

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**Ibuprofène en suspension orale USP****100 mg/5 mL****Analgésique et agent antipyrétique pour enfants**

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario) M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
6 janvier 2021**

N° de contrôle : 246862

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
SURDOSE	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	20
MICROBIOLOGIE.....	21
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

Ibuprofène en suspension orale USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux
Oral	100 mg/5 mL Ibuprofène en suspension orale	Aucun <i>Pour une liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'ibuprofène en suspension orale USP est indiqué :

Pour un soulagement temporaire des douleurs et maux musculaires, osseux et articulaires, des maux de tête, de la fièvre, des maux et de la fièvre causés par le rhume commun ou la grippe, des immunisations, des odontalgies (maux de dents), des maux de gorge et des otalgies (maux d'oreille).

CONTRE-INDICATIONS

L'ibuprofène en suspension orale USP ne doit pas être administré aux patients suivants :

- patients qui ont montré des signes d'hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour une liste complète des ingrédients, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie. L'ibuprofène ne doit pas être administré aux patients sensibles (manifestations : asthme, bronchospasme, hypotension, œdème de Quincke, œdème du larynx, enflure, état de choc ou urticaire) à l'acide acétylsalicylique (AAS) ou à tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS);
- patients qui souffrent d'un ulcère gastro-duodéal aigu ou d'une hémorragie gastro-intestinale;
- femmes qui sont au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de la prolongation de la parturition;
- patients atteints de lupus érythémateux systémique, étant donné qu'il peut survenir une réaction pseudo-anaphylactique accompagnée de fièvre, particulièrement lorsque l'on a administré auparavant de l'ibuprofène. On a également signalé une méningite aseptique;
- patients enfants qui souffrent de déshydratation à la suite d'une diarrhée aiguë, de vomissements ou de l'absorption d'une quantité insuffisante de liquide.
- enfants qui vont subir ou ont récemment subi une intervention cardiaque (voir Considérations périopératoires).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas employer l'ibuprofène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

Généralités

Plusieurs troubles médicaux, qui peuvent prédisposer les patients aux effets indésirables des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens en général, pourraient également prédisposer les patients aux effets indésirables de l'ibuprofène.

Les patients qui prennent de l'ibuprofène doivent être avisés de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme inhabituel pouvant être une manifestation d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale, ainsi que toute vision trouble ou tout autre symptôme oculaire, éruption cutanée, acouphènes, vertige, prise de poids, œdème ou difficultés respiratoires.

L'ibuprofène doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale, étant donné la possibilité d'aggraver des états préexistants de rétention aqueuse ou d'œdème. Une légère déficience de la fonction rénale (diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire) peut survenir à des doses maximales d'ibuprofène. On a signalé une nécrose papillaire rénale.

De plus, les patients présentant des anomalies hémostatiques attribuables à un trouble médical sous-jacent ou provoquées par des moyens pharmacologiques pourraient également présenter une prolongation de la durée de saignement en raison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire causée à divers degrés par cette classe de médicaments (Arthritis Advisory Committee; 1983).

La consommation à long terme de combinaisons d'analgésiques a été associée au trouble appelé néphropathie par analgésique. Par conséquent, il convient de déconseiller aux patients de consommer à long terme des analgésiques sans supervision, particulièrement en association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin si leur trouble sous-jacent nécessite l'administration d'ibuprofène pendant plus de 3 jours pour combattre la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour soulager la douleur. Par ailleurs, l'ibuprofène ne doit pas être administré en concomitance avec de l'acétaminophène ou de l'acide acétylsalicylique.

À titre de précaution générale, il convient de recommander aux patients présentant un trouble médical grave de consulter un médecin avant d'utiliser l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique.

Si les symptômes s'aggravent ou persistent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, cesser l'emploi et consulter un médecin.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

Des troubles, tels qu'une insuffisance cardiaque congestive et une hypertension artérielle,

pourraient être aggravés par la rétention sodique et l'œdème causés par l'ibuprofène chez ces patients.

Les AINS peuvent accroître le risque d'accidents cardiovasculaires thrombotiques, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux graves. Ce risque peut augmenter en fonction de la dose et de la durée d'utilisation. Les patients présentant une cardiopathie ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent présenter un risque accru.

Systeme endocrinien/métabolisme

Si l'on prend de l'ibuprofène en association avec une corticothérapie prolongée et que l'on décide de mettre fin à ce traitement, l'administration du corticostéroïde doit être progressivement réduite pour éviter une exacerbation (aggravation) de la maladie ou une insuffisance surrénale.

Appareil gastro-intestinal

On a signalé des effets secondaires gastro-intestinaux à l'ibuprofène, y compris dyspepsie, brûlures gastriques, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, constipation, stomatite, flatulence, ballonnement, douleur épigastrique, douleur abdominale et ulcère gastro-duodéal accompagné d'une hémorragie ou d'une perforation gastro-intestinale pouvant connaître une issue mortelle. Par conséquent, l'ibuprofène ne doit être administré que sous une étroite supervision à des patients présentant des antécédents de maladie du tractus gastro-intestinal supérieur.

À l'occasion, des effets secondaires gastro-intestinaux graves ont été associés à l'utilisation d'ibuprofène comme anti-inflammatoire. De plus, on a signalé des problèmes gastro-intestinaux bénins pendant l'utilisation clinique d'ibuprofène à des doses analgésiques. Par conséquent, si l'utilisation du médicament entraîne des brûlures d'estomac occasionnelles et légères, des dérangements d'estomac ou une douleur stomacale, il est recommandé d'administrer l'ibuprofène avec de la nourriture ou du lait. Si des effets secondaires gastro-intestinaux surviennent, persistent ou s'aggravent, il faut conseiller aux patients de consulter un médecin.

Hématologie

À l'instar d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire; toutefois, l'effet est quantitativement moindre que celui qui est observé avec l'acide acétylsalicylique. Il a été prouvé que l'ibuprofène prolonge la durée de saignement (mais à l'intérieur de la plage normale) chez des sujets normaux. Étant donné que cet effet de prolongation de la durée de saignement pourrait être excessif chez des patients présentant des anomalies hémostatiques sous-jacentes, l'ibuprofène doit être déconseillé aux personnes ayant des troubles intrinsèques de la coagulation et à ceux suivant une anticoagulothérapie.

Fonction hépatique

Comme avec d'autres AINS, des élévations limites de certains tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peuvent survenir chez 15 % des patients au plus. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou s'avérer transitoires avec la poursuite du traitement.

Si un patient présente des signes ou symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique ou un résultat anormal aux tests de la fonction hépatique, il faut l'évaluer afin de déceler des signes de réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, dont l'ictère et des cas d'hépatite mortelle, ont été signalées pendant le traitement par des AINS. On a signalé de très rares cas de syndrome de disparition des voies biliaires causé par l'ibuprofène (Alam *et al.*, 1996; Basturk *et al.*, 2016; Bessone, 2010; Xie *et al.*, 2018). Les patients doivent obtenir des soins médicaux en cas de douleurs soudaines ou chroniques au ventre accompagnées d'une perte d'appétit et/ou d'ictère et/ou d'apparition de démangeaisons.

Bien que de telles réactions soient rares, on doit cesser de prendre le médicament si les tests de la fonction hépatique demeurent anormaux ou se détériorent, en cas de signes ou symptômes de maladie hépatique, ou si des manifestations générales se produisent (p. ex. éosinophilie, éruptions, etc.).

S'il est nécessaire de prescrire le médicament en présence d'une atteinte hépatique, une surveillance étroite doit être exercée.

Système immunitaire

On a signalé des cas de réactions anaphylactoïdes (asthme, tuméfaction, état de choc, urticaire, rougeur de la peau, éruption ou ampoules) après l'administration d'ibuprofène à des personnes ayant une hypersensibilité connue à l'AAS ou à d'autres AINS. Si l'un de ces symptômes se manifeste, cesser l'emploi et obtenir immédiatement des soins médicaux.

Ophtalmologie

On a signalé des acouphènes, une vision floue et/ou réduite, des scotomes et/ou des modifications dans la perception des couleurs. Si un patient présente de tels problèmes pendant la prise d'ibuprofène, le traitement avec ce médicament doit être interrompu. Les patients éprouvant des troubles visuels ou des problèmes oculaires pendant le traitement doivent se soumettre à un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

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

Fonction rénale

Comme d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui pourrait réduire la fonction rénale et provoquer une rétention sodique.

Un âge avancé, l'hypertension artérielle, l'utilisation de diurétiques, le diabète, l'athérosclérose cardio-vasculaire, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose et des troubles qui peuvent être associés à la déshydratation semblent augmenter le risque de néphrotoxicité. Par conséquent, l'ibuprofène doit être utilisé avec prudence en présence de ces facteurs de risques.

Appareil respiratoire

L'ibuprofène peut déclencher une crise d'asthme chez des personnes ayant des antécédents asthmatiques, mais qui ne présentent aucun antécédent d'allergie ou d'asthme provoqué par l'aspirine ou tout autre AINS (Antonicelli & Tagliabracchi; 1995, Ayres *et al.*; 1987, Friedlander *et al.*; 1994).

Appareil tégumentaire

L'ibuprofène peut entraîner une réaction allergique grave, notamment chez les patients allergiques à l'AAS. Les symptômes incluent : urticaire, enflure du visage, asthme (respiration sifflante), choc, rougeur cutanée, éruption cutanée et ampoules, accompagnés ou non de pyrexie ou d'érythème. En présence d'un de ces symptômes, les patients doivent cesser l'emploi et obtenir des soins médicaux immédiatement.

Dans de très rares cas, de graves réactions cutanées, comme l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été signalées chez

des patients prenant de l'ibuprofène.

Populations spéciales

Femmes enceintes :

Rien n'identifie spécifiquement l'exposition à des doses analgésiques d'ibuprofène comme une source de danger pour la femme enceinte ou le fœtus (Arthritis Advisory Committee, 1983; Barry *et al.*, 1984). Toutefois, les AINS ont des effets inhibiteurs connus sur la prostaglandine synthétase et peuvent perturber diverses fonctions physiologiques des prostaglandines ou des plaquettes pendant l'accouchement (renforcement des contractions utérines, fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus pouvant entraîner une hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né et hémostasie liée aux plaquettes). Il convient donc de recommander aux femmes enceintes de ne pas prendre d'ibuprofène Enfants durant la grossesse sans obtenir au préalable l'avis d'un médecin, surtout au dernier trimestre de la grossesse. L'ibuprofène doit être prescrit avec prudence aux femmes qui essaient de concevoir, et au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse. On ne dispose que de données cliniques limitées sur les effets de l'ibuprofène pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent :

Des études pharmacocinétiques ont indiqué qu'après une administration orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration de médicament dans le lait maternel était inférieure au taux de détection de 1 mcg/mL. La quantité d'ibuprofène à laquelle un nourrisson serait exposé par cette source était considérée comme négligeable (Albert & Gernaat; 1984). Toutefois, étant donné que l'on n'a pas établi l'innocuité absolue de l'ibuprofène ingéré dans ces circonstances, il faut recommander aux mères qui allaitent de consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène.

Personnes âgées :

Bien que l'ibuprofène en suspension orale pour enfants porte une étiquette mentionnant qu'il est destiné spécifiquement aux enfants, la prudence est particulièrement de mise si le médicament doit être administré à des patients âgés; en effet, ces derniers sont plus susceptibles de prendre d'autres médicaments ou de présenter des stades de maladies préexistantes qui peuvent accroître la probabilité de complications associées à l'ibuprofène. Les patients âgés semblent plus susceptibles de présenter des réactions associées à une maladie du système nerveux central; en effet, on a signalé chez ces patients un dysfonctionnement cognitif (pertes de mémoire, incapacité à se concentrer, sensation de détachement avec l'environnement).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets signalés par suite de l'utilisation d'ibuprofène sur ordonnance comprenaient les réactions indésirables suivantes.

Remarque : Les réactions indiquées ci-dessous sous la rubrique « Signalements avec lien de causalité inconnu » sont celles où l'on n'a pu établir un lien causal; cependant, pour ce qui est de ces événements rarement signalés, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène ne peut pas être exclue non plus. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées avec le traitement par ibuprofène touchent l'appareil gastro-intestinal.

Effets indésirables lors des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance

Étant donné que les essais cliniques se déroulent dans des conditions très particulières, il est possible que les taux de réactions indésirables observées au cours des études cliniques ne reflètent pas les taux observés dans la pratique; par conséquent, ils ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques obtenus avec d'autres médicaments. Les renseignements concernant les réactions indésirables à un médicament obtenus dans le cadre d'essais cliniques servent à déterminer les événements indésirables liés à un médicament ainsi que des taux approximatifs.

Tableau 1 – Fréquence des événements indésirables attribués à l'ibuprofène

Effet indésirable	Fréquence de 3 à 9 %	Fréquence de 1 à 3 %
Appareil gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • nausées • douleur épigastrique • brûlures d'estomac 	<ul style="list-style-type: none"> • diarrhée • détresse abdominale • nausées et vomissements • indigestion • constipation • crampes et douleurs abdominales • sensation de plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence)
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> • vertige 	<ul style="list-style-type: none"> • maux de tête • nervosité • somnolence
Réaction dermatologique	<ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée (y compris de type maculopapulaire) 	<ul style="list-style-type: none"> • prurit
Cinq sens classiques		<ul style="list-style-type: none"> • acouphènes • asthénie
Réaction métabolique		<ul style="list-style-type: none"> • diminution de l'appétit • œdème • rétention aqueuse (en général, se résorbant rapidement à l'arrêt du médicament)

Effets indésirables moins courants (fréquence inférieure à 1 %)

Appareil gastro-intestinal : ulcère gastrique ou duodéal accompagné de saignement et/ou de perforation, hémorragie gastro-intestinale, mélaena, hépatite, jaunisse, anomalie de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline), gêne buccale (sensation de brûlure, irritation), pancréatite.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : toxicité médullaire.

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

Appareil tégumentaire : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, œdème de Quincke, érythème pigmenté fixe.

Cinq sens classiques : amblyopie (vision floue et/ou réduite, scotomes et/ou modifications dans

la perception des couleurs).

Appareil cardiovasculaire : insuffisance cardiaque congestive chez des patients présentant une fonction cardiaque limite, tension artérielle élevée (hypertension), infarctus du myocarde, hémorragie (autre que digestive).

Réactions allergiques : anaphylaxie.

Réactions hématologiques : leucopénie et diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

Généralités : hypothermie.

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité (anomalie de la fonction hépatique, hépatite, hausse des transaminases), syndrome de disparition des voies biliaires.

Fonction rénale et appareil urinaire : néphrite, syndrome néphrotique, insuffisance rénale.

Système immunitaire : œdème de Quincke, hypersensibilité.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, bronchospasme.

Signalements avec lien de causalité inconnu

Système nerveux central : paresthésies; hallucinations; troubles du sommeil; on a observé une méningite aseptique chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou d'une autre maladie des tissus conjonctifs; on a signalé une méningite aseptique et une méningo-encéphalite, dans un cas accompagnée par une éosinophilie dans les liquides céphalorachidiens, chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène de façon intermittente et ne présentaient aucune maladie des tissus conjonctifs; on a observé un dysfonctionnement cognitif chez des patients âgés qui prenaient de l'ibuprofène.

Réactions dermatologiques : on a signalé des cas d'alopécie et de syndrome de Stevens-Johnson, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Cinq sens classiques : conjonctivite, diplopie; névrite optique.

Réactions hématologiques : anémie, anémie hémolytique; thrombocytopénie; granulocytopenie; épisodes de saignement (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie); une anémie hématologique auto-immune est survenue chez un patient prenant 400 mg d'ibuprofène, trois fois par jour, pendant dix jours; on a signalé une anémie aplastique mortelle chez un patient ayant pris 600 mg d'ibuprofène par jour pendant huit mois.

Appareil cardiovasculaire : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Réactions allergiques : fièvre, maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux.

Réactions endocriniennes : gynécomastie; réaction hypoglycémique; retard des menstruations pouvant atteindre jusqu'à deux semaines et saignements utérins dysfonctionnels; réactions survenues chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg, trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

Réactions rénales : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Résultats hématologiques et de biochimie cliniques anormaux

Appareil gastro-intestinal : Les hausses généralement modestes de l'activité des transaminases sériques que l'on a observées n'entraînent généralement aucune séquelle clinique; toutefois, une hépatite toxique grave, potentiellement mortelle, peut survenir.

Réactions rénales : Le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire ont diminué chez les patients présentant une légère insuffisance des fonctions rénales ayant pris 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. On a signalé une nécrose papillaire rénale. Un certain nombre de facteurs semblent accroître le risque de néphrotoxicité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bien que l'ibuprofène se fixe de façon importante aux protéines plasmatiques, il ne survient que rarement des interactions avec d'autres médicaments possédant un pouvoir de liaison avec les protéines. Néanmoins, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on utilise en concomitance d'autres médicaments possédant aussi une grande affinité en matière de liaison avec les protéines. Certaines observations suggèrent que l'ibuprofène aurait le potentiel d'interagir avec la digoxine, le méthotrexate, la phénytoïne et les sels de lithium. Cependant, on ignore les modes d'action en cause et l'importance sur le plan clinique de ces observations.

À titre de précaution générale, les patients doivent s'assurer de la compatibilité de l'ibuprofène avec leurs autres médicaments prescrits en consultant un médecin.

Interactions médicament-médicament

Anticoagulants de type coumarine

Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pas réussi à montrer que l'ibuprofène avait un effet sur le temps de prothrombine ou sur divers autres facteurs de coagulation lorsqu'il était administré à des personnes recevant des anticoagulants de type coumarine. Toutefois, on a signalé des saignements lorsque l'ibuprofène et d'autres agents AINS étaient administrés à des patients prenant des anticoagulants de type coumarine. Par conséquent, il est déconseillé aux patients qui prennent des anticoagulants d'utiliser de l'ibuprofène en raison de la possibilité d'un accroissement des saignements gastro-intestinaux ou d'un effet additif causé par l'action anti-plaquettaire réversible de l'ibuprofène.

Acide acétylsalicylique

Des études menées sur des animaux montrent que l'AAS administré en concomitance avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraînait une nette diminution de l'activité anti-inflammatoire en réduisant les taux sanguins du médicament non-AAS. Des études de biodisponibilité sur une dose unique auprès de volontaires normaux n'ont pas réussi à montrer que l'AAS avait une incidence sur le taux sanguin d'ibuprofène. On n'a pas réalisé d'études cliniques de corrélation.

Étant donné qu'il n'y a pas eu d'essais contrôlés visant à déterminer si l'ibuprofène utilisé en association avec un AAS entraînait une interaction bénéfique ou nocive, la combinaison des deux médicaments est déconseillée.

Les effets inhibiteurs anti-plaquettaires de l'ibuprofène, bien que moins puissants et de plus courte

durée que ceux que provoque l'acide acétylsalicylique, justifient la supervision prudente d'un médecin avant l'administration combinée d'ibuprofène et d'anti-coagulants.

Autres agents anti-inflammatoires (AINS)

L'ajout d'ibuprofène à un schéma posologique préexistant d'AINS prescrit à des patients présentant un trouble tel que la polyarthrite rhumatoïde pourrait accroître le risque d'effets indésirables.

Diurétiques

L'ibuprofène, en raison de ses propriétés de rétention aqueuse, peut diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques, de telle sorte qu'il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de diurétique. Les patients ayant une déficience de la fonction rénale qui prennent des diurétiques d'épargne de potassium et qui développent une insuffisance rénale provoquée par l'ibuprofène pourraient se trouver sérieusement en danger d'hyperkaliémie mortelle.

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante d'acétaminophène avec l'ibuprofène est déconseillée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et modification posologique

Posologie prescrite et administration

Réduction de la fièvre : Pour réduire la fièvre chez les enfants âgés jusqu'à 12 ans, la posologie doit être rajustée selon le degré de température initial. La dose recommandée est de 5 mg/kg si la température de base est inférieure à 102,5 °F (39,1 °C) ou de 10 mg/kg si la température de base est 102,5 °F (39,1 °C) ou plus. La durée de réduction de la fièvre est généralement de 6 à 8 heures. La dose maximale quotidienne recommandée est de 40 mg/kg.

Analgesie : Pour le soulagement d'une douleur légère à modérée chez les enfants âgés jusqu'à 12 ans, la dose recommandée est de 10 mg/kg, toutes les 6 à 8 heures. La dose quotidienne maximale recommandée est de 40 mg/kg. Les doses doivent être administrées de manière à ne pas perturber le cycle de sommeil de l'enfant.

Personnalisation de la posologie : Il convient de personnaliser la dose d'ibuprofène en suspension orale pour chaque patient. Les doses recommandées peuvent être augmentées ou diminuées selon la gravité des symptômes, soit au début du traitement avec le médicament, soit selon la réaction ou l'absence de réaction du patient.

Des données limitées laissent entendre qu'après la dose initiale d'ibuprofène en suspension orale, les doses subséquentes peuvent être diminuées et néanmoins maîtriser la fièvre de façon adéquate (McEnvoy; 1997). Dans une situation où la réduction de la fièvre nécessite une dose de 5 mg/kg d'ibuprofène en suspension orale pour un enfant présentant une douleur, il convient de choisir la dose qui traitera efficacement le symptôme prédominant.

Posologie et administration du médicament en vente libre

Douleur ou fièvre d'intensité légère à modérée : La recommandation posologique pour le médicament en vente libre est fondée sur une dose unique d'ibuprofène en suspension orale

d'environ 7,5 mg/kg, pour réduire soit la douleur, soit la fièvre.

Ne pas utiliser chez les adultes.

Tableau 2

Âge	Poids		Dose unique ¹
	lb	kg	Suspension : 100 mg/5 mL
0 à 3 mois	6 à 11	2,5 à 5,4	--
4 à 11 mois*	12 à 17	5,5 à 7,9	2,5 mL = 50 mg
12 à 23 mois*	18 à 23	8 à 10,9	3,75 mL = 75 mg
2 à 3 ans	24 à 35	11 à 15,9	5 mL = 100 mg
4 à 5 ans	36 à 47	16 à 21,9	7,5 mL = 150 mg
6 à 8 ans	48 à 59	22 à 26,9	10 mL = 200 mg
9 à 10 ans	60 à 71	27 à 31,9	12,5 mL = 250 mg
11 ans	72 à 95	32 à 43,9	15 mL = 300 mg

¹On peut administrer une dose unique au besoin toutes les six à huit heures, mais il ne faut pas dépasser quatre doses par jour, sauf avis contraire de votre médecin.

*L'étiquetage destiné au consommateur pour l'ibuprofène en suspension orale (100 mg/5 mL) ne propose pas de posologie pour les enfants âgés de moins de 2 ans; par conséquent, ces doses sont mentionnées à titre de référence pour des recommandations professionnelles aux consommateurs.

Ne pas prendre pour soulager la fièvre pendant plus de 3 jours ou pour combattre la douleur pendant plus de 5 jours, sauf avis contraire d'un médecin. Administrer la dose efficace la plus faible pendant la période la plus courte possible. Si la région douloureuse est rougeâtre ou enflée, si l'état du patient se détériore ou si de nouveaux symptômes surviennent, consulter un médecin.

Administration

Si la consommation du médicament entraîne des dérangements d'estomac, prendre le médicament avec de la nourriture ou du lait.

SURDOSE

Caractéristiques cliniques

On ne dispose pas d'un modèle précis des caractéristiques cliniques associées au surdosage, accidentel ou volontaire, par l'ibuprofène. Les cas de surdosage signalés s'accompagnent souvent de l'ingestion concomitante d'autres agents ou d'autres gestes suicidaires. Les signes observés comprenaient notamment : nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, nystagmus, diplopie, céphalées, acouphènes, troubles de la fonction rénale, coma, hypotension, léthargie, dépression du système nerveux central, crises d'épilepsie, acidose métabolique, coma, rhabdomyolyse, hypothermie, insuffisance hépatique fulminante, apnée (surtout chez les très jeunes enfants), toxicité cardiovasculaire, y compris bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire. L'examen de quatre décès liés à un surdosage d'ibuprofène montre que l'intervention d'autres facteurs empêche d'identifier la toxicité de l'ibuprofène comme une cause spécifique du décès. (Barry *et al.*, 1984; Court *et al.*, 1984).

Les concentrations sanguines après ingestion peuvent servir à confirmer un diagnostic et à

quantifier le degré d'exposition, mais n'ont pas aidé à prédire les résultats cliniques. Généralement, on peut s'attendre à un rétablissement complet avec une prise en charge symptomatique appropriée.

On a signalé les cas de surdose suivants. Un enfant de 19 mois, 1 ½ heure après ingestion de 7 à 10 comprimés de 400 mg d'ibuprofène, a présenté une apnée et une cyanose, et n'a réagi qu'à des stimuli douloureux.

Après traitement par O₂, par NaHCO₃, par perfusion de dextrose et de solution saline, l'enfant a réagi au traitement et douze heures après l'ingestion, il semblait entièrement rétabli. Huit heures et demie après l'accident, la concentration sanguine d'ibuprofène a atteint 102,9 mcg/mL. Deux autres enfants d'un poids approximatif de 10 kg ont pris une dose d'environ 120 mg/kg. Aucun signe d'intoxication aiguë ou de séquelles tardives n'a été observé. Pour l'un des enfants, la concentration sanguine d'ibuprofène 90 minutes après l'ingestion était d'environ 700 mcg/mL. Un homme de 19 ans ayant ingéré 8 000 mg d'ibuprofène a signalé des vertiges et l'on a observé un nystagmus. Après une hydratation parentérale et trois jours de repos au lit, le patient s'est rétabli sans que l'on ne signale aucune séquelle.

Prise en charge d'une surdose

Il convient de prendre des mesures générales, telles qu'un lavage gastrique, l'administration de charbon activé ou de vomissements provoqués par ipéca, particulièrement d'une heure à quatre heures après l'ingestion. On recommande ensuite un traitement symptomatique courant et de soutien à titre de suivi (Court *et al.*; 1984).

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

On n'a pas réussi à déterminer précisément le mode d'action de base des effets pharmacologiques de l'ibuprofène, ni des autres AINS. Généralement, on croit qu'il est lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (Flower *et al.*; 1985).

Pharmacodynamique

Ibuprofène : L'ibuprofène appartient à la classe des agents connus généralement sous le nom de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à cette classification, l'ibuprofène exerce une activité anti-inflammatoire aux doses les plus élevées (Brooks *et al.*; 1973). À de plus faibles doses uniques pour adultes (200 à 400 mg) correspondant à des indications analgésiques/antipyrétiques sans ordonnance et à la posologie, l'ibuprofène soulage la douleur d'intensité légère à modérée (Cooper *et al.*; 1977, Gollardo & Rossi; 1980, Jain *et al.*; 1984, Vecchio *et al.*; 1983, Ihles; 1980) et réduit la fièvre (Gaitonde *et al.*; 1973, Sheth *et al.*; 1973, Sheth *et al.*; 1980, Simila *et al.*; 1976). De plus, des études cliniques ont confirmé les effets analgésiques (Bertin *et al.*; 1991, Schachtel & Thoden; 1993) et antipyrétiques (Walson *et al.*; 1989, Wilson *et al.*; 1991) de l'ibuprofène chez les enfants. De façon analogue à l'acide acétylsalicylique, le prototype de cette classe, cette activité analgésique/antipyrétique de l'ibuprofène se produit à des doses plus faibles que nécessaire afin d'obtenir les effets anti-inflammatoires pour lesquels on considérait qu'il fallait administrer de façon continue des doses individuelles plus élevées (Flower *et al.*; 1985).

Pharmacocinétique

Absorption : Après une administration orale, l'ibuprofène est rapidement absorbé, de telle sorte

que la concentration plasmatique maximale survient généralement en 1 à 2 heures. On estime que l'absorption orale correspond à 80 % de la dose. Tant le taux d'absorption de l'ibuprofène que la concentration plasmatique maximale sont réduits lorsque le médicament est ingéré avec de la nourriture. Cependant, la biodisponibilité, telle que mesurée par l'aire sous la courbe représentant la concentration en fonction du temps, est à peine modifiée.

Une étude sur une dose unique de 200 mg administrée par voie orale à 6 hommes sains à jeun a produit une concentration plasmatique maximale de 15 mcg/mL, 0,75 h après l'ingestion (Adams *et al.*; 1967). Une autre étude utilisant une dose unique de 400 mg chez des humains a entraîné un niveau sérique maximal de 31.9 ± 8.8 mcg/mL, 0,5 h après l'ingestion, après quoi la concentration sérique a chuté à 1 mcg/mL, 16 heures après l'ingestion (Kaiser & Martin; 1978). Des concentrations sériques et l'atteinte de la concentration plasmatique maximale en l'espace de 1 à 2 heures ont été confirmées par d'autres études à des doses solides de 200 mg et de 400 mg (Kaiser & Vangiessen; 1974, Glass & Swannell; 1978). Une étude à dose multiple sur l'administration de comprimés de 200 mg d'ibuprofène trois fois par jour pendant deux semaines n'a montré aucune preuve d'accumulation d'ibuprofène (Mills *et al.*; 1973). Comme la plupart des formulations en comprimés et en suspension, l'ibuprofène en suspension est absorbé un peu plus rapidement qu'un comprimé, avec une atteinte de la concentration plasmatique maximale généralement en une heure.

Distribution : Des études cliniques indiquent que l'effet clinique dure pendant jusqu'à 8 heures. Comme la plupart des médicaments de sa classe, l'ibuprofène se lie fortement aux protéines (liaison > 99 % à 20 mcg/mL) (Mills *et al.*; 1973, Kober & Sjöholm; 1980). Selon les données sur les doses administrées par voie orale, il y aurait une modification liée à l'âge ou à la fièvre dans le volume de distribution de l'ibuprofène. Les enfants fébriles < 11 ans présentent un volume d'environ 0,2 L/kg, alors que les adultes ont un volume approximatif de 0,12 L/kg. On ne connaît pas la signification clinique de ces résultats (McEnvoy; 1997). La distribution d'ibuprofène dans les tissus est également étendue chez les humains. Des études comparant les taux de liquide synovial avec les concentrations sériques ont indiqué que le temps d'équilibre après l'ingestion survenait en l'espace d'environ 3 à 5 heures (Glass & Swannell; 1978).

Métabolisme : L'ibuprofène est rapidement métabolisé par oxydation et par glucuroconjugaison avec excrétion urinaire des métabolites inactifs, généralement dans les 24 heures. Chez les humains, l'ibuprofène est considérablement métabolisé, avec 84 % du médicament présent dans l'urine, principalement sous forme de carboxy-métabolites et d'hydroxyl-métabolites conjugués, avec seulement 1 % du médicament excrété sans modification (Albert & Gernaat; 1984). Moins de 10 % du médicament est excrété à l'état inchangé dans l'urine (Albert & Gernaat; 1984). On a observé que les deux principaux métabolites de l'ibuprofène chez les humains n'avaient aucune activité au cours du test d'érythème provoqué par rayonnements ultraviolets chez des cobayes ainsi que dans le test de contorsions à l'acétylcholine chez des souris, à des doses respectives de 10 mg/kg et de 15 mg/kg (Adams, Cliffe *et al.*; 1969).

Excrétion : L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'excrétion d'ibuprofène est pratiquement terminée 24 heures après la dernière dose. La courbe d'élimination plasmatique est biphasique, avec une demi-vie d'environ 2 heures. On n'a observé aucune différence dans la vitesse terminale d'élimination ou la demi-vie entre les enfants et les adultes; toutefois, il y aurait une modification liée à l'âge ou à la fièvre dans la clairance totale (McEnvoy; 1997). Ces résultats laissent croire que la différence observée dans la clairance est attribuable aux différences dans le volume de distribution de l'ibuprofène, tel que décrit ci-dessus. On ne connaît pas la pertinence clinique de ces différences de clairance, bien qu'une expérience clinique approfondie avec l'ibuprofène chez des enfants dans la gamme posologique appropriée (5 à 10 mg/kg) indique une haute marge d'innocuité.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a aussi été étudiée auprès des humains. Bien qu'il n'existe que peu de preuves significatives sur le plan clinique d'effets cinétiques liés à l'âge chez des enfants fébriles âgés de 3 mois à 12 ans (Kauffman *et al.*; 1989), on a observé certaines différences dans les paramètres pharmacocinétiques du volume de distribution et de la clairance entre les adultes et les enfants (McEnvoy; 1997). On a mené des essais cliniques contrôlés visant à comparer des doses comprises entre 5 à 10 mg/kg d'ibuprofène et 10 à 15 mg/kg d'acétaminophène chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans atteints de fièvre principalement causée par une maladie virale. Dans ces études, il n'y a avait que peu de différences entre les traitements pour réduire la fièvre au cours de la première heure et pendant la période de réduction maximale de la fièvre survenant entre 2 et 4 heures. Certaines preuves laissent entendre que la dose la plus élevée d'ibuprofène (10 mg/kg) a prolongé la durée de l'effet (de 6 à 8 heures) et qu'elle était plus efficace auprès des enfants présentant des températures de base plus élevées que 102,5 °F (39,1 °C); toutefois, le nombre de patients n'était pas suffisant pour permettre de tirer des conclusions définitives. Chez les enfants présentant des températures de base égales ou inférieures à 102,5 °F (39,1 °C), tant les doses d'ibuprofène que d'acétaminophène ont été aussi efficaces pour donner leur effet maximal.

Gériatrie : Les études ne montrent aucune modification significative dans la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les personnes âgées ou chez les enfants (Albert *et al.*; 1984, Kauffman *et al.*; 1989).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée auprès de patients présentant une maladie du foie alcoolique et dont la fonction hépatique a été évaluée de passable à mauvaise. Bien que le foie soit le principal organe du métabolisme de l'ibuprofène, les résultats laissent croire que ses paramètres cinétiques ne sont pas considérablement modifiés par cet état pathologique (Juhl *et al.*; 1983).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante entre 15 °C à 30 °C.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

L'ibuprofène en suspension orale USP en flacons de 120 mL est offert en six saveurs contenant de l'ibuprofène à 100 mg/5 mL comme suit :

Saveur de gomme à bulles : Suspension orale rouge à saveur de gomme à bulles. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de petits fruits sans colorant : Suspension orale blanche à saveur de petits fruits. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de punch aux fruits : Suspension orale rouge à saveur de punch aux fruits. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de raisins : Suspension orale pourpre à saveur de raisins. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, bleu brillant F.C.F. et rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de framboises : Suspension orale bleue à saveur de framboises. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, bleu brillant F.C.F., saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de punch tropical : Suspension orale rouge à saveur de punch tropical. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

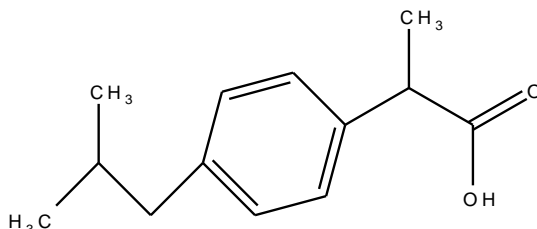
Nom propre : Ibuprofène

Nom chimique :

- 1) acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneacétique, (±)
- 2) acide (±)p-isobutylhydratropique;
- 3) acide (±)2-(p-isobutyphényl)propionique.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₁₈O₂; 206,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Description physique : Poudre cristalline blanche.

Solubilité : Facilement soluble dans l'alcool, les solvants d'hydrocarbures chlorés et le diméthylsulfoxyde, mais peu soluble dans les solvants d'hydrocarbures non polaires

Profil de solubilité en milieux aqueux (valeurs pH) :

Milieu	Valeur pH	Solubilité (mg/mL)
Eau déionisée	3,0	< 0,1
Acide chlorhydrique	1,0	< 0,1
Tampon de phosphate	4,0	< 0,1
Tampon de phosphate	6,0	1,0
Tampon de phosphate	8,0	> 100

Polymorphisme : L'ibuprofène ne semble pas montrer de véritable polymorphisme.

Isomérisme potentiel : L'ibuprofène possède un atome chiral et est produit sous forme de racémate.

pKa : 4,5 à 4,6

pH : 4,23 (Solution saturée d'ibuprofène dans de l'eau purifiée sans gaz carbonique)

Maxima d'absorption UV et absorptivité molaire :

Solvants :
Méthanol et
0,1 N NaOH

Le spectre comprend une faible bande d'absorption du cycle phénylique à 255-275 nm où l'absorptivité est d'environ 250 L/mol cm.

Comprend également un intense système de bandes centré aux environs de 225 nm pour lequel l'absorptivité molaire est d'environ 9×10^3 L/mol cm

Intervalle/point de fusion : 75 °C et 78 °C

ESSAIS CLINIQUES

Une étude comparative, croisée, randomisée et ouverte, en deux périodes, avec deux traitements, sur la biodisponibilité a été réalisée auprès de 18 volontaires, adultes, mâles et sains. La rapidité et l'étendue de l'absorption de l'ibuprofène ont été mesurées et comparées après l'administration par voie orale des produits suivants : une dose unique de 200 mg d'ibuprofène en suspension orale à 200 mg/10 mL USP ou de Motrin en suspension orale (à jeun). Les résultats obtenus à partir des données mesurées se résument comme suit :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Ibuprofène en suspension orale USP (dose unique de 200 mg à 200 mg/10 mL) Calculé à partir des données mesurées/à jeun Moyenne géométrique des plus petits carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Ibuprofène en suspension orale USP	Motrin*†	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance de 90 % (%)##
SSC _t (mcg•h/mL)	60,2 61,5 (21)	62,5 64,4 (25)	96,3	91,61 – 101,31
SSC _i (mcg•h/mL)	62,9 64,1 (20)	65,3 67,1 (24)	96,2	91,79 – 100,91
C _{max} (mcg/mL)	18,2 18,4 (14)	20,6 21,0 (21)	88,2	82,01 – 94,77
t _{max} [#] (h)	1,37 (61)	0,63 (59)		
T _{1/2} [#] (h)	1,84 (19)	1,89 (20)		

Moyenne arithmétique (CV %).

Selon l'estimation des plus petits carrés.

† Motrin* est fabriqué par McNeil Consumer Healthcare, Guelph, Canada. Produit acheté au Canada.

Essais cliniques :

L'efficacité d'ibuprofène comme analgésique et antipyrétique a été démontrée par diverses études cliniques et divers modèles de douleur.

Douleur dentaire

Chez les adultes, les effets d'un médicament sur la douleur post-opératoire associée à une extraction dentaire servent de modèle standard pour le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée. Il a été clairement montré que des doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène procuraient un soulagement de la douleur considérablement supérieur à un placebo. Par rapport aux analgésiques « standard » vendus sans ordonnance, une dose de 200 mg d'ibuprofène s'avère comparable à 650 mg d'ASA (Cooper *et al.*; 1977, Cooper; 1984).

Maux de gorge ou douleur à l'oreille (modèles pédiatriques)

Chez les enfants de 6 à 12 ans, une dose de 10 mg/kg d'ibuprofène s'est révélée efficace pour le soulagement de la douleur en utilisant un modèle de maux de gorge, tant dans le cas de maux de gorge post-opératoires (amygdalectomie) (Bertin *et al.*; 1991) que pour une pharyngite causée par une infection des voies respiratoires supérieures (Schachtel & Thoden; 1993).

Des essais cliniques contrôlés visant à comparer des doses de 5 et de 10 mg/kg d'ibuprofène et de 12,5 mg/kg d'acétaminophène ont été réalisés auprès d'enfants de 5 à 12 ans présentant des douleurs associées aux maux de gorge et attribuables à un agent infectieux, ou une douleur aux oreilles causée, croit-on, par une otite moyenne aiguë. Les trois traitements prodigués ont procuré un soulagement important de la douleur comparativement à un placebo entre 1 à 2 heures après l'administration du médicament; les traitements avaient une durée d'action maximale de 6 heures. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois traitements actifs en ce qui concerne le degré maximal de soulagement de la douleur, bien que les tendances favorisaient l'ibuprofène à dose de 10 mg/kg. L'ibuprofène à 5 mg/kg a procuré un soulagement de la douleur comparable à l'acétaminophène à 12,5 mg/kg. L'ibuprofène à dose de 10 mg/kg a entraîné un plus grand soulagement de la douleur que l'acétaminophène à 12,5 mg/kg de 3 à 6 heures après l'administration. On a mis au point une posologie pédiatrique pour l'ibuprofène en suspension orale pour enfants en se fondant sur une dose d'ibuprofène d'environ 7,5 mg/kg de poids corporel.

Dysménorrhée

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines, tels que l'ibuprofène, conviennent particulièrement à la prise en charge de la dysménorrhée primaire. À l'heure actuelle, on croit que la douleur menstruelle est causée par une activité utérine anormale, consécutive à une production accrue et à la libération de prostaglandines endométriales au moment des menstruations.

Plusieurs essais cliniques adéquats et bien contrôlés fournissent des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène à des doses de 200 à 400 mg pour le soulagement de la douleur associée aux crampes menstruelles (Molla & Donald; 1974, Shapiro & Diem; 1981, Gookin *et al.*; 1983).

Un résumé des essais sur l'ibuprofène dans le traitement de la dysménorrhée indique que la dose habituelle administrée est de 400 mg. Les quelques études existantes sur une dose de 200 mg révèlent la supériorité des doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène comparativement à une dose de 650 mg d'ASA (Dawood; 1984).

Douleur associée à l'ostéoartrite

Plusieurs études cliniques contrôlées auprès d'adultes fournissent des preuves substantielles de

l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène à des doses de 1 200 mg ou moins par jour pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrite (Miller *et al.*; 1975, de Blecourt; 1975, Chahade *et al.*; 1976, Tylson & Glynn; 1980, Ruoff *et al.*; 1982). Collectivement, ces études soutiennent une indication pour le soulagement temporaire des douleurs bénignes associées à l'arthrite; en conjugaison avec des études sur les effets analgésiques d'une dose unique du médicament, elles appuient également une indication plus large pour le soulagement temporaire des maux et douleurs légères.

Maux de tête

L'ibuprofène a également été utilisé de façon satisfaisante pour la prise en charge de maux de tête. On a signalé que l'efficacité de 200 mg d'ibuprofène était considérablement supérieure à un placebo et à 650 mg d'ASA pour le traitement des céphalées de tension (Vecchio *et al.*; 1983). On n'a observé aucune différence dans la fréquence des effets secondaires dans les groupes de traitement. On a fait mention des résultats similaires dans une étude auprès de patients qui présentaient des maux de tête avec tension musculaire et qui étaient acheminés à une clinique de la migraine (Diamond; 1983).

Lésion des tissus mous

Plusieurs études font état également de l'efficacité de doses analgésiques d'ibuprofène pour le traitement de lésions des tissus mous, comme des malaises musculaires ou blessures résultant de la pratique de sports (Muckle; 1974, Naustion; 1973).

Fièvre

Des études sur l'efficacité de l'ibuprofène dans la prise en charge de la fièvre chez des adultes et des enfants révèlent que ce médicament est un antipyrétique efficace (Gaitonde *et al.*; 1973, Sheth *et al.*; 1980, Sinila *et al.*; 1976, Walson *et al.*; 1989, Wilson *et al.*; 1991), avec une durée d'action pouvant atteindre jusqu'à 8 heures quand il est administré à une dose de 7,5 mg/kg.

Un essai clinique contrôlé comparant une dose unique de 7,5 mg/kg d'ibuprofène à une dose de 12,5 mg/kg d'acétaminophène a mis en évidence la supériorité de l'ibuprofène sur une période de huit heures.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Plusieurs aspects de la pharmacocinétique de l'ibuprofène ont été étudiés *in vivo* sur des rats, des lapins, des chiens et des babouins.

Des études sur des rats indiquent que si l'absorption de l'ibuprofène est restreinte dans l'estomac, le principal site d'absorption demeure l'intestin. Des études à dose unique utilisant de l'ibuprofène marqué au C¹⁴ chez des rats, des lapins et des chiens ont montré des taux d'absorption rapides (Adams, Bough *et al.*; 1969).

Des études sur la distribution du médicament dans les tissus réalisées sur des rats après une dose unique et des doses répétées de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au C¹⁴ ont fait état d'une large distribution avec accumulation de radioactivité dans la thyroïde, les glandes surrénales, les ovaires, la matière grasse et la peau. Par ailleurs, on a remarqué un passage transplacentaire d'ibuprofène avec des concentrations plasmatiques similaires à celles qui ont été mesurées chez les rates enceintes et les fœtus (Adams, Bough *et al.*; 1969).

Des études sur la liaison aux protéines avec des concentrations plasmatiques de 20 mcg/mL indiquent des pourcentages de liaison de 96 % chez les rats, de 99 % chez les chiens, de 95 %

chez les babouins et de 99 % chez les humains (Mills *et al.*; 1973).

Quatre métabolites de l'ibuprofène ont été détectés dans le plasma des lapins, trois dans celui des rats, aucun dans celui des chiens, deux dans celui des babouins et deux dans celui des humains; les données laissent croire que le foie est le principal organe de métabolisme (Adams, Bough *et al.*; 1969, Mills *et al.*; 1973). L'excrétion des métabolites a été observée à différents degrés dans l'urine et les selles, indiquant une variabilité des taux d'excrétion de la bile et des reins liée à l'espèce.

On ne connaît pas de manière définitive le mode d'action de l'ibuprofène; en revanche, on croit généralement qu'il met en jeu l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines prévient la sensibilisation des tissus par les prostaglandines face à d'autres médiateurs inflammatoires, de la douleur et thermorégulateurs, ce qui explique l'activité de l'ibuprofène et des autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la douleur, l'inflammation et la fièvre (Flower *et al.*; 1985).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ibuprofène a été exposée dans plusieurs modèles expérimentaux différents : microsomes de vésicules séminales de taureau (Cushman & Cheung; 1976), estomac, duodénum, reins et cerveau de rat (Fitzpatrick & Wynaida; 1976), préparations microsomales du cerveau et de la partie médullaire du rein d'un lapin (Szczeklik *et al.*; 1976).

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a été mise en évidence dans plusieurs modèles animaux : contractions provoquées par la phénylbenzoquinone chez la souris, contractions provoquées par l'acétylcholine chez la souris, tests de Randall-Selitto avec inflammation de la patte d'un rat, test de la plaque chaude chez la souris et modèle d'arthrite provoquée par adjuvant chez le rat (Arparicio; 1977, Adams, Cliffe *et al.*; 1969, Romer; 1980).

L'activité antipyrétique de l'ibuprofène a été décrite dans des études sur la fièvre provoquée par levure chez des rates (Arparicio; 1977, Adams, Cliffe *et al.*; 1969, Romer; 1980).

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

On a mené des études toxicologiques où diverses espèces ont été utilisées, dont les suivantes : souris, rats, lapins, cochons d'Inde et beagles.

Études de toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë à dose unique indiquent que l'ibuprofène à doses létales provoque une dépression du système nerveux central des rongeurs et qu'à des doses importantes, il est ulcérogène tant chez les rongeurs que chez les non-rongeurs. L'effet ulcérogène peut se manifester tant avec le mode d'administration par voie parentérale qu'orale, une indication que le mode d'action pourrait posséder tant une composante systémique que topique.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène chez les rongeurs a été étudiée dans de nombreux modèles.

Sept doses uniques différentes d'ibuprofène ont été administrées par intubation orale ou par voie intrapéritonéale ou par injection sous-cutanée à des groupes de 10 souris albinos mâles et rats

albinos mâles. On a observé des réactions graves et des mortalités ont été enregistrées au cours d'une période de 14 jours. Les valeurs de DL₅₀ déterminées par cette méthode étaient de 800 mg/kg par voie orale et de 320 mg/kg par voie intrapéritonéale chez les souris, ainsi que de 1 600 mg/kg par voie orale et de 1 300 mg/kg par voie sous-cutanée chez les rats. Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez les souris, ainsi que la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats. La mort est survenue en l'espace de 3 jours à la suite de la perforation d'un ulcère gastrique chez les souris et d'ulcération intestinale chez les rats, indépendamment du mode d'administration (Adams et Bough *et al.*; 1969).

La détermination des DL₅₀ semblables dans d'autres souches de rats et de souris est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 4

Toxicité aiguë chez les rongeurs (DL ₅₀)		
Espèces	Mode d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris albinos ^{a,b}	Oral	800 – 1 000
	Intrapéritonéal	320
Rat albinos ^a	Oral	1 600
	Sous-cutané	1 300
Rat Sprague-Dawley ^c		1 050
Rat Long-Evans ^d		1 000
^a Adams, Bough <i>et al.</i> ; 1969	^b Aparicio; 1977	
^c Fukawa <i>et al.</i> ; 1982	^d Cioli <i>et al.</i> ; 1980	

Dans une étude comparative de plusieurs médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'ibuprofène, des rats mâles ont été sacrifiés pour que l'on puisse extraire leurs estomacs et chercher la présence d'ulcérations de 3 ou 24 heures après l'administration orale de diverses doses uniques d'ibuprofène (Atkinson & Leach; 1976). À l'aide d'une technique de pointage normalisée, on a calculé un score moyen pour chaque groupe posologique et le potentiel ulcérogène a été exprimé sous forme de dose ulcérogène minimale. La dose orale minimale ulcérogène pour l'ibuprofène chez les rats a été établie à 6 à 13 mg/kg.

Un autre groupe a étudié la formation de lésions gastro-intestinales chez le rat en comparant des doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS après administration orale ou intraveineuse (Cioli *et al.*; 1980). Des rats Long-Evans, mâles et femelles, ont été utilisés dans toutes les expériences. Avant l'administration du médicament, les animaux sont demeurés à jeun pendant 8 heures. Après le traitement, ils ont été nourris avec un régime alimentaire normal, puis sacrifiés après 17 heures. On a examiné la muqueuse gastrique et intestinale pour détecter la présence d'ulcères. La dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités (DU₅₀) a été calculée. On a déterminé que la DU₅₀ suivant l'administration orale d'ibuprofène était de 70 mg/kg, alors qu'elle était de 210 mg/kg pour l'ibuprofène administré par voie intraveineuse. La DU₅₀ était de 88 mg/kg après administration orale, et de 172 mg/kg après des administrations intraveineuses. Un « indice de sévérité » calculé pour les lésions gastriques était plus élevé avec l'administration orale du médicament qu'avec l'administration intraveineuse à toutes les doses mises à l'essai.

Les études sur le potentiel ulcérogène de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5

Études sur les effets ulcérogènes à dose unique chez les rongeurs			
Espèces	Mode d'administration	DU ₅₀ * (mg/kg)	DUM** (mg/kg)

Rat Long-Evans ^a	Oral I.V.	70 210	50 --
Rat Sprague-Dawley ^b	Oral	--	6 - 13
* UD ₅₀ = dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités ** MUD = dose minimale ulcérogène ^a Cioli <i>et al.</i> ; 1980 ^b Atkinson & Leach; 1976			

La toxicité aiguë du médicament a également été étudiée chez les chiens.

Diverses doses orales uniques d'ibuprofène ont été administrées à des chiens, suivies par des examens hématologiques et des analyses biochimiques de sang et d'urine ainsi que par un examen des selles pour détecter des pertes de sang occultes (Adams, Bough *et al.*; 1969). Un examen macroscopique des principaux organes a eu lieu après que les animaux eurent été sacrifiés. Aucun effet indésirable n'a été observé après les doses de 20 ou de 50 mg/kg. Les doses orales de 125 mg/kg ou plus ont entraîné vomissements, diarrhée, albuminurie, perte fécale de sang et érosions dans l'antré pylorique et le pylore.

Des études sur les effets ulcérogènes à doses multiples d'ibuprofène ont également été menées.

On a administré à des rats des doses du médicament par voie orale pendant un nombre précis de jours consécutifs, après quoi les animaux ont été sacrifiés à des fins d'examen. On a dressé le profil des effets ulcérogènes de l'ibuprofène oral et établi des rapports à ce sujet à l'aide de différents systèmes de pointage (p. ex. le pourcentage d'animaux où il y a eu formation d'ulcères en fonction d'une dose spécifique, ou le DU₅₀).

Dans une étude typique de cette catégorie, on a administré des AINS, par voie orale une fois par jour pendant 5 jours, à des rats Long-Evans à des fins de comparaison (Cioli *et al.*, 1980). Ensuite, on a examiné la muqueuse gastrique et de l'intestin grêle pour détecter la présence d'ulcération. On a calculé la DU₅₀, la DUM et le taux de capacité des médicaments à l'étude. 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 sur le potentiel ulcérogène de l'ibuprofène à doses multiples sont résumées dans le tableau suivant :

Étude sur la toxicité à dose multiple par voie orale du médicament			
Espèces	Dose quotidienne	Durée	Facteur ulcérogène
Rat albinos ^a	400 mg/kg	30 heures	Ulcères dans 100 % des cas
Rat albinos ^b		4 jours	DU ₅₀ = 455 mg/kg/jour DU ₂₈ = 240 mg/kg/jour
Rat Long-Evans ^c		5 jours	DUM = 25 – 50 mg/kg/jour

Étude sur la toxicité à dose multiple par voie orale du médicament			
Espèces	Dose quotidienne	Durée	Facteur ulcérogène
Rat Sprague-Dawley ^d	5,8 – 255 mg/kg	10 jours	Aucun
Rat albinos ^e	7,5 mg/kg 180 mg/kg	26 semaines 26 semaines	Aucun Ulcères dans 20 % des cas
Chien ^e	4 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg	30 jours 30 jours 30 jours	Aucun 100 % 100 %
^a Parmer & Ghosh; 1981		^b Aparicio; 1977	
^c Cioli <i>et al.</i> ; 1980		^d Paroli <i>et al.</i> ; 1978	
^e Adams, Bough <i>et al.</i> ; 1969			

On n'a signalé aucun autre système de l'organisme qui aurait été touché de façon significative par ces études d'administration chronique. Dans une étude de 30 jours (Dudkeiwicz; 1970), des rats Wistar recevant 157 mg/kg/jour d'ibuprofène ont vu leur taux de transaminase sérique atteindre le double de celui relevé dans le groupe contrôle non traité. Dans la même étude, des doses plus faibles d'ibuprofène n'ont eu aucun effet important sur l'activité de ces enzymes.

Des études de toxicité chroniques sur des chiens n'ont montré aucun signe important ou clinique de toxicité à 4, 8 ou 16 mg/kg/jour pendant 30 jours (Adams, Bough *et al.*; 1969). Toutefois, chez tous les chiens ayant reçu 8 à 16 mg/kg/jour, un examen postmortem a révélé la présence d'ulcères ou d'érosions gastriques. Aucune lésion n'a été observée chez des chiens ayant reçu 4 mg/kg/jour.

Une évaluation plus complète de la toxicité chronique de l'ibuprofène chez des chiens a étudié les effets de l'administration de doses orales à raison de 0, 2, 4 ou 26 mg/kg/jour sur une période de 26 semaines (Adams et Bough *et al.*; 1969). On a réalisé des analyses périodiques d'échantillons de sang, d'urine et de matières fécales. Un examen histologique d'organes et de tissus sélectionnés a été réalisé à la fin de l'étude. Durant la période de 26 semaines, certains signes réversibles de perturbations gastro-intestinales, caractérisées par de fréquents vomissements, des diarrhées, des passages occasionnels de sang frais et une perte de poids, sont survenus chez les deux chiennes femelles, mais non chez les mâles recevant 16 mg/kg d'ibuprofène. On a détecté des pertes de sang occultes dans les échantillons de selles; toutefois, l'analyse d'urine, les tests de la fonction hépatique ainsi que d'autres valeurs hématologiques et biochimiques du sang n'ont pas été modifiés de façon significative. Un examen macroscopique des organes a montré qu'ils étaient normaux, à l'exception des lésions ulcéreuses dans le tractus gastro-intestinal des organes de tous les chiens recevant 16 mg/kg/jour. Les chiens ayant reçu 2 et 4 mg/kg/jour n'ont éprouvé aucune réaction indésirable ou dommage gastro-intestinal.

Une étude visant à évaluer le potentiel d'activité carcinogène de l'ibuprofène portait sur 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 ans (Adams, Bough *et al.*; 1970). La proportion d'animaux examinés présentant des tumeurs de tous les types ne différait pas de celle du groupe contrôle. Les études confirment que chez le rat et la souris, l'ibuprofène ne provoque pas de tumeurs au foie ou dans d'autres organes. De plus, malgré une prolongation de traitement, on n'a observé aucune lésion hépatique provoquée par le médicament chez les autres espèces.

On a mené des études sur la tératogénicité de l'ibuprofène chez les lapins et les rats (Adams, Bough *et al.*; 1969). Les résultats des expériences indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène

quand il est administré à des lapins à des doses toxiques; les résultats indiquent également qu'il n'y a pas d'activité embryotoxique ou tératogène chez les rates enceintes, même lorsque l'ibuprofène est administré à des doses ulcérogènes.

Les effets de l'ibuprofène sur des bandes circulaires du canal artériel d'un fœtus d'agneau indiquent que l'exposition au médicament pourrait causer la contraction du canal artériel (Coceani; 1979). Un tel effet était prévisible en raison des propriétés connues d'inhibition des prostaglandines de l'ibuprofène.

RÉFÉRENCES

1. Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS. Some biological properties of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid. *J Pharm Sci* 1967; 56:1686.
2. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15:310-330.
3. 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.
4. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970; 10 (Suppl 10):9-26.
5. Alam I, Ferrell LD, Bass NM. Vanishing bile duct syndrome temporally associated with ibuprofen use. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1626-1630.
6. 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.
7. 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.
8. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Amer J Med* 1984; 77(1A):40-46.
9. 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.
10. Antonicelli L. & Tagliabracci A. Asthma death induced by ibuprofen. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50:276-278.
11. Aparicio L. Some aspects of the pharmacology of ibuprofen, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 227:130-141.
12. Atkinson DC, Leach EC. Anti-inflammatory and related properties of 2-(2,4-diochlorphenoxy) phenylacetic acid (fenclofenac). *Agent Actions* 1976; 6:657-666.
13. Ayres J.G., Fleming D.M. & Whittington R.M. Asthma death due to ibuprofen (letter). *Lancet* 1987; I (8541):1082.
14. Barry WS, Meinzingler MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure *in utero*: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984; 77(1A):47-50.
15. Basturk A, Artan R, Yilmaz A, et al. Acute vanishing bile duct syndrome after the use of ibuprofen. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(3):137-139.
16. Bertin L, Pons G, dAthis P, et al. Randomized, double-blind, multi-centre, 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.
17. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010;16(45):5651-61.
 18. Brooks CD, Schlagel CA, Sikhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res* 1973; 15:180-190.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 1977; 35:898-903.
 23. Cooper SA. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med* 1984; 77(1A):70-77.
 24. Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Drug React AC Pois Rev* 1984; 3:1-21.
 25. 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.
 26. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A):87-94.
 27. deBlecourt JJ. A comparative study of ibuprofen (Brufen) and indomethacin in uncomplicated arthroses. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:477-480.
 28. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23:206-210.
 29. Dudkeiwicz J. Ibuprofen-induced gastrointestinal changes. *Acta Physiol Pol (Poland)* 1981; 32:693-701.
 30. Fitzpatrick FA, Wynaida MA. *In Vivo* suppression of prostaglandin biosynthesis by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Prostaglandins* 1976; 12:1037-1051.
 31. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; 674-689, 700-703.
 32. Friedlander A.H., Friedlander I.K. & Yagiela J. Dental management of the child with developmental dyslexia. *ASDC J Dent Child (United States)* Janv.-févr. 1994; 61, 39-45.

33. Fukawa K, Kanezuka T, Ohba S, Kawano O, Hibi M, Misaki N, Sawbe 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-isoindolynyl)-phenyl)-butanamide (GP 650). *Arzneimittelforsch* 1982; 32:225-230.
34. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assoc Physicians India* 1973; 21:579-584.
35. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharm Ther Dent* 1980; 5:69-72.
36. Glass RC, Swannell AJ. Concentrations of ibuprofen in serum and synovial fluid from patients with arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:453-454.
37. Gookin KS, Forman ES, Vecchio TJ, Wiser WL, Morrison JC. Comparative efficacy of ibuprofen, indomethacin and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1983; 76:1361-1362, 1367.
38. Ihles JD. Relief of post-operative pain by ibuprofen: a report of two studies. *Can J Surg* 1980; 23:288-290.
39. Jain AK, Ryan Jr C, McMahon FD, Kluebel JO, Walters PJ, Novech C. Analgesic efficacy of low doses of ibuprofen in dental extraction pain. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:249.
40. 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.
41. Kaiser DG, Martin RS. Electron-capture GLC determination of ibuprofen in serum. *J Pharm Sci* 1978; 67:627-630.
42. Kaiser DG, Vangiessen GJ. GLC determination of ibuprofen (+)-2-(P-isobutylphenyl) propionic acid in plasma. *J Pharm Sci* 1974; 63:219-221.
43. Kauffman RE, Fox B, Gupta N. Ibuprofen antipyresis and pharmacokinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:139 (abstract).
44. Kober A, Sjöholm I. The binding sites of human serum albumin for some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Mol Pharmacol* 1980; 8:421-426.
45. McEvoy GK, Editor. Ibuprofen. In: *AFHS DI 1997*. Bethesda: American Society of Health - Systems Pharmacists, 1997. p. 1499 – 1503.
46. Miller AC, Buckler JW, Sheldrake FE. Clinical studies of ibuprofen. *Curr Med Res Opin* 1975; 3:589-593.
47. Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3:589-598.
48. Molla AL, Donald JF. A comparative study of ibuprofen and paracetamol in primary dysmenorrhea. *J Int Med Res* 1974; 2:395-399.
49. Muckle DS. Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft tissue injuries. *Rheumatol*

Rehab 1974; 13:141-147.

50. Naustion AR. Study of the analgesic activities of ibuprofen compared with paracetamol. Proceeding of the 13th International Congress of Rheumatology, Kyoto, Japon 1973.
51. Parmer NS, Ghosh MN. Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 1981; 69:25-32.
52. Paroli E, Nenceni 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, indomethacin, phenylbutazone and ibuprofen. *Arzneimittelforsch* 1978; 28:819-824.
53. Romer D. Pharmacological evaluation of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:247S-251S.
54. 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.
55. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:593-601.
56. Shapiro SS, Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981, 30:324-334.
57. 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.
58. Simila S, Kouvalainen K, Keinänen S. Oral antipyretic therapy: evaluation of ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1976; 581-583.
59. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Ymuda 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.
60. Tylson VC, Glynn A. A comparative study of benoxaprofen and ibuprofen in osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol* 1980; 7 (Suppl 6):132-138.
61. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle extraction headache. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:199.
62. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, *et al.* Ibuprofen, acetaminophen and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:9-17.
63. 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.
64. Xie W, Wang Q, Gao Y, Pan, CQ. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: A case report. *BMC Gastroenterology*. 2018 18(1).
65. Monographie de produit. Suspension orale MOTRIN® pour enfants; 100 mg/5 mL; Gouttes

concentrées Motrin® pour nourrisson, 40 mg/mL; Comprimés à croquer Motrin® pour enfants, 50 mg et 100 mg; Comprimés Motrin® pour enfant plus âgés, 100 mg. McNeil Consumer Healthcare. Date de révision : 18 juin 2020, Numéro de contrôle de la présentation : 237473.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Ibuprofène en suspension orale USP

Seuls des renseignements choisis paraissent sur l'étiquette. Les renseignements ci-après constituent un résumé et ne fournissent pas toute l'information pertinente sur l'ibuprofène en suspension orale. Si vous avez des questions sur le médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

Soulagement efficace et temporaire de la fièvre et de la douleur mineure causées par :

- le mal de gorge
- le mal d'oreilles
- le rhume et la grippe
- le mal de tête
- le mal de dent
- l'immunisation
- les douleurs corporelles, entorses et foulures

Comment il agit :

L'ibuprofène fait partie de la classe des médicaments appelés médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les AINS agissent dans l'organisme en bloquant la production de substances du nom de prostaglandines, qui jouent un rôle dans le développement de la douleur et de l'inflammation.

À quel moment il ne devrait pas être utilisé :

Ne pas administrer d'ibuprofène en suspension orale :

- si votre enfant prend de l'ibuprofène, de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre médicament contre la douleur ou la fièvre;
- à un enfant allergique à l'un des ingrédients du produit (manifestations : gonflement du visage ou de la gorge, essoufflement, hypotension);
- si votre enfant présente des ulcères gastro-duodénaux ou un saignement gastro-intestinal (présence de sang dans les urines ou les selles ou selles noires);
- si votre enfant est atteint de lupus érythémateux disséminé;
- si votre enfant souffre de déshydratation causée par la diarrhée, les vomissements ou l'absorption d'une quantité insuffisante de liquide;
- à une personne ayant récemment subi ou allant bientôt subir une intervention chirurgicale au cœur;
- aux adultes.

Ingrédient médicinal : Ibuprofène

Ingrédients non médicinaux importants :

Saveur de gomme à bulles : Suspension orale rouge à saveur de gomme à bulles. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de

disodium dihydraté, rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de petits fruits sans colorant : Suspension orale blanche à saveur de petits fruits. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de punch aux fruits : Suspension orale rouge à saveur de punch aux fruits. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de raisins : Suspension orale pourpre à saveur de raisins. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, bleu brillant F.C.F. et rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de framboises : Suspension orale bleue à saveur de framboises. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, bleu brillant F.C.F., saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Saveur de punch tropical : Suspension orale rouge à saveur de punch tropical. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : carboxyméthylcellulose sodique, acide citrique, EDTA de disodium dihydraté, rouge allura AC, saveur, glycérine, solution de sorbitol, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium et sucrose.

Présentation :

Suspension orale, 100 mg/5 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'administrer l'ibuprofène en suspension orale à votre enfant, consultez votre médecin ou votre pharmacien si votre enfant :

- est déshydraté (perte importante de liquide) en raison de vomissements ou d'une diarrhée persistante, ou de l'absorption d'une quantité insuffisante de liquide;
- souffre de douleur à l'estomac;
- présente des ulcères gastro-duodénaux, de l'hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, une maladie grave des reins ou du foie, de l'asthme ou de diabète, ou reçoit les soins d'un médecin pour

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

tout autre trouble pathologique grave, ou prend tout autre médicament;

- a des antécédents de maladie gastro-intestinale, des problèmes de coagulation sanguine ou prend un anti-coagulant.

De plus, consultez votre médecin si :

- votre enfant ne ressent aucun soulagement au cours des 24 heures suivantes;
- une rougeur ou une enflure apparaît dans la région endolorie;
- le mal de gorge de votre enfant est grave, persiste pendant plus de deux jours ou est accompagné de fièvre, de maux de tête, d'une éruption cutanée, de nausée ou de vomissements;
- votre enfant présente des problèmes de vision (vision trouble ou réduite, modifications dans la perception des couleurs);
- de nouveaux symptômes apparaissent.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin si votre enfant prend des anti-coagulants de type coumarine, des diurétiques, de la digoxine, du méthotrexate, de la phénytoïne, un sel de lithium, étant donné que certaines interactions médicamenteuses pourraient survenir.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie :

Avant usage, bien agiter la suspension. Utiliser seulement le doseur inclus ou une cuillère à mesurer afin de déterminer la dose nécessaire pour ce produit. Ne pas utiliser d'autre dispositif pour établir la dose. Mesurer la dose avec le doseur fourni et s'assurer que la dose au complet a été prise.

Pour une dose précise, suivre attentivement les instructions. Déterminer la dose appropriée en consultant le tableau. Si possible, utiliser le poids du patient pour établir la dose; sinon, utiliser l'âge.

Poids		Âge	Dose orale unique ml
lb	kg	An	
Moins de	Moins de	Moins de	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 unique peut être administrée toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas dépasser quatre doses d'ibuprofène par jour, à moins d'avis contraire d'un

médecin.

Ne pas utiliser pendant plus de trois jours pour combattre la fièvre ou plus de cinq jours pour soulager la douleur, à moins d'avis contraire d'un médecin. Administrer la plus faible dose efficace pendant la période la plus brève possible. Bien que ce soit rare, si le patient éprouve un dérangement d'estomac, on peut administrer l'ibuprofène en suspension orale avec de la nourriture ou du lait. Si le dérangement d'estomac persiste, consultez votre médecin.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop d'ibuprofène en suspension orale, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si des symptômes inhabituels ou si l'une des réactions suivantes se manifeste pendant le traitement, cessez d'utiliser le médicament et consultez immédiatement un médecin.

- Éruption cutanée, démangeaisons, étourdissements, troubles de la vue, bourdonnement ou tintement de l'oreille, nausées, vomissements, douleurs soudaines abdominales, douleurs chroniques au ventre accompagnées d'une perte d'appétit et/ou d'ictère et/ou d'apparition de démangeaisons, diarrhée ou constipation, brûlures d'estomac, ballonnements, rétention liquidienne, indigestion, maux de tête ou diminution de l'appétit.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé	
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Fréquent	Étourdissements		✓
Rare	Vision trouble/réduite		✓
	Modifications dans la perception des couleurs		✓
	Tintement d'oreilles		✓
	Sang dans les urines ou les selles		✓
	Enflure de la bouche, de la gorge et des extrémités		✓
	Difficultés respiratoires		✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Douleur abdominale	✓	
Éruption cutanée sévère		✓
Prise de poids/rétention aqueuse	✓	
Ecchymose (bleus)	✓	

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour le consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été conçu par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de la dernière révision : 6 janvier 2021

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. En présence de tout effet secondaire imprévu par suite de la prise d'ibuprofène en suspension orale, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante entre 15 °C à 30 °C.

Garder l'ibuprofène et tout médicament hors de la portée des enfants.

Emballage à l'épreuve des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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.

POUR EN SAVOIR PLUS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur l'ibuprofène en suspension orale :