Gookin KS, Forman ES, Vecchio TJ, Wisner WL, Morrison JC. Comparative efficacy of ibuprofen, indomethacin and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1983; 76:1361-1362, 1367.

45. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A):87-94.
46. Miller AC, Buckler JW, Sheldrake FE. Clinical studies of ibuprofen. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:589-593.
47. deBiecourt JJ. A comparative study of ibuprofen Brufen and indomethacin in uncomplicated arthrosis. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:477-480.
48. Chahade WH, Federico WA, Joseph H, Cohen M. The evaluation of the analgesic activity and anti-inflammatory activity of ibuprofen in comparison with aspirin in patients suffering from osteoarthritis of the hips, knee and/or cervical, dorsal and/or lumbar spinal column in a double blind study. *Revista Brasileira de Medicina* 1976; 33:347-350.
49. Tyson VC, Glynne A. A comparative study of benoxaprofen and ibuprofen in osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol* 1980; 7(Suppl 6):132-138.
50. Ruoff G, Williams S, Cooper W, Procaccini RL. Aspirin-acetaminophen vs ibuprofen in a controlled multi-center double blind study with patients experiencing pain associated with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1982; 31:821-831.
51. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23:206-210.
52. Muckle DS. Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft tissue injuries. *Rheumatol Rehab* 1974; 13:141-147.
53. Nasution AR. Study of the analgesic activities of ibuprofen compared with paracetamol. *Proceeding of the 13th International Congress of Rheumatology, Kyoto, Japan* 1973.
54. Fukawa K, Kanezuka T, Ohba S, Kawano O, Hibi M, Misaki N, Sawabe T. Studies on an anti-inflammatory agent. III. Pharmacological investigations of a new non-steroidal anti-inflammatory agent: 2-oxo-3[4-(1-oxo-2-isoindolinyl)-phenyl]-butanamide (GP 650). *Arzneimittelforsch* 1982; 32:225-230.
55. Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Corradino C. A toxicological and pharmacological study of ibuprofen guaiacol ester (AF 2259) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 54:332-339.
56. Atkinson DC, Leach EC. Anti-inflammatory and related properties of 2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylacetic acid (fenclofenac). *Agents Actions* 1976; 6:657-666.
57. Parmer NS, Ghosh MN. Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 1981; 69:25-32.
58. Paroli E, Nencini P, Anania MC. Correlations of DNA, RNA and protein levels in duodenal mucosa with anti-inflammatory potency and disposition to gut damage of non-steroidal agents. Comparative behaviour of glucametacine, indometacin, phenylbutazone and ibuprofen. *Arzneimittelforsch* 1978; 28:819-824.

59. Dudkiewicz J. Ibuprofen-induced gastrointestinal changes. *Acta Physiol Pol (Poland)* 1981; 32:693-701.
60. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, et al. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970; 10 (Suppl 10):9-26.
61. Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57:825-831.
62. Children's Motrin Suspension (Ibuprofen Oral Suspension McNeil Std.) 100 mg/5 mL. McNeil Consumer Healthcare. 18 juin 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

EUROPROFEN POUR ENFANTS Suspension orale d'ibuprofène, USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Pour le soulagement efficace et temporaire de : La fièvre et le soulagement temporaire des douleurs mineures causées par :

- les maux de gorge
- les maux d'oreille
- le rhume
- la grippe
- les maux de tête
- les maux de dents
- les vaccins
- les douleurs physiques, les entorses et les foulures

Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène fait partie de la classe de médicaments qu'on appelle les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les AINS agissent dans l'organisme en bloquant la production de substances appelées les prostaglandines, qui contribuent à donner naissance à la douleur et à l'inflammation.

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

Vous ne devez pas utiliser EUROPROFEN pour enfants si :

- votre enfant prend de l'ibuprofène, de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre médicament contre la fièvre ou la douleur.
- votre enfant est allergique à l'un des ingrédients du produit (les symptômes comprennent une enflure du visage ou de la gorge, l'essoufflement et l'hypotension artérielle).
- votre enfant a des ulcères gastroduodénaux ou une hémorragie gastro-intestinale (sang dans l'urine ou les selles ou selles sombres).
- votre enfant est atteint d'un lupus érythémateux disséminé.
- votre enfant souffre de déshydratation causée par une diarrhée, des vomissements ou un manque de liquide.
- le médicament doit être administré immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- le médicament doit être administré à un adulte.

L'ingrédient médicamenteux est :

Ibuprofène

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Voir la section Ingrédients inactifs sur l'extérieur de la boîte du produit.

Les formes posologiques sont :

suspension orale de 100 mg/5 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser EUROPROFEN pour enfants si votre enfant :

- est déshydraté (perte importante de liquide) en raison de vomissements persistants, de diarrhée ou d'un apport en liquide insuffisant.
- a des douleurs à l'estomac.
- a des ulcères gastroduodénaux, de l'hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, une grave maladie du rein ou du foie, de l'asthme, du diabète ou est suivi par un médecin pour toute autre affection grave ou prend un autre médicament, quel qu'il soit.
- a des antécédents de maladie gastro-intestinale, des problèmes de coagulation sanguine ou prend un anticoagulant.

Consultez aussi votre médecin si :

- votre enfant n'obtient aucun soulagement dans les 24 heures.
- la région douloureuse présente de la rougeur ou une enflure.
- le mal de gorge de votre enfant est intense, dure plus que 2 jours ou est accompagné de fièvre, d'un mal de tête, d'éruptions cutanées, de nausées ou de vomissements.
- votre enfant développe des problèmes de la vision (vision trouble ou réduite, changement de la vision des couleurs).
- d'autres symptômes apparaissent.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin si votre enfant prend des anticoagulants coumariniques, des diurétiques (médicament qui fait uriner), de la digoxine, du méthotrexate, de la phénytoïne, des sels de lithium, car une interaction médicamenteuse est possible.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Agitez bien la suspension avant de l'utiliser. Utilisez seulement la tasse servant à mesurer la dose fournie. N'utilisez aucun autre accessoire de mesure. Mesurez la dose avec la mesure fournie et veillez à administrer la dose complète.

Pour un dosage précis, suivez les instructions attentivement.

Trouvez la bonne dose sur le tableau. Si possible, utilisez la dose proportionnelle au poids, sinon basez-vous sur l'âge.

Poids		Âge	Dose unique [†]
(lb)	(kg)	(années)	(mL)
Moins de 24	Moins de 11	Moins de 2	Selon les directives du médecin
24 - 35	11 - 15,9	2 - 3	5
36 - 47	16 - 21,9	4 - 5	7,5
48 - 59	22 - 26,9	6 - 8	10
60 - 71	27 - 31,9	9 - 10	12,5
72 - 95	32 - 43,9	11	15

[†] La dose unitaire peut être donnée toutes les 6 à 8 heures au besoin, mais ne dépassez pas 4 doses par jour sauf indication contraire de votre médecin.

Ne prenez pas ce médicament contre la fièvre pendant plus de 3 jours ou contre la douleur pendant plus de 5 jours, sauf indication contraire du médecin. Utilisez la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée. Si la région douloureuse est rouge ou enflée ou si l'état du patient se détériore ou que de nouveaux symptômes apparaissent, consultez un médecin.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si des symptômes inhabituels ou l'un des effets suivants apparaissent pendant le traitement, cessez l'utilisation et consultez immédiatement un médecin :

- éruptions cutanées ou démangeaisons, étourdissements, changement de la vision, tintement ou bourdonnement dans les oreilles, nausées ou vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, brûlures d'estomac, ballonnements, rétention d'eau, indigestion, maux de tête, perte d'appétit.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Fréquent	Étourdissements		✓
Peu fréquent	vision trouble/baisse de la vision		✓
	changement de la vision des couleurs		✓
	tintement dans les oreilles		✓
	sang dans l'urine ou les selles		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
enflure de la bouche, de la gorge et des extrémités		✓
difficulté à respirer		✓
douleur abdominale	✓	
éruptions cutanées intenses		✓
gain de poids/rétention aqueuse	✓	
bleus	✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C).

Protéger de l'humidité élevée et de la chaleur excessive.

Garder hors de la portée des enfants.

Emballage à l'épreuve des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, PENDOPHARM, Division de Pharmascience inc., au : 1-888-550-6060.

PENDOPHARM, Division de Pharmascience inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 2 novembre 2020