

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP**

Suspension orale d'ibuprofène USP 100 mg/ 5 mL

Suspension, 100 mg / 5 mL, voie orale

Analgésique / antipyrétique

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

Date d'approbation initiale :  
22 août 2007

Date de révision :  
12 septembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296524

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	2025-09
<a href="#">3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</a>	2025-09
<a href="#">7 MISES ET GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire</a>	2025-09
<a href="#">7 MISES ET GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	2025-09

## TABLE DES MATIÈRES

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes .....	18
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.4 Personnes âgées.....	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>20</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	20
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	21
8.2.1	Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants .....	21
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	22
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	22
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>26</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	30
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>31</b>
10.1	Mode d'action.....	31
10.2	Pharmacodynamie .....	31
10.3	Pharmacocinétique .....	33
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>35</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	37
14.2	Résultats des études .....	37
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	39
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>40</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>44</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>45</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP (suspension orale d'ibuprofène USP) est indiqué pour le soulagement temporaire des symptômes suivants :

- douleurs et endolorissements mineurs dans les muscles, les os et les articulations;
- maux de tête;
- fièvre;
- douleur et fièvre dues au rhume ou à la grippe, à la vaccination, ou aux maux de dents, de gorge ou d'oreille.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 12 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ibuprofène dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [14.2 Résultats des études](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP ne doit pas être administrée :

- aux patients présentant un ulcère gastroduodéal évolutif, une hémorragie gastro-intestinale évolutive, des antécédents d'ulcération récurrente ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- aux 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, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#). Il importe de tenir compte du risque de réactivité croisée entre les divers anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- aux patients atteints d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, de même qu'aux personnes souffrant d'asthme, d'anaphylaxie, d'urticaire/d'œdème de Quincke, de rhinite ou d'autres manifestations allergiques déclenchées par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou par d'autres AINS. Des réactions mortelles de type anaphylactique se sont produites en présence de ces affections. En outre, les personnes aux prises avec les

affections énumérées ci-dessus risquent une réaction grave, même si elles ont pris des AINS dans le passé sans qu'aucun effet indésirable ne se soit manifesté.

- aux 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.
- aux patients présentant un lupus érythémateux disséminé, en raison du risque de réaction anaphylactoïde accompagnée de fièvre, en particulier si l'ibuprofène a été administré antérieurement. On a aussi signalé des cas de méningite aseptique.
- aux patients présentant une insuffisance hépatique importante ou une maladie hépatique évolutive.
- aux patients présentant une néphropathie, une insuffisance rénale grave ou une fonction rénale en voie de détérioration (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est moins marquée risquent de voir leur fonction rénale se détériorer davantage lorsqu'on leur prescrit des AINS. Il est donc important de les surveiller.
- aux patients présentant une hyperkaliémie avérée.
- aux patients qui prennent d'autres AINS en raison de l'absence de preuves d'avantages synergiques, ainsi que du risque d'effets indésirables cumulatifs (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- aux enfants déshydratés des suites d'une diarrhée aiguë, de vomissements ou d'un apport liquidien insuffisant.
- aux enfants qui vont subir ou ont récemment subi une intervention cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Administrer avec prudence aux patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres affections les prédisposant à une rétention liquidienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#) et [Équilibre hydrique et électrolytique](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Antihypertenseurs](#)).
- Ce médicament doit être utilisé avec prudence par les patients prédisposés à une irritation du tube digestif, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gastro-intestinal](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Anticoagulants coumariniques](#)).
- Les personnes âgées et les patients ayant une atteinte rénale, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, et ceux qui prennent des diurétiques sont exposés à un risque élevé de toxicité rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal](#)).

- En présence de symptômes urinaires, d'hématurie et de cystite, arrêter immédiatement le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#)).
- Risques liés à la grossesse : la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP doit être prescrite avec prudence aux femmes qui essaient de concevoir, qui sont à leur premier ou deuxième trimestre de grossesse ou qui allaitent. Lorsqu'ils sont utilisés à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, les AINS peuvent entraîner un oligoamnios et une dysfonction rénale, y compris une insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP est CONTRE-INDIQUÉE au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de la prolongation de la parturition) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Ne pas administrer ce médicament contre la fièvre pendant plus de 3 jours ou contre la douleur pendant plus de 5 jours, à moins d'un avis contraire d'un médecin. Administrer la plus faible dose efficace pendant la période la plus brève possible. Si la zone douloureuse est rouge ou gonflée, si l'état empire ou si de nouveaux symptômes apparaissent, consulter un médecin.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Posologie et administration recommandées :

- Contre la fièvre : pour combattre la fièvre chez les enfants jusqu'à 12 ans, la posologie doit être adaptée à la température initiale. La dose recommandée est de 5 mg/kg si la température initiale est inférieure à 39,1 °C (102,5 °F) et de 10 mg/kg si la température atteint ou dépasse 39,1 °C (102,5 °F). L'action antipyrétique du médicament dure habituellement de 6 à 8 heures. La dose maximale recommandée est de 40 mg/kg par jour.
- Contre la douleur : pour soulager une douleur d'intensité légère ou modérée chez les enfants jusqu'à 12 ans, la posologie recommandée est de 10 mg/kg toutes les 6 à 8 heures. La dose maximale recommandée est de 40 mg/kg par jour. Prévoir l'horaire d'administration de manière à ne pas perturber le sommeil de l'enfant.
- Individualisation de la posologie : la dose de la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP doit être adaptée à chaque patient; la dose suggérée peut être augmentée ou diminuée selon l'intensité des symptômes au début du traitement et selon que le patient répond ou non au traitement.
- Selon des données limitées, il semble qu'on puisse diminuer la dose après la dose initiale tout en assurant une maîtrise adéquate de la fièvre. Si la réduction de la fièvre nécessite un ajustement de la dose de la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP à 5 mg/kg chez un

enfant présentant un symptôme douloureux, on recommande de choisir la dose qui traite efficacement le symptôme dominant.

#### Posologie et administration en automédication

- Contre la douleur ou la fièvre légère à modérée : la dose recommandée en automédication est basée sur une dose unitaire d'ibuprofène de 7,5 mg/kg environ contre la douleur ou contre la fièvre.
- Ne pas utiliser chez les adultes

**Tableau 1**

Âge	Poids		Dose unique <sup>1</sup>
	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

<sup>1</sup> On peut administrer une dose unitaire toutes les 6 à 8 heures au besoin, mais sans dépasser 4 doses par jour, à moins de l'avis contraire d'un médecin.

\* L'étiquette de la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP à 100 mg/5 mL n'indique pas de dose pour les enfants de moins de 2 ans. Par conséquent, les doses indiquées ici constituent pour les professionnels un guide de recommandations aux consommateurs.

#### **4.4 Administration**

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

#### **4.5 Dose oubliée**

Si vous oubliez une dose, administrez la dose oubliée aussitôt que vous vous en souvenez. S'il est presque l'heure de la dose suivante, n'administrez pas la dose oubliée, mais administrez la suivante à l'heure prévue. N'administrez pas deux doses à la fois.

## 5 SURDOSAGE

### Symptômes de surdosage

La toxicité d'un surdosage à l'ibuprofène dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; la variation interindividuelle impose une évaluation au cas par cas. Bien que peu fréquents, des cas de toxicité grave et de décès ont été signalés à la suite d'un surdosage d'ibuprofène. Les symptômes les plus souvent signalés après une surdose d'ibuprofène comprennent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie et étourdissements. Parmi les autres symptômes reliés au SNC figurent les céphalées, les acouphènes, la dépression du SNC et les crises convulsives. Dans de rares cas, les symptômes suivants peuvent se produire : acidose métabolique, coma, acidose tubulaire rénale, insuffisance rénale aiguë et apnée (surtout chez les très jeunes enfants). Des cas de toxicité cardiovasculaire, incluant l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire, ont également été signalés.

### Traitement du surdosage

En cas de surdosage aigu, il faut vider l'estomac, soit en provoquant des vomissements (patients éveillés seulement), soit par lavage gastrique. Les vomissements donnent un meilleur résultat s'ils sont provoqués dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Le charbon activé administré par voie orale peut aider à réduire l'absorption d'ibuprofène s'il est pris dans les 2 heures suivant l'ingestion. Selon certaines données, l'administration répétée de charbon activé permet une fixation des molécules du médicament qui ont diffusé de la circulation. Il peut être utile de provoquer une diurèse. Le surdosage aigu doit avant tout faire l'objet d'un traitement de soutien. Il peut être nécessaire de maîtriser l'hypotension, l'acidose et les saignements gastro-intestinaux.

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

**Chez l'adulte**, la dose ingérée ne semble pas prédire la toxicité. La nécessité de consulter un spécialiste et d'effectuer un suivi du patient doit être évaluée selon les circonstances prévalant au moment de l'ingestion du surdosage. Les adultes présentant des symptômes doivent être soigneusement évalués, observés et traités.

### Exemples de surdosage à l'ibuprofène

Un homme de 41 ans présentant de multiples problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue date, a présenté une insuffisance rénale aiguë presque fatale après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène. Il a nécessité plusieurs mois de dialyse, après quoi le fonctionnement de ses reins s'est amélioré.

Chez les enfants, les surdoses d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg sont peu susceptibles d'entraîner une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène ingérée ne semble pas prédire le niveau de toxicité.

Un bébé de 21 mois, après remplacement électrolytique et autres traitements intensifs, s'est rétabli 5 jours après l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène. Un enfant de 2 ans qui avait absorbé environ 8 g d'ibuprofène a été traité au charbon activé et a présenté une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, dont il s'est remis en 72 heures. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après ingestion de 6 g d'ibuprofène. On l'a traité par lavage gastrique, charbon activé et traitement de soutien, et il s'est remis en 24 heures.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP à 100 mg/5 mL  <i>Offerte en saveurs de petits fruits, petits fruits (sans colorant), raisin, gomme à bulles et fruits tropicaux, et présentée en flacons de</i>	<b>Saveur de gomme à bulles</b> : suspension orale rouge à saveur de gomme à bulles. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.  <b>Saveur de petits fruits sans colorant</b> : suspension orale blanche à saveur de petits fruits. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
	120 mL	<p>sorbitol et sucrose.</p> <p><b>Saveur de punch aux fruits</b> : suspension orale rouge à saveur de punch aux fruits. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, glycérine, FD&amp;C rouge n° 40, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.</p> <p><b>Saveur de raisins</b> : suspension orale pourpre à saveur de raisins. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&amp;C bleu n° 1, FD&amp;C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.</p> <p><b>Saveur de framboises</b> : suspension orale bleue à saveur de framboises. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&amp;C bleu n° 1, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.</p> <p><b>Saveur de punch tropical</b> : suspension orale rouge à saveur de punch tropical. Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&amp;C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.</p>

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

## Généralités

Plusieurs affections susceptibles de prédisposer les patients aux effets indésirables des AINS peuvent aussi les prédisposer aux effets indésirables de l'ibuprofène.

Il convient de souligner aux personnes qui utilisent ibuprofène qu'elles devraient signaler à leur médecin tout signe ou symptôme inhabituel pouvant être une manifestation d'un ulcère ou d'un saignement gastro-intestinal, ainsi que tout problème tel que : vision trouble ou autre symptôme oculaire, éruption cutanée, acouphènes, étourdissements, gain pondéral, œdème ou difficulté à respirer.

L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale, en raison du risque d'aggravation de la rétention liquidienne ou de l'œdème. Il peut se produire une légère baisse de la fonction rénale (diminution du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire) aux doses maximales d'ibuprofène. On a aussi signalé une nécrose papillaire rénale.

On a également observé, chez les patients présentant des anomalies sous-jacentes de l'hémostase (d'origine médicale ou médicamenteuse), un allongement supplémentaire du temps de saignement dû à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'entraîne, à des degrés variables, cette classe de médicaments.

On a attribué des cas de néphropathie à la prise prolongée d'associations d'analgésiques. Il convient donc de mettre en garde les patients contre la consommation d'analgésiques pendant de longues périodes, particulièrement en association, sans surveillance médicale. Recommander aux patients de consulter un médecin si l'affection sous-jacente nécessite l'administration d'ibuprofène pendant plus de 3 jours pour combattre la fièvre ou plus de 5 jours contre la douleur. S'abstenir en général d'administrer l'ibuprofène en même temps que de l'acétaminophène ou de l'AAS.

Il convient donc, pour les patients qui présentent une affection grave, de consulter un médecin à titre de précaution avant d'administrer 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.

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

Il est DÉCONSEILLÉ d'administrer l'ibuprofène en même temps que d'autres AINS en raison de l'absence de preuves d'avantages synergiques, ainsi que du risque d'effets indésirables cumulatifs. ([Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – 9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#)).

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

## **Cardiovasculaire**

Les affections telles que l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension peuvent être aggravées par une rétention sodée et un œdème provoqués par l'ibuprofène.

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

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.

Si l'ibuprofène est prescrit durant une corticothérapie prolongée et qu'on décide d'interrompre la corticothérapie, on doit diminuer progressivement la dose du corticostéroïde pour éviter une exacerbation de la maladie ou une insuffisance surrénalienne.

## **Dépendance/tolérance**

Sans objet.

## **Oreille/nez/gorge**

Les patients atteints d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux ne doivent pas prendre de l'ibuprofène (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **Endocrinien/métabolisme**

Sans objet.

## **Équilibre hydrique et électrolytique**

On a observé une rétention liquidienne et un œdème chez des patients traités par l'ibuprofène. Comme pour d'autres AINS, il faut tenir compte du risque de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les personnes âgées ou dont la fonction cardiaque est compromise. Il faut user de prudence si on administre l'ibuprofène à des enfants atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres affections les prédisposant à une rétention liquidienne.

Les AINS posent un risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les personnes âgées et chez les patients qui prennent des

bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou certains diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être dosés périodiquement pendant le traitement au long cours, notamment chez les patients à risque.

### **Gastro-intestinal**

Une toxicité importante touchant le tube digestif, telle qu'un ulcère gastroduodéal, une perforation ou des saignements gastro-intestinaux, parfois grave et dans certains cas mortelle, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients qui prennent un AINS, dont l'ibuprofène.

Les symptômes mineurs au niveau des voies digestives supérieures, tels que la dyspepsie, sont fréquents et se manifestent habituellement au début du traitement. Le médecin doit surveiller l'apparition d'ulcères ou de saignements chez les patients prenant un AINS, même en l'absence de symptômes digestifs avant le début du traitement.

Dans les essais cliniques portant sur les AINS, on a observé des ulcères symptomatiques des voies digestives supérieures, des saignements macroscopiques ou une perforation chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Ce risque persiste et peut même augmenter au-delà d'un an. La fréquence de telles complications s'accroît avec la dose.

La SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP doit être administrée sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tube digestif, notamment à ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou de maladies inflammatoires des voies digestives comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les bienfaits d'un traitement par rapport aux risques éventuels.

Le médecin doit informer ses patients des signes et symptômes de toxicité digestive grave et leur recommander de consulter un médecin dès l'apparition d'une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes évoquant un ulcère ou des saignements gastro-intestinaux. Comme l'ulcération et les saignements graves du tube digestif peuvent se produire sans signes précurseurs, le médecin doit suivre les patients qui reçoivent un traitement prolongé en vérifiant régulièrement leur hémoglobine et en demeurant vigilant quant à l'apparition de signes et symptômes d'ulcération ou de saignements; il doit également expliquer aux patients l'importance d'un tel suivi.

En cas d'ulcère soupçonné ou confirmé, ou de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement l'administration de la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP, instituer un traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de cerner un groupe de patients à l'abri du risque d'ulcération ou de saignements. Les facteurs de risque les plus importants sont des antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et l'âge avancé (personnes âgées). D'autres facteurs tels

que l'infection à *Helicobacter pylori*, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le sexe féminin ainsi que l'emploi concomitant de stéroïdes oraux, d'anticoagulants, d'agents antiplaquetaires (comme l'AAS) ou d'inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) ont été associés à une augmentation du risque. À ce jour, les études ont démontré que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables gastro-intestinaux. Bien que les données actuelles ne mettent en lumière aucune différence claire entre les divers AINS quant au risque encouru, de telles différences pourraient être décelées à l'avenir.

Aucune donnée probante n'indique que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine et/ou d'antiacides préviendrait la manifestation d'effets indésirables gastro-intestinaux ou permettrait de poursuivre le traitement par ibuprofène lorsque ces effets indésirables se manifestent.

### **Génito-urinaire**

On sait que certains AINS causent des symptômes urinaires persistants (douleurs à la vessie, dysurie, miction fréquente), une hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître n'importe quand pendant le traitement. Certains cas se sont aggravés avec la poursuite du traitement. Si des symptômes urinaires se manifestent, il faut cesser immédiatement le traitement avec la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP afin de favoriser le rétablissement, et ce, avant de faire des examens urologiques ou d'entreprendre des traitements.

### **Hématologique**

Comme tous les AINS, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire, mais cet effet est quantitativement inférieur à celui qu'on observe avec l'AAS. On a montré que l'ibuprofène prolongeait le temps de saignement (qui demeure cependant dans les limites de la normale) chez des sujets en bonne santé. Étant donné que la prolongation du temps de saignement peut être accentuée en cas d'anomalie hémostatique sous-jacente, on recommande que les personnes qui présentent des troubles de coagulation intrinsèque ou qui suivent un traitement anticoagulant évitent de prendre ibuprofène.

De nombreuses études ont montré que la prise concomitante d'un AINS et d'un anticoagulant augmente le risque d'hémorragie. La prise concomitante de ce médicament et de la warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Même si on surveille le RIN, il y a quand même un risque d'hémorragie ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

## Hépatique/biliaire/pancréatique

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. Les patients doivent consulter un médecin en présence de douleurs abdominales d'apparition soudaine ou de douleurs abdominales chroniques associées à une perte d'appétit, à un ictère et/ou à des démangeaisons d'apparition récente.

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 (p. ex., ictère), ou si des manifestations générales se produisent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.).

Pendant un traitement prolongé, les tests de la fonction hépatique doivent être effectués périodiquement. S'il est nécessaire de prescrire le médicament en présence d'une atteinte hépatique, une surveillance étroite doit être exercée.

On a examiné la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles de 1987 à 1991. On avait prescrit de l'ibuprofène à 311 716 patients. La fréquence de lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000. Il s'agissait de la fréquence la plus faible parmi les 8 AINS étudiés, et elle était de loin inférieure à celle observée chez les patients recevant du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour l'ensemble des utilisateurs d'AINS, les seuls facteurs ayant eu un effet indépendant sur la fréquence des lésions hépatiques aiguës étaient l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence de polyarthrite rhumatoïde. À la lumière de ces données, l'usage à court terme d'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude pour ce qui est du risque d'atteinte hépatique.

## 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.

Les patients atteints d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, de rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas prendre d'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients, même s'ils avaient reçu des AINS par le passé sans qu'aucun effet indésirable ne se soit manifesté (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Occasionnellement, on a observé avec certains AINS des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obscurcissement de la conscience). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent y être prédisposées. Chez ces patients, le médecin doit faire preuve de vigilance et surveiller toute manifestation de telles complications.

### Surveillance et tests de laboratoire

Pour la surveillance et les tests de laboratoire associés à l'emploi de l'ibuprofène, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Équilibre hydrique et électrolytique, Gastro-intestinal, Hématologique, Hépatique, Rénal](#) et [Populations particulières : Personnes âgées](#).

**Femmes enceintes** : Il est recommandé de surveiller de près le volume du liquide amniotique chez les femmes enceintes qui prennent la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP entre le milieu (à environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre, étant donné que l'ibuprofène pourraient entraîner une réduction du volume du liquide amniotique, voire même un oligoamnios (voir [7.1 Populations particulières](#)).

La SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP est CONTRE-INDIQUÉ au troisième trimestre de la grossesse.

### Neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, des acouphènes ou une dépression lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène. À l'apparition de tels effets indésirables, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

### Ophtalmologique

On a signalé des cas d'acouphènes, de vue trouble ou réduite, de scotome ou de changement dans la vision des couleurs. Cesser l'usage d'ibuprofène si le patient se plaint de tels symptômes. En cas de trouble visuel, quel qu'il soit, le patient doit consulter un ophtalmologiste.

## Considérations péri-opératoires

En règle générale, il faudra interrompre l'utilisation d'AINS avant une intervention chirurgicale afin de diminuer le risque de saignements postopératoires (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### Rénal

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et, parfois, syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients ayant des atteintes prérenales associées à une diminution du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, dans lesquelles les prostaglandines rénales exercent un rôle de soutien pour le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction dépendante de la dose de la formation de prostaglandines, et peut précipiter une décompensation rénale patente. Ce risque est plus élevé chez les sujets qui présentent une atteinte de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques ainsi que les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS s'accompagne habituellement d'un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont essentiellement éliminés par les reins; le médicament doit donc être employé avec une grande prudence chez les patients qui présentent une atteinte rénale. Les patients dont la fonction rénale est gravement atteinte ou en voie de détérioration (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont à risque. Chez les personnes présentant une insuffisance rénale moins marquée, les AINS peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale. Il faut alors envisager d'administrer des doses plus faibles d'ibuprofène et surveiller étroitement les patients.

La fonction rénale doit être surveillée périodiquement lors d'un traitement au long cours.

### Respiratoire

L'asthme provoqué par l'AAS constitue une indication peu fréquente mais très importante relativement à l'hypersensibilité à l'AAS et aux AINS. Ce type d'asthme se produit plus fréquemment chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux. Les patients atteints d'asthme ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas prendre d'ibuprofène ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients, même s'ils avaient reçu des AINS par le passé sans qu'aucun effet indésirable ne se soit manifesté (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## Sensibilité/résistance

Les patients sensibles à un AINS, peu importe lequel, peuvent aussi être sensibles aux autres AINS.

## Peau

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. Si l'un de ces symptômes se manifeste, cesser l'emploi et obtenir immédiatement des soins médicaux.

Dans de rares cas, de graves réactions cutanées, comme la dermatite exfoliatrice, 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. Ces réactions sont peu fréquentes, et on les note habituellement pendant la période de surveillance post-commercialisation chez des patients qui prennent des médicaments pouvant entraîner des réactions cutanées graves. Par conséquent, la causalité n'est PAS claire. Ces réactions peuvent mettre la vie du patient en danger, mais elles peuvent aussi être réversibles si la prise du médicament est arrêtée et si un traitement approprié est institué. On doit avertir les patients de cesser leur traitement par AINS si des éruptions cutanées se produisent et de consulter un médecin pour obtenir d'autres évaluations ainsi que des conseils sur les autres traitements qu'il faudrait abandonner. Ils doivent cesser l'emploi de l'AINS dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

**L'ibuprofène est CONTRE-INDIQUÉ au troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de la prolongation de la parturition (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).**

**L'ibuprofène doit être prescrit avec prudence aux femmes qui essaient de concevoir, qui sont à leur premier ou deuxième trimestre de la grossesse ou qui allaitent.**

En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'usage d'ibuprofène en fin de grossesse doit être évité. Comme avec les autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, on a observé une augmentation de l'incidence de la dystocie et du retard de la parturition chez le rat. Il n'est pas recommandé de prendre de l'ibuprofène pendant la grossesse.

**Oligoamnios/insuffisance rénale chez les nouveau-nés :**

*La prise d'AINS, y compris l'ibuprofène, à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse environ peut causer une insuffisance rénale chez le fœtus, pouvant entraîner un oligoamnios et, dans les cas plus graves, des problèmes respiratoires, musculosquelettiques et rénaux chez le nouveau-né.*

*Des études publiées et des rapports de post-commercialisation indiquent que l'emploi d'AINS par les femmes enceintes à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse environ est associé, chez le fœtus, à une insuffisance rénale entraînant un oligoamnios, et, dans certains cas, à des troubles rénaux, voire une insuffisance rénale, chez le nouveau-né. Il a été démontré que les AINS entraînaient une réduction significative de la production d'urine chez le fœtus antérieure à la réduction du volume du liquide amniotique. Par ailleurs, chez les nouveau-nés de mères ayant pris un AINS, un nombre limité de rapports de cas ont également signalé une insuffisance rénale sans oligoamnios, qui a été irréversible dans certains cas, même après l'arrêt du traitement.*

*Ces résultats défavorables ont été remarqués, en moyenne, quelques jours à quelques semaines après le traitement, et l'oligoamnios a rarement été signalé dès 48 heures après le début du traitement par l'AINS. L'oligoamnios est souvent, mais pas toujours, réversible avec l'arrêt du traitement. Les complications associées à l'oligoamnios prolongé incluent entre autres la contracture de membres et le retard dans la maturation pulmonaire. Dans certains cas de troubles rénaux chez le nouveau-né identifiés en post-commercialisation, des procédures invasives ont été nécessaires, notamment l'exsanguinotransfusion ou la dialyse.*

*Si, après un examen approfondi des traitements analgésiques de rechange, le traitement par un AINS s'avère nécessaire entre le milieu (à partir de la 20<sup>e</sup> semaine environ) et la fin du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de prendre la dose efficace la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible.*

*Si le traitement par l'ibuprofène se prolonge au-delà de 48 heures, il faut également envisager de surveiller la santé du fœtus par échographie, notamment pour mesurer le volume du liquide amniotique. Il est toutefois recommandé d'arrêter le traitement par AINS en présence d'oligoamnios, et d'assurer un suivi médical approprié.*

*Il faut aviser les femmes enceintes de ne pas prendre d'ibuprofène ni d'autres AINS à partir du troisième trimestre en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Si le traitement par l'ibuprofène est nécessaire chez une femme enceinte à partir du milieu (environ la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse) et jusqu'à la fin du deuxième trimestre, il faut l'avertir de la nécessité de la surveiller pour la survenue d'un oligoamnios, si le traitement se prolonge au-delà de 48 heures.*

*L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer de façon indésirable la grossesse et le développement embryo-fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.*

*Chez les animaux, il a été observé que l'administration des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse.*

### **7.1.2 Allaitement**

Femmes qui allaitent :

Lors des études de pharmacocinétique, on a constaté que la concentration d'ibuprofène dans le lait maternel après la prise orale de 400 mg du médicament n'atteignait pas le niveau de détection (1 mcg/mL). La quantité d'ibuprofène à laquelle le nourrisson risque d'être exposé est jugée négligeable. Toutefois, en l'absence d'une preuve de l'innocuité absolue de l'ibuprofène ingéré dans de telles circonstances, il convient de recommander aux mères qui allaitent de consulter un médecin avant de prendre ibuprofène.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Bien qu'ibuprofène soit destiné spécifiquement aux enfants, il convient d'être particulièrement prudent si on l'administre à des patients âgés qui, souvent, prennent d'autres médicaments ou présentent des pathologies susceptibles d'augmenter le risque de complications associées à l'ibuprofène. Les patients âgés semblent plus prédisposés aux réactions morbides du SNC. On a observé des troubles cognitifs (tendance à l'oubli, difficulté à se concentrer, sentiment d'isolement) chez ces patients.

Les patients de plus de 65 ans affaiblis ou en mauvaise santé sont le plus susceptibles de souffrir de divers effets indésirables causés par les AINS : la fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. En outre, ces patients tolèrent moins bien les ulcères et les saignements. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si le patient : a 60 ans ou plus; a des antécédents d'ulcères ou de saignements gastriques; prend des anticoagulants ou des stéroïdes; prend d'autres médicaments contenant un AINS, comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance; ou consomme 3 boissons alcoolisées ou plus par jour pendant qu'il prend ce produit. La plupart des manifestations gastro-intestinales mortelles ont été signalées dans cette population. Les patients âgés sont également exposés au risque d'ulcères et de saignements œsophagiens inférieurs.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les données obtenues avec l'utilisation de l'ibuprofène sur ordonnance ont permis de

répertorier les effets indésirables énumérés dans cette section. Remarque : dans les pages qui suivent, les effets pour lesquels le lien de causalité est inconnu représentent les cas où le lien de cause à effet n'a pas pu être établi; toutefois, dans ces épisodes rares, on ne peut pas non plus exclure la possibilité d'un tel lien avec l'ibuprofène. Les effets indésirables le plus fréquemment observés d'un traitement par l'ibuprofène concernent l'appareil gastro-intestinal.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

### 8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants

Les études sur l'innocuité sur l'utilisation de l'ibuprofène en suspension chez les enfants comptent parmi les essais cliniques prospectifs les plus vastes jamais réalisés. Les études « *Children's Analgesic Medicine Project (CAMP)* » et « *Boston Fever Study* » ont porté sur des enfants de divers groupes d'âge, ce qui permet d'en généraliser les résultats. Ces études à grande échelle portaient sur l'examen du risque potentiel chez les enfants de plusieurs effets rares pouvant être liés à l'action pharmacologique des AINS : saignements gastro-intestinaux, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie. Le *Children's Analgesic Medicine Project (CAMP)* était une étude prospective multicentrique, ouverte à tous les participants, visant à comparer l'innocuité d'une suspension d'ibuprofène à celle d'une suspension d'acétaminophène chez des enfants souffrant de fièvre et/ou de douleur. Au total, 424 pédiatres ont recruté 41 810 enfants (âgés de 1 mois à 18 ans) dans 69 cliniques américaines. Les données sur l'innocuité, qui comprenaient des informations liées à l'utilisation des médicaments et les effets indésirables, étaient résumées selon leur gravité et analysées par groupe d'âge (moins de 2 ans et 2 ans et plus). Parmi les 30 238 enfants ayant pris au moins une dose d'ibuprofène ou d'acétaminophène, 14 281 étaient jeunes (< 2 ans) et 15 863, plus âgés (2 à < 12 ans).

Dans les deux groupes d'âge, la fréquence des EI spécifiques, y compris les douleurs abdominales, l'insomnie et l'hyperkinésie, était rare et généralement de 1 % (quel que soit le groupe de traitement). Chez les enfants plus âgés, les seuls EI dont la fréquence était supérieure à 1 % dans chacun des groupes étaient la rhinite, la pharyngite et l'otite moyenne. Les EI étaient généralement légers ou modérés pour les deux traitements dans les deux groupes d'âge. Il n'y a pas eu d'EI graves, notamment d'anaphylaxie, de syndrome de Reye, d'insuffisance rénale, de saignement digestif, de perforation gastro-intestinale ou de fasciite nécrosante. Dans l'ensemble, l'ibuprofène a présenté un profil d'EI similaire à celui de l'acétaminophène chez les enfants jeunes et plus âgés.

La *Boston Fever Study* était une vaste étude à répartition aléatoire et à double insu qui a évalué le risque des effets indésirables rares mais graves à la suite de l'utilisation d'une suspension d'ibuprofène chez des enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans. L'étude a évalué un total de 83 915 enfants inscrits par 1 735 pédiatres, médecins de famille et omnipraticiens aux États-Unis. Les enfants ont été répartis au hasard pour recevoir une suspension d'ibuprofène à raison de 5 mg/kg (n = 27 948), une suspension d'ibuprofène à raison de 10 mg/kg (n = 27 837) ou une suspension d'acétaminophène à raison de 12 mg/kg (n = 28 130). Les médicaments ont été administrés toutes les 4 à 6 heures, au besoin, jusqu'à concurrence de cinq doses par jour. L'étude s'est concentrée sur les hospitalisations pour saignement gastro-intestinale aigu, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie, ainsi que sur la surveillance de l'apparition du syndrome de Reye. Dans l'ensemble de la population pédiatrique, les auteurs n'ont pas constaté de différence significative entre les enfants traités par l'ibuprofène et ceux traités par l'acétaminophène en ce qui concerne le risque observé de saignement gastro-intestinal, d'insuffisance rénale aiguë ou d'anaphylaxie. Aucun cas de syndrome de Reye n'a été observé chez les enfants fébriles.

Les résultats en matière d'innocuité de l'étude *Boston Fever Study* concordent avec ceux de l'étude Children's Analgesic Medicine Project : l'ibuprofène est bien toléré chez les enfants à des doses de 20 à 30 mg/kg/jour et plus. Au cours de ces essais, aucun symptôme ou syndrome n'est apparu qui n'était pas prévisible en raison de la pharmacologie du médicament ou qui ne pouvait être anticipé sur la base de l'utilisation importante de l'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique chez l'adulte.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Appareil digestif : l'augmentation généralement modeste de l'activité des transaminases sériques qu'on observe est habituellement sans conséquence clinique. Toutefois, une hépatite toxique grave potentiellement fatale est possible.

Fonction rénale : on a noté une diminution du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire chez des patients ayant une légère insuffisance rénale qui avaient pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant 1 semaine. On a aussi signalé une nécrose papillaire rénale. Un certain nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités avec des doses prescrites de 1200 mg /jour.

Remarque : les réactions énumérées ci-dessous sous la rubrique « Relation de cause à effet inconnue » se sont produites sans qu'aucune relation de cause à effet ne puisse être prouvée. Cependant, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène ne peut être exclue.

## Gastro-intestinal

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ibuprofène administré sur ordonnance concernent l'appareil digestif.

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

Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, malaise abdominal, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude gastro-intestinale (ballonnements ou flatulence)

Fréquence inférieure à 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie digestive, méléna, hépatite, ictère, tests de fonction hépatique anormaux (AST, bilirubine et phosphatase alcaline sériques), pancréatite, inconfort au niveau de la bouche (sensation de brûlure, irritation)

## Système immunitaire

Fréquence inférieure à 1 % : anaphylaxie (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux

## Système nerveux central

Fréquence de 3 à 9 % : étourdissements

Fréquence de 1 à 3 % : céphalées, nervosité

Fréquence inférieure à 1 % : dépression, insomnie

Relation de cause à effet inconnue : paresthésies, hallucinations, rêves anormaux

Des cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite, accompagnée dans un cas d'éosinophilie du liquide céphalorachidien, ont été signalés chez des patients qui avaient pris de l'ibuprofène de façon intermittente et ne présentaient pas de maladie des tissus conjonctifs; hyperactivité psychomotrice

## Peau

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

Fréquence de 1 à 3 % : prurit

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

Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée

## Cardiovasculaire

Fréquence inférieure à 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez des patients dont la

fonction cardiaque était très affaiblie, élévation de la tension artérielle (hypertension), œdème de Quincke, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral

Relation de cause à effet inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale palpitations), hémorragies (autres que digestives), syndrome de Kounis.

### **Organes des sens**

Fréquence de 1 à 3 % : acouphènes

Fréquence inférieure à 1 % : amblyopie (vision embrouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changement dans la vision des couleurs). Tout patient qui se plaint de problèmes oculaires alors qu'il prend de l'ibuprofène doit subir un examen ophtalmologique.

Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique

### **Hématologique**

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

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

### **Rénal**

Relation de cause à effet inconnue : réduction de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie, néphrite, syndrome néphrotique, insuffisance rénale.

Comme d'autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère ayant pris 1200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. On a aussi signalé une nécrose papillaire rénale. Divers facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Hépatique**

Fréquence inférieure à 1 % : hépatite, ictère, tests de fonction hépatique anormaux (hausse de l'AST, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline sériques), syndrome de disparition des voies biliaires

### **Endocrinien**

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique

Un retard de règles allant jusqu'à 2 semaines et une ménométrorragie se sont manifestés chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg, 3 f.p.j., pendant 3 jours avant les règles.

## **Métabolisme**

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

En règle générale, la rétention liquidienne répond rapidement à l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **Généralités**

Fréquence inférieure à 1 % : hypothermie

## **Respiratoire**

Fréquence inférieure à 1 % : asthme, bronchospasme

### **Médicament administré sans ordonnance : articles scientifiques (1992 à 1999) (doses ≤ 1200 mg/jour)**

Un chercheur a effectué une analyse approfondie des données publiées concernant l'innocuité relative de doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène. Sur un total de 96 études à l'insu et à répartition aléatoire, 10 essais d'une durée de 7 jours ou moins portaient sur une comparaison directe de l'innocuité des deux médicaments. Dans trois de ces essais, la fréquence des effets indésirables était plus élevée avec l'acétaminophène. Dans six essais, aucun effet indésirable n'a été signalé, et un essai a révélé une fréquence plus élevée avec l'ibuprofène. Dans ce sous-ensemble de 10 études, on a constaté que les effets indésirables gastro-intestinaux étaient le type de réaction le plus fréquemment rapporté, surtout sous forme de dyspepsie, de nausées ou de vomissements. Aucun effet gastro-intestinal n'ayant semblé nécessiter de suivi, l'auteur a présumé qu'aucun de ces effets n'était grave.

On a conclu que « Bien que les données susmentionnées soient très ponctuelles et proviennent d'une variété de types d'essais et de populations, elles présentent néanmoins l'intérêt d'indiquer une fréquence relativement faible de réactions indésirables graves, suivant la prise de l'un ou l'autre des deux médicaments conformément à leurs posologies respectives indiquées en vente libre ».

Un essai à double insu et contrôlé par placebo (N = 1246) a permis de comparer de manière prospective la tolérance gastro-intestinale à un placebo et à l'ibuprofène, administré à raison de 1200 mg/jour pendant 10 jours de suite (dose et durée maximales indiquées pour l'ibuprofène en vente libre). Les participants à l'essai étaient des sujets en bonne santé représentatifs de la population des utilisateurs d'analgésiques en vente libre. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient semblables dans les groupes placebo et ibuprofène (67 sur 413, soit 16 % avec le placebo, c. 161 sur 833, et 19 % avec l'ibuprofène). Il n'existait aucune différence entre les deux groupes dans la proportion des abandons pour troubles digestifs. Les effets indésirables gastro-intestinaux signalés par au moins 1 % des sujets étaient : dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, flatulence et constipation. Dix-sept sujets (1,4 %) ont présenté des tests positifs de sang occulte, et la fréquence de cette manifestation était comparable dans les deux groupes. Utilisé conformément aux directives pour traiter la douleur

épisodique, l'ibuprofène pris à la dose maximale indiquée en vente libre (1200 mg/jour durant 10 jours) est bien toléré.

Dans deux analyses d'essais multiples, une méta-analyse et une synthèse de publications, on a observé que des doses uniques d'ibuprofène étaient associées à une faible fréquence de réactions gastro-intestinales au médicament, comparable à celles de l'acétaminophène et du placebo. Des rapports tirés de systèmes de pharmacovigilance au Royaume-Uni, en France et aux États-Unis, où les doses sans ordonnance d'ibuprofène vont jusqu'à 1200 mg par jour, confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament. Récemment, un essai avec répartition aléatoire effectué à grande échelle, qui a comparé des doses en vente libre d'acide acétylsalicylique (AAS), d'acétaminophène et d'ibuprofène chez 8 677 adultes, a révélé que le taux d'effets indésirables importants était de 18,7 % pour l'AAS, de 13,7 % pour l'ibuprofène et de 14,5 % pour l'acétaminophène.

La différence entre l'ibuprofène et l'acétaminophène n'était pas statistiquement significative. La fréquence de l'ensemble des effets gastro-intestinaux (incluant la dyspepsie) ainsi que des douleurs abdominales était moins élevée avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'AAS (7,1 % et 6,8 %) ( $p < 0,035$  pour tous). On a donc conclu que « le taux global de tolérance de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle était équivalent à celui du paracétamol (acétaminophène) et meilleur que celui de l'AAS ».

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation avec de l'acétaminophène peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.
- L'utilisation avec de l'AAS ou avec d'autres AINS pourrait produire des effets indésirables additifs (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- L'utilisation avec des anticoagulants peut accroître le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex., ulcères et saignements).
- Lorsqu'on utilise le produit avec des antihypertenseurs, les bienfaits et les risques doivent être soupesés dans chaque cas.
- L'utilisation avec de la digoxine peut accroître la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité liée à cet agent.
- L'utilisation avec des diurétiques peut réduire leur effet.
- L'utilisation avec des hypoglycémifiants (agents oraux et insuline) peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- L'utilisation avec du lithium peut accroître la concentration plasmatique de lithium, diminuer sa clairance rénale et accroître le risque de toxicité liée à cet agent.

- L'utilisation avec du méthotrexate peut accroître le risque de toxicité liée à cet agent.

Voir les renseignements détaillés à la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il n'est pas recommandé d'administrer l'ibuprofène en même temps que d'autres AINS, quels qu'ils soient, y compris l'AAS.

L'ibuprofène peut donner lieu à des interactions documentées ou possibles avec l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et d'autres médicaments se liant aux protéines.

À titre de précaution, il convient que les patients consultent un médecin pour s'assurer de la compatibilité de l'ibuprofène avec les autres médicaments qui leur ont été prescrits.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous proviennent de rapports de cas d'interaction ou d'études sur les interactions, et les interactions possibles, en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction éventuelle (c.-à-d., médicaments identifiés comme contre-indiqués).

### Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante de l'acétaminophène et de l'ibuprofène n'est pas conseillée, puisqu'elle pourrait accroître le risque d'effets indésirables rénaux.

### Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation simultanée de l'ibuprofène et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée, vu le manque de données démontrant des avantages synergiques et le risque d'effets indésirables cumulatifs. Les études chez l'animal révèlent que l'administration d'AAS avec des AINS, dont l'ibuprofène, produit une diminution évidente de l'action anti-inflammatoire et une baisse des concentrations de l'autre AINS. Les études de biodisponibilité après l'administration d'une dose unique à des volontaires en bonne santé n'ont révélé aucun effet de l'AAS sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude de corrélation clinique n'a été menée.

Aucune diminution cliniquement significative de la cardioprotection n'a été observée lors de l'administration de 400 mg d'ibuprofène, 3 f.p.j. à des patients prenant une faible dose d'AAS (81 mg). Il faut toutefois garder à l'esprit que l'association de plusieurs AINS est associée à des effets indésirables additifs.

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

L'ibuprofène peut nuire aux effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose (81 à 325 mg par jour). L'emploi quotidien prolongé de l'ibuprofène peut rendre l'AAS moins efficace pour la cardioprotection et la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Afin de réduire au minimum le risque d'interactions, les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène et une faible dose d'AAS à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant la faible dose quotidienne d'AAS. Il n'est pas recommandé de prendre de l'AAS à libération retardée (p. ex., comprimés entérosolubles) lorsqu'on prend régulièrement de l'ibuprofène. Les professionnels de la santé doivent renseigner les consommateurs et les patients sur l'utilisation concomitante adéquate de l'ibuprofène et de l'AAS.

### **Antiacides**

Une étude de biodisponibilité n'a révélé aucune modification de l'absorption de l'ibuprofène lorsqu'il est administré conjointement avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

### **Antihypertenseurs**

Les associations d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de diurétiques et d'AINS peuvent augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Il faut suivre de près la tension artérielle et la fonction rénale dans de tels cas, car des élévations importantes de la tension artérielle peuvent survenir.

Les prostaglandines jouent un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut perturber l'équilibre circulatoire. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients traités par un antihypertenseur. Deux méta-analyses ont permis de constater cet effet de classe des AINS et l'ont confirmé pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'avait pas notablement modifié la tension artérielle dans ces méta-analyses. De même, une étude de Davies et ses collaborateurs a montré que l'ibuprofène, administré à raison de 1600 mg/jour pendant 14 jours, n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants adrénergiques. Houston et ses collaborateurs ont constaté qu'un traitement de trois semaines par l'ibuprofène n'a exercé aucune action sur l'effet antihypertenseur du vérapamil; toutefois, on ignore si la même absence d'interaction s'applique à d'autres types de bloqueurs calciques.

En cas de réduction de la pression de perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II sont d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale. L'association d'un AINS et d'un IECA pourrait, en théorie, affaiblir la fonction rénale. Une étude a révélé une diminution cliniquement notable de la fonction rénale chez 4 patients sur 17 traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril qui avaient reçu 2400 mg d'ibuprofène par jour pendant un mois. Par contre, Minuz n'a observé aucune influence sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ni sur les taux plasmatiques de rénine ou d'aldostérone, après avoir administré

l'ibuprofène à raison de 1200 mg/jour pendant deux jours.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est pas parfaitement élucidée. Avant d'associer ces médicaments, il faut évaluer les avantages escomptés et les risques. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement au long cours, il serait prudent de vérifier périodiquement la tension artérielle. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi de la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement analgésique à court terme.

### **Anticoagulants coumariniques**

De nombreuses études ont révélé que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables digestifs tels que l'ulcération et les saignements. Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS modifient la fonction plaquettaire, il faut effectuer un suivi attentif du patient qui reçoit de l'ibuprofène en même temps que de la warfarine pour s'assurer qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'anticoagulant. Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont décelé aucune influence importante de l'ibuprofène sur le temps de prothrombine ni sur d'autres facteurs de coagulation, lorsque le médicament est administré à des patients qui suivent un traitement par des anticoagulants coumariniques. Toutefois, le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il recommande l'ibuprofène à des patients traités par des anticoagulants.

### **Digoxine**

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

### **Diurétiques**

Des études cliniques et des observations de cas ont révélé que l'ibuprofène peut réduire la natriurie provoquée par le furosémide et les thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant un traitement d'association avec l'ibuprofène, le patient doit être sous surveillance étroite afin que l'on puisse déceler tout signe d'insuffisance rénale et vérifier l'efficacité du diurétique.

### **Glucocorticoïdes**

Certaines études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux tels que les ulcères et les saignements. On observe ce fait tout particulièrement chez les personnes de plus de 65 ans.

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

Au cours d'études menées auprès de volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a eu aucun effet notable sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

## Hypoglycémiant

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

## Lithium

Dans le cadre d'une étude auprès de 11 sujets normaux, l'ibuprofène a augmenté la concentration plasmatique de lithium et a réduit sa clairance rénale. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et sa clairance rénale a diminué de 19 % durant le traitement d'association par les deux médicaments. L'effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi, il faut effectuer une surveillance étroite des patients chez qui l'ibuprofène et le lithium sont administrés en association, afin de déceler tout signe de toxicité du lithium.

## Méthotrexate

On a rapporté que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des coupes de reins, chez le lapin. Cela pourrait indiquer que l'ibuprofène augmenterait la toxicité du méthotrexate. La prudence est donc de mise lorsque l'ibuprofène est administré en même temps que le méthotrexate.

## Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Des études font état d'un risque accru d'hémorragie et d'ulcères gastro-intestinaux lorsque l'ibuprofène et d'autres AINS sont pris en association avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par rapport à la prise isolée de l'une ou l'autre de ces classes de médicaments (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal](#)).

## Autres médicaments

Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments se fixant aux protéines sont rares. Cependant, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'ibuprofène et d'autres médicaments présentant également une affinité élevée pour les sites de fixation protéiques. Aucune interaction n'a été décelée lorsque l'ibuprofène a été administré en conjonction avec le probénécide, la thyroxine, des antibiotiques, la cyclosporine, la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été démontrée.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été démontrée.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été démontrée.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le mécanisme de base des actions pharmacologiques de l'ibuprofène, à l'instar des autres AINS, n'est pas totalement élucidé. On suppose qu'il fait intervenir l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Comme tous les autres AINS, l'ibuprofène possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Des données solides étayent la notion que l'ibuprofène (comme les autres AINS) exerce son action en diminuant la biosynthèse des prostaglandines.

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras d'origine naturelle, largement distribuées dans les tissus. On considère qu'elles représentent un facteur commun à la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit que les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs produisant de la douleur et de l'inflammation, comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. L'enzyme qui catalyse la biosynthèse des prostaglandines est la « prostaglandine endoperoxyde synthase », plus connue sous le nom de cyclo-oxygénase (COX). Il existe des preuves substantielles voulant que le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS consiste en l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. On a également observé d'autres effets pharmacologiques tels que la stabilisation des lysosomes et de la membrane cellulaire. Cependant, le lien entre ces effets et les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène n'est pas clairement démontré.

Une étude récente a confirmé que 400 mg d'ibuprofène procuraient un soulagement plus rapide que 1000 mg d'acétaminophène des épisodes de céphalée de tension (paramètres évalués : début perceptible du soulagement, soulagement significatif, pourcentage de soulagement complet et efficacité analgésique générale supérieure).

### 10.2 Pharmacodynamie

L'ibuprofène fait partie de la classe des AINS. À l'instar des autres membres de cette classe, il est doté, à dose élevée, de propriétés anti-inflammatoires. Aux doses unitaires faibles pour adultes (200 à 400 mg), conformément aux recommandations visant l'emploi du médicament en vente libre à des fins analgésiques et antipyrétiques, l'ibuprofène soulage la douleur d'intensité légère ou modérée, et abaisse la fièvre. Des études cliniques ont également confirmé les propriétés antalgiques et antipyrétiques de l'ibuprofène chez les enfants. Comme pour l'AAS, le prototype de cette classe thérapeutique, les propriétés analgésiques/antipyrétiques de l'ibuprofène se manifestent à des doses inférieures à celles

requis pour obtenir un effet anti-inflammatoire, lequel, semble-t-il, nécessite l'administration soutenue de doses élevées.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Ibuprofène

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

Les études menées chez le rat montrent que, même s'il se produit une absorption limitée de l'ibuprofène dans l'estomac, l'absorption est essentiellement intestinale. L'administration de doses uniques d'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C à des rats, à des lapins et à des chiens a permis de constater que les vitesses d'absorption sont élevées.

On a étudié la distribution de l'ibuprofène dans les tissus chez le rat après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C. Les études révèlent une large distribution dans les tissus, avec une accumulation de radioactivité dans la thyroïde, les glandes surrénales, les ovaires, les tissus adipeux et la peau. On a observé que l'ibuprofène traverse le placenta, atteignant des concentrations plasmatiques similaires chez les rates gravides et les fœtus.

L'étude de la liaison de l'ibuprofène aux protéines à la concentration plasmatique de 20 mcg/mL révèle des taux de liaison de 96 % chez le rat, de 99 % chez le chien, de 95 % chez le babouin et de 99 % chez l'humain.

On a décelé dans le plasma quatre métabolites de l'ibuprofène chez le lapin, trois chez le rat, aucun chez le chien et deux chez le babouin et l'humain, le foie apparaissant comme l'organe principal du métabolisme. Ces métabolites sont excrétés à différents degrés par la voie urinaire et par la voie fécale, soulignant la variabilité entre espèces des taux d'excrétion biliaire et rénale.

Le mode d'action de l'ibuprofène n'est pas totalement élucidé, mais on admet en général qu'il fait intervenir l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition empêche la sensibilisation des tissus par les prostaglandines aux autres médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la thermorégulation, ce qui rend compte de l'effet de l'ibuprofène et des autres AINS sur la douleur, l'inflammation et la fièvre.

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

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a été démontrée dans plusieurs modèles animaux : convulsions douloureuses chez la souris sous l'effet de la phénylbenzoquinone ou de l'acétylcholine, modèles de la patte enflammée de Randall-Selitto chez le rat, de la plaque chaude chez la souris et de l'arthrite induite chez le rat.

L'activité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée dans l'expérience de la fièvre induite par la levure chez le rat.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

L'ibuprofène par voie orale est bien absorbé et la concentration plasmatique atteint habituellement son maximum 1 à 2 heures après la prise du médicament. On estime qu'une dose orale d'ibuprofène est absorbée à 80 %. La prise concomitante d'aliments retarde la vitesse d'absorption de l'ibuprofène et réduit la concentration sérique maximum atteinte, mais modifie peu la biodisponibilité, c'est-à-dire l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

L'administration orale d'une dose unique de 200 mg à six hommes en bonne santé et à jeun a produit des concentrations plasmatiques maximales de 15,0 mcg/mL après 45 minutes. Dans une autre étude, l'administration à des adultes d'une dose unique orale de 400 mg a donné lieu à des concentrations sériques maximales de  $31,9 \pm 8,8$  mcg/mL, 30 minutes après l'ingestion; ces concentrations n'étaient plus que de 1 mcg/mL après 16 heures. Des valeurs comparables pour les concentrations sériques et les délais d'atteinte des concentrations maximales dans les deux premières heures suivant l'administration ont été confirmées par d'autres études portant sur l'administration de comprimés durs de 200 mg et de 400 mg. Une étude ayant porté sur des doses multiples de 200 mg d'ibuprofène en comprimés administrées trois fois par jour pendant deux semaines n'a mis en évidence aucune accumulation d'ibuprofène. Comme c'est le cas pour la plupart des préparations en suspension et en comprimés, l'ibuprofène (en suspension) est absorbé plus rapidement que les comprimés, avec atteinte du maximum de concentration dans l'heure.

#### Distribution

Les études cliniques montrent que la durée d'action clinique de l'ibuprofène peut atteindre 8 heures. L'ibuprofène, comme la plupart des médicaments de sa classe, se lie fortement aux protéines (> 99 % à 20 mcg/mL). D'après les données relatives à l'administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène varie en fonction de l'âge et de l'intensité de la fièvre. Chez l'enfant fiévreux de moins de 11 ans, le volume de distribution est voisin de 0,2 L/kg, alors qu'il se situe à 0,12 L/kg environ chez l'adulte. La signification clinique de cette observation reste toutefois inconnue. La distribution de l'ibuprofène est générale dans les tissus humains. Des études comparant les concentrations sériques et synoviales d'ibuprofène révèlent que ces concentrations se stabilisent en l'espace d'environ 3 à 5 heures après l'ingestion.

## Métabolisme

L'ibuprofène est rapidement métabolisé par oxydation et glucuroconjugaison, l'excrétion urinaire des métabolites inactifs étant habituellement totale dans les 24 heures. L'ibuprofène est largement métabolisé chez l'humain, récupéré à 84 % dans l'urine, surtout sous la forme de métabolites conjugués de types hydroxy et carboxy; 1 % seulement du médicament est excrété sous forme inchangée. Moins de 10 % de l'ibuprofène est éliminé sous forme inchangée dans l'urine. Ses deux principaux métabolites chez l'humain se sont montrés inactifs lors du test de l'érythème aux ultraviolets chez le cobaye et du test de convulsions à l'acétylcholine chez la souris à des doses de 10 mg/kg et de 15 mg/kg, respectivement.

## Élimination

L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'excrétion est pratiquement totale 24 heures après la dernière dose. Sa courbe d'élimination du plasma en fonction du temps est biphasique, avec une demi-vie de 2,0 heures environ. On ne note aucune différence dans les vitesses d'élimination terminale et les demi-vies entre les enfants et les adultes. Cependant, la clairance totale varie en fonction de l'âge ou de la fièvre. Cette observation suggère que la différence de clairance pourrait être due à une différence de volume de distribution de l'ibuprofène, comme il est décrit plus haut. On ignore quelle peut être l'importance clinique de cette différence dans la clairance, bien que la vaste expérience clinique accumulée relativement à l'utilisation de l'ibuprofène chez les enfants dans l'intervalle de dose pertinent (5 à 10 mg/kg) indique que la marge de sécurité est large.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : la pharmacocinétique de l'ibuprofène a été aussi étudiée chez l'humain. À la lumière des données actuelles, on ne peut pas conclure qu'il existe une variabilité en fonction de l'âge cliniquement notable de la cinétique de l'ibuprofène chez les enfants fébriles âgés de 3 mois à 12 ans, mais on a relevé certaines différences entre l'adulte et l'enfant dans les paramètres pharmacocinétiques comme le volume de distribution et la clairance. On a mené des études cliniques contrôlées pour comparer l'effet de doses de 5 et 10 mg/kg d'ibuprofène à celles de doses de 10 à 15 mg/kg d'acétaminophène chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans présentant une fièvre principalement due à une maladie virale. Ces études n'ont révélé que peu de différences entre les traitements en ce qui concerne la réduction de la fièvre au cours de la première heure et la réduction maximale de la fièvre qui s'est produite au bout de 2 à 4 heures. Cependant, il semble bien que la dose d'ibuprofène la plus forte (10 mg/kg) ait eu une durée d'action plus longue (de 6 à 8 heures) et qu'elle ait été plus efficace chez les enfants les plus fiévreux initialement (plus de 39,1 °C/102,5 °F). Toutefois, le nombre des patients n'était pas suffisant pour que l'on puisse tirer des conclusions fermes. Chez les enfants dont la fièvre initiale était de 39,1 °C (102,5 °F) ou moins, les deux doses d'ibuprofène et d'acétaminophène ont été d'une efficacité égale à leur effet maximum.
- **Personnes âgées** : les études n'ont révélé aucune altération notable de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les sujets âgés ni chez les enfants.

- **Insuffisance hépatique** : la pharmacocinétique de l'ibuprofène a aussi fait l'objet d'études chez des patients atteints d'une maladie hépatique due à l'alcoolisme, dont la fonction hépatique était jugée moyenne à mauvaise. Ces études ont montré que les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène étaient peu modifiés, malgré le fait que ce médicament soit principalement métabolisé par le foie.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

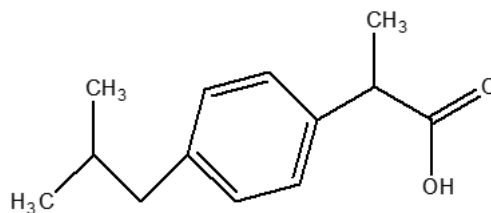
Nom propre : Ibuprofène

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 :  $C_{13}H_{18}O_2$ , 206,3 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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 :	<u>Solvants :</u> Méthanol et 0,1 N NaOH	Le spectre comprend une faible bande d'absorption du cycle phénylique à 255 à 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 $9 \times 10^3$ L/mol cm
Intervalle/point de fusion :	75 °C et 78 °C	

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

### 14.2 Résultats des études

#### Douleurs dentaires

Chez l'adulte, on utilise comme modèle standard du soulagement des douleurs légères à modérées l'effet d'un médicament sur la douleur après l'extraction d'une dent. Des doses de 200 et de 400 mg d'ibuprofène se sont montrées nettement supérieures au placebo pour soulager la douleur. Lorsqu'on l'a comparé aux analgésiques « standard » sans ordonnance, l'ibuprofène à 200 mg s'est avéré similaire à l'AAS à 650 mg.

#### Maux de gorge ou d'oreille (modèles pédiatriques)

Chez des enfants de 6 à 12 ans, on a constaté, en utilisant le modèle du mal de gorge, qu'une dose de 10 mg/kg d'ibuprofène soulageait efficacement la douleur postopératoire (amygdalectomie) et la douleur d'une pharyngite due à une infection des voies respiratoires supérieures.

Des études cliniques contrôlées ont été réalisées en comparant des doses de 5 et de 10 mg/kg

d'ibuprofène à une dose de 12,5 mg/kg d'acétaminophène chez des enfants de 5 à 12 ans présentant un mal de gorge jugé d'origine infectieuse ou une otalgie probablement due à une otite moyenne aiguë. Chacun des trois traitements actifs a soulagé notablement la douleur par rapport au placebo dans l'heure ou les 2 heures après la prise du médicament par voie orale, avec une durée d'action atteignant 6 heures. On n'a noté aucune différence statistiquement significative entre les trois médicaments actifs en ce qui concerne le degré de soulagement maximum de la douleur, malgré des tendances favorisant la dose de 10 mg/kg d'ibuprofène. La dose de 5 mg/kg d'ibuprofène a démontré une capacité de soulagement de la douleur aussi efficace qu'une dose de 12,5 mg/kg d'acétaminophène. Avec la dose de 10 mg/kg d'ibuprofène, le soulagement de la douleur était supérieur à celui obtenu avec la dose de 12,5 mg/kg d'acétaminophène 3 à 6 heures après la prise des médicaments. Pour les enfants, le schéma posologique élaboré pour l'ibuprofène repose sur une dose d'ibuprofène de 7,5 mg/kg de poids corporel environ.

### **Dysménorrhée**

Les AINS qui inhibent la synthèse des prostaglandines, tel que l'ibuprofène, conviennent particulièrement au traitement de la dysménorrhée primaire. On pense maintenant que les douleurs menstruelles résultent d'une activité utérine anormale due à une augmentation de la production et de la libération des prostaglandines d'origine endométriale durant la menstruation.

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

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

### **Douleurs de l'arthrose**

Plusieurs études cliniques contrôlées chez l'adulte ont fourni des données probantes confirmant l'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène administré à des doses quotidiennes de 1 200 mg ou moins pour soulager la douleur associée à l'arthrose. Collectivement, ces études appuient l'indication de soulagement temporaire des douleurs mineures de l'arthrite et, en conjonction avec les études de l'activité analgésique de doses unitaires, appuient l'indication plus large de soulagement temporaire des douleurs bénignes.

### **Céphalées**

L'ibuprofène donne également de bons résultats dans le traitement des céphalées. On a établi que l'efficacité de l'ibuprofène à 200 mg est significativement supérieure à celle du placebo et de l'AAS à 650 mg dans le traitement des céphalées par contraction musculaire. On n'a noté aucune différence dans la fréquence des effets secondaires entre les groupes de traitement. On

a obtenu des résultats similaires dans une étude portant sur des patients présentant de fréquentes céphalées en casque adressés à une clinique de la migraine.

### Lésions des tissus mous

Plusieurs études ont permis de confirmer l'efficacité des doses analgésiques d'ibuprofène dans le traitement des lésions des tissus mous telles que les douleurs musculaires et les blessures associées au sport.

### Fièvre

Des études portant sur l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement de la fièvre chez les adultes et les enfants démontrent que l'ibuprofène est un antipyrétique efficace, avec une durée d'action pouvant atteindre 8 heures pour une dose de 7,5 mg/kg. Une étude clinique contrôlée comparant une dose unique de 7,5 mg/kg d'ibuprofène à une dose de 12,5 mg/kg d'acétaminophène a démontré la supériorité de l'ibuprofène au cours d'une période de huit heures.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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 de SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP 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

Suspension orale d'ibuprofène (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 (% de CV)				
Paramètre	Suspension orale d'ibuprofène USP	MOTRIN <sup>®+</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>##</sup>	Intervalle de confiance de 90 % (%) <sup>##</sup>
ASC <sub>t</sub> (mcg·h/mL)	60,2 61,5 (21)	62,5 64,4 (25)	96,3	91,61 – 101,31
ASC <sub>i</sub> (mcg·h/mL)	62,9 64,1 (20)	65,3 67,1 (24)	96,2	91,79 – 100,91

Suspension orale d'ibuprofène (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 (% de CV)				
Paramètre	Suspension orale d'ibuprofène USP	MOTRIN <sup>®†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>##</sup>	Intervalle de confiance de 90 % (%) <sup>##</sup>
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	18,2 18,4 (14)	20,6 21,0 (21)	88,2	82,01 – 94,77
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	1,37 (61)	0,63 (59)		
T <sub>½</sub> <sup>#</sup> (h)	1,84 (19)	1,89 (20)		

# Moyenne arithmétique (% de CV).

## Selon l'estimation des plus petits carrés.

† MOTRIN<sup>MD</sup> est fabriqué par McNeil Consumer Healthcare, Guelph, Canada. Produit acheté au Canada.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Ibuprofène

Des études de toxicité ont été menées chez diverses espèces animales, dont la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le chien beagle.

#### Études de toxicité aiguë

Des études de la toxicité à doses uniques indiquent que l'administration d'ibuprofène à doses létales déprime le système nerveux central des rongeurs et que les fortes doses sont ulcérogènes chez les rongeurs et les non-rongeurs. L'ulcérogenèse peut se manifester que le produit soit administré par la voie orale ou par la voie parentérale, ce qui montre que le mécanisme pourrait avoir une composante générale et une composante topique.

Divers modèles ont servi à l'étude de la toxicité aiguë de l'ibuprofène chez les rongeurs.

Des doses uniques croissantes ont été administrées par intubation orale ou par injection intrapéritonéale ou sous-cutanée à des groupes de 10 souris ou rats albinos mâles. On a

observé les réactions visibles et noté la mortalité sur une période de 14 jours. Les DL<sub>50</sub> 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 1600 mg/kg par voie orale et de 1300 mg/kg par voie sous-cutanée chez le rat. Les signes aigus d'intoxication étaient la prostration chez la souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez le rat. La mort est survenue en 3 jours ou moins à la suite d'ulcères gastriques perforés chez la souris et d'ulcérations intestinales chez le rat, peu importe la voie d'administration.

Le tableau ci-dessous résume des déterminations similaires de DL<sub>50</sub> chez d'autres lignées de rats et de souris.

**Tableau 3 : Toxicité aiguë chez les rongeurs (DL<sub>50</sub>)**

Espèce	Voie d'administration	Intervalle de DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris albinos	Orale	800 à 1000
	Intrapéritonéale	320
Rat albinos	Orale	1600
	Sous-cutanée	1300
Rat Sprague Dawley		1050
Rat Long Evans		1000

Lors d'une comparaison de plusieurs AINS, dont l'ibuprofène, des rats mâles ont été sacrifiés et leur estomac retiré et examiné à la recherche d'ulcères, 3 ou 24 heures après une administration orale unique d'ibuprofène à diverses doses. Au moyen d'une technique d'évaluation normalisée, on a calculé un score moyen pour chaque groupe de dose et exprimé le potentiel ulcérogène comme la dose ulcérogène minimum. On a calculé que la dose ulcérogène minimum de l'ibuprofène administré par voie orale chez le rat était comprise entre 6 et 13 mg/kg.

Dans une autre étude, un autre groupe a étudié l'apparition de lésions gastro-intestinales chez le rat par comparaison de doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS après une administration orale ou intraveineuse. Toutes les expériences portaient sur des rats Long Evans, mâles et femelles. Les animaux ont été soumis à un jeûne de 8 heures avant l'administration du médicament. Ils ont été nourris normalement après le traitement et sacrifiés 17 heures plus tard. On a examiné les muqueuses gastriques et intestinales pour y déceler la présence d'ulcères. On a calculé la dose ulcérogène pour 50 % des animaux traités (DU<sub>50</sub>). La DU<sub>50</sub> était de 70 mg/kg dans le cas de l'administration orale et de 210 mg/kg dans le cas de l'administration intraveineuse. Pour la muqueuse intestinale, les valeurs de la DU<sub>50</sub> étaient de 88 mg/kg (administration orale) et de 172 mg/kg (administration intraveineuse). À toutes les doses testées, l'« indice de gravité » calculé des lésions gastriques était plus élevé dans le cas

de l'administration orale que dans celui de l'administration intraveineuse.

Le tableau ci-dessous résume les résultats d'études du potentiel ulcérogène de l'ibuprofène.

**Tableau 4 : Études du potentiel ulcérogène de doses uniques chez les rongeurs**

Espèce	Voie	DU <sub>50</sub> * (mg/kg)	DUM** (mg/kg)
Rat Long Evans	Orale	70	50
	i.v.	210	-
Rat Sprague Dawley	Orale	-	6 à 13

\* dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités

\*\* dose ulcérogène minimum

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

Diverses doses orales uniques d'ibuprofène ont été administrées à des chiens qui ont par la suite subi des examens hématologiques et des analyses biochimiques du sang et de l'urine, ainsi qu'une recherche de sang occulte dans les selles. On a également procédé à l'examen visuel des principaux organes des animaux sacrifiés. On n'a noté aucun effet nuisible de l'administration d'une dose de 20 ou 50 mg/kg. Par contre, une dose orale de 125 mg/kg ou plus s'accompagnait de vomissements, de diarrhée, d'albuminurie, de perte de sang dans les fèces et d'érosion de l'antré du pylore et du pylore.

On a également étudié l'activité ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène.

On a administré de l'ibuprofène à des rats par voie orale pendant un certain nombre de jours consécutifs. Les rats ont été sacrifiés à des fins d'examen. L'effet ulcérogène de l'ibuprofène administré par voie orale a été mesuré par diverses méthodes d'évaluation et exprimé en pourcentage des animaux chez lesquels des ulcères étaient apparus à une dose déterminée (DU<sub>50</sub>).

Dans l'une de ces études, on a comparé des doses de différents AINS administrées par voie orale à des rats Long Evans une fois par jour pendant 5 jours. On a alors examiné les muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle pour déceler les ulcérations. On a calculé la DU<sub>50</sub>, la DUM et le rapport de puissances des médicaments testés. La dose ulcérogène minimum de l'ibuprofène était de 25 mg/kg pour l'estomac et de 50 mg/kg pour l'intestin.

Le tableau ci-dessous résume les résultats d'études semblables réalisées sur le potentiel ulcérogène de doses multiples d'ibuprofène.

**Tableau 5 : Études de toxicité de doses orales multiples**

Espèce	Dose	Durée	Facteurs ulcérogènes
Rat albinos	400 mg/kg	30 heures	Ulcères dans 100 % des cas
Rat albinos		4 jours	DU <sub>50</sub> = 455 mg/kg/jour DU <sub>28</sub> = 240 mg/kg/jour
Rat Long Evans		5 jours	DUM = 25 à 50 mg/kg/jour
Rat Sprague Dawley	5,8 à 225 mg/kg	10 jours	Aucun
Rat albinos	7,5 mg/kg 180 mg/kg	26 semaines 26 semaines	Aucun Ulcères dans 20 % des cas
Chien	4 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg	30 jours 30 jours 30 jours	Aucun 100 % 100 %

D'une manière générale, aucun autre appareil n'était notablement affecté lors de ces études d'administration chronique. Dans une étude de 30 jours, des rats Wistar recevant 157 mg/kg/jour d'ibuprofène avaient des taux sériques de transaminases environ deux fois plus élevés que ceux du groupe témoin, non traité. Les doses d'ibuprofène plus faibles utilisées dans la même étude n'ont pas eu d'effet notable sur l'activité de ces enzymes.

Dans des études sur la toxicité chronique chez le chien, on n'a relevé aucun signe manifeste ou clinique de toxicité aux doses de 4, 8 ou 16 mg/kg/jour administrées pendant 30 jours. Toutefois, l'autopsie a révélé des ulcères ou des érosions gastriques chez tous les chiens ayant reçu 8 ou 16 mg/kg/jour d'ibuprofène. Aucune lésion n'a été observée chez les chiens ayant reçu une dose de 4 mg/kg/jour.

Lors d'une évaluation plus poussée de la toxicité chronique de l'ibuprofène chez le chien, on a étudié les effets de l'administration orale du médicament aux doses de 0, 2, 4 ou 26 mg/kg/jour pendant 26 semaines. On a effectué des analyses régulières de sang, d'urine et de selles. On a procédé à la fin de l'étude à l'examen histologique de certains organes et tissus. Au cours de la période de 26 semaines, on a noté des signes réversibles de troubles gastro-intestinaux, caractérisés par de fréquents vomissements, de la diarrhée, la perte occasionnelle de sang frais et une perte de poids chez les 2 femelles, mais non chez les mâles, recevant 16 mg/kg d'ibuprofène. On a constaté la présence irrégulière de sang occulte dans les selles. En revanche, l'analyse des urines, les tests fonctionnels hépatiques et les autres variables hématologiques et biochimiques du sang n'ont montré aucune perturbation notable. À l'examen visuel, les organes se sont révélés normaux, à l'exception de lésions ulcéreuses observées au niveau du tractus gastro-intestinal de tous les chiens ayant reçu 16 mg/kg/jour d'ibuprofène. Chez les

chiens ayant reçu 2 ou 4 mg/kg/jour, on n'a noté ni réaction indésirable, ni lésion gastro-intestinale.

**Cancérogénicité** : le potentiel cancérogène de l'ibuprofène a été évalué dans le cadre d'études au cours desquelles on a administré un minimum de 100 mg/kg/jour d'ibuprofène à des souris pendant 80 semaines, et 60 mg/kg/jour à des rats pendant 2 ans. La proportion d'animaux du groupe traité, présentant des tumeurs de tous les types, examinée n'était pas différente de celle constatée dans le groupe placebo. Les études confirment que, chez le rat et la souris, l'ibuprofène n'entraîne pas l'apparition de tumeurs du foie ni d'autres organes. De plus, malgré la durée prolongée du traitement, on n'a observé dans les deux espèces aucune autre lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : des études ont été menées chez le lapin et le rat afin d'évaluer la tératogénicité de l'ibuprofène. Les résultats des expériences montrent que l'ibuprofène n'est pas tératogène quand on l'administre à des doses toxiques à des lapins et qu'il n'a aucune activité embryotoxique ou tératogène chez les rates gestantes, même à doses ulcérogènes.

Les effets de l'ibuprofène sur des bandelettes circulaires de canal artériel de fœtus d'agneau indiquent que l'exposition à ce médicament peut entraîner une contraction de ce canal. Cette contraction peut être anticipée étant donné les propriétés bien connues d'inhibition des prostaglandines de l'ibuprofène.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. MOTRIN<sup>MD</sup> Enfants (Suspension orale d'ibuprofène, 100 mg/5 mL), MOTRIN<sup>MD</sup> Nourrissons (Suspension orale d'ibuprofène, 40 mg/10 mL), Comprimés à croquer MOTRIN<sup>MD</sup> Enfants/Enfants plus âgés (Comprimés d'ibuprofène, 50 mg et 100 mg) numéro de contrôle de la présentation 265393, Monographie de produit, Soins-santé grand public McNeil. (30 mars 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP

##### Suspension orale d'ibuprofène USP 100 mg/ 5 mL

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre la **SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes ayant une insuffisance cardiaque, une hypertension ou d'autres états pouvant causer une accumulation excessive de liquide dans les tissus.
- Il faut surveiller la prise d'ibuprofène par les patients prédisposés à une irritation du tube digestif, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si l'enfant : a des antécédents d'ulcères ou de saignements gastriques, prend des anticoagulants ou des stéroïdes, prend d'autres médicaments contenant un anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance.
- Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes prédisposées aux troubles rénaux, y compris les personnes âgées et les patients sous diurétiques.
- Arrêtez immédiatement d'administrer le médicament en cas de difficulté ou de douleur au moment d'uriner.

#### Pour quoi la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP est-elle utilisée?

Soulagement de la fièvre jusqu'à 8 heures durant

Soulagement efficace et temporaire de la fièvre, et soulagement temporaire de la douleur mineure due :

- au mal de gorge
- au mal d'oreille
- au rhume et à la grippe
- au mal de tête
- au mal de dents

- à la vaccination
- aux douleurs corporelles, aux courbatures et aux foulures

### **Comment la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP agit-elle?**

L'ibuprofène est un médicament de la classe des agents appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les AINS agissent dans l'organisme en inhibant la production de substances appelées prostaglandines, lesquelles contribuent à l'apparition de la douleur et de l'inflammation.

### **Quels sont les ingrédients dans la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP?**

Ingrédient médicamenteux : ibuprofène

Ingrédients non médicamenteux :

Saveur de gomme à bulles : une suspension orale rouge à saveur de gomme à bulles. Les ingrédients non médicamenteux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.

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

Saveur de punch aux fruits : une suspension orale rouge à saveur de punch aux fruits. Les ingrédients non médicamenteux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.

Saveur de raisins : une suspension orale pourpre à saveur de raisins. Les ingrédients non médicamenteux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.

Saveur de framboises : une suspension orale bleue à saveur de framboises. Les ingrédients non médicamenteux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&C bleu n° 1, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.

Saveur de punch tropical : une suspension orale rouge à saveur de punch tropical. Les ingrédients non médicamenteux comprennent les suivants; acide citrique, benzoate de sodium,

carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, eau purifiée, EDTA de disodium dihydraté, FD&C rouge n° 40, glycérine, polysorbate 80, saveur, solution de sorbitol et sucrose.

**La SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP est disponible sous la forme posologique suivante :**

Suspension orale à 100 mg/5 mL

**Ne prenez pas la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP si :**

- L'enfant :
  - prend de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), y compris des médicaments contenant de l'ibuprofène;
  - présente une allergie ou une hypersensibilité à l'ibuprofène, à d'autres AINS, à l'AAS, à d'autres salicylates, ou à l'un des ingrédients inactifs de ce produit (manifestations : gonflement du visage ou de la gorge, essoufflement, hypotension);
  - est déshydraté (perte significative de liquides) en raison de vomissements, d'une diarrhée ou d'un apport insuffisant en liquides;
- Votre enfant :
  - souffre d'un ulcère d'estomac évolutif ou récurrent ou de saignements gastro-intestinaux (sang dans l'urine ou les selles, ou selles noires);
  - souffre d'une maladie inflammatoire de l'intestin (p. ex., maladie de Crohn, colite);
  - souffre d'une maladie grave du foie ou des reins;
  - est atteint de lupus érythémateux disséminé;
  - présente un taux élevé de potassium dans le sang;
  - a des polypes nasaux (petites excroissances à l'intérieur du nez);
- a récemment subi ou doit bientôt subir une intervention chirurgicale au cœur.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé de l'enfant, notamment s'il :**

- souffre ou a déjà souffert
  - d'ulcères gastroduodénaux;
  - d'hypertension;
  - d'une maladie du cœur ou d'insuffisance cardiaque;
  - d'une maladie du foie ou des reins;
  - d'asthme;
  - des antécédents de maladie gastro-intestinale ou de troubles de la coagulation sanguine, ou s'il prend un anticoagulant;
  - de diabète;
- est

- souffre de douleurs à l'estomac
- traité par un médecin pour toute autre affection grave, ou s'il prend d'autres médicaments.

**Autres mises en garde à connaître :**

- L'utilisation continue à long terme peut augmenter le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.
- Consultez un médecin si :
  - l'état de l'enfant ne s'améliore pas dans les 24 heures suivant la prise du médicament;
  - la zone douloureuse devient rouge ou enflée;
  - l'enfant présente des troubles de la vue (vision trouble ou diminuée, changements dans la vision des couleurs).

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

- l'enfant présente des signes de saignement gastrique;
- la douleur s'aggrave ou dure plus de 5 jours;
- la fièvre s'aggrave ou dure plus de 3 jours;
- le mal de gorge est sévère, persiste plus de 2 jours, ou est accompagné de fièvre, d'un mal de tête, d'une éruption cutanée, de nausées ou de vomissements;
- de nouveaux symptômes ou des symptômes inhabituels apparaissent.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que l'enfant prend, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP :**

- anticoagulants coumariniques
- digoxine
- diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau)
- sels de lithium
- méthotrexate
- phénytoïne

**Comment prendre la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP :**

Bien agiter la suspension avant l'emploi. Se servir uniquement du gobelet doseur fourni ou d'une cuillère calibrée pour administrer le médicament. Ne pas utiliser d'autres dispositifs doseurs. Mesurer la dose à l'aide du gobelet doseur et s'assurer que l'enfant prend toute la dose. Dans de rares cas, l'enfant peut avoir des maux d'estomac. Administrer alors

SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP avec de la nourriture ou du lait. Si le problème persiste, consulter un médecin.

Ce produit ne comporte pas de mode d'emploi ni de mises en garde complètes pour un emploi chez les adultes. Il est destiné à être administré aux enfants.

#### **Dose habituelle :**

Pour administrer la dose qui convient, bien suivre le mode d'emploi. Se servir du tableau pour déterminer la dose appropriée. Si possible, établir la dose en fonction du poids, sinon de l'âge.

Poids		Âge	Dose unitaire orale
lb	kg	ans	mL
Moins de 24	Moins de 11	Moins de 2	Selon les directives du médecin
24 à 35	11 à 15,9	2 à 3	5
36 à 47	16 à 21,9	4 à 5	7,5
48 à 59	22 à 26,9	6 à 8	10
60 à 71	27 à 31,9	9 à 10	12,5
72 à 95	32 à 43,9	11	15

La dose unitaire peut être administrée toutes les 6 à 8 heures, au besoin. Ne pas dépasser 4 doses d'ibuprofène par jour, à moins d'avis contraire d'un médecin.

Administrer la plus faible dose efficace pendant la période la plus brève possible.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pas la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP. Si l'enfant ressent des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Si des symptômes inhabituels ou si l'une des réactions suivantes surviennent en cours du traitement, cessez d'utiliser ce médicament et consultez un médecin immédiatement :

- éruption cutanée, démangeaisons, étourdissements, troubles de la vue, bourdonnement ou bourdonnements de l'oreille, nausées, vomissements, douleurs soudaines au ventre, douleurs chroniques au ventre accompagnées d'une perte d'appétit et/ou d'un 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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Étourdissements		√	
<b>Peu fréquent</b>			
Vision trouble/réduite		√	
Changement dans la vision des couleurs		√	
Bourdonnement dans les oreilles		√	
Sang dans l'urine ou les selles		√	
Gonflement de la bouche, de la gorge ou des extrémités		√	
Difficulté à respirer		√	
Douleur thoracique		√	
Douleurs abdominales	√		
Éruption cutanée sévère		√	
Gain pondéral/rétention liquidienne	√		
Ecchymoses	√		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire empêchant votre enfant de vaquer à ses occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une

déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**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.

**Pour en savoir davantage au sujet de la SUSPENSION ORALE D'IBUPROFÈNE USP :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada : ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 12 septembre 2025