

**Monographie de produit**

**Incluant les renseignements pour le consommateur**

**MAR-IBUPROFEN XR**

Comprimés d'ibuprofène à libération prolongée BP, 600 mg

Analgésique/antipyrétique

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
2, chemin Gurdwara, Suite 112  
Ottawa, Ontario K2E 1A2

Date d'approbation :  
2025-09-26

Numéro de contrôle de la présentation : 288961

## Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE .....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
MICROBIOLOGIE.....	34
TOXICOLOGIE .....	34
RÉFÉRENCES .....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>45</b>

## MAR-IBUPROFEN XR

Comprimés d'ibuprofène à libération prolongée BP, 600 mg  
**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimés à libération prolongée / 600 mg	Aucun <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés MAR-IBUPROFEN XR (ibuprofène) sont indiqués pour la réduction de la fièvre et le traitement de la douleur durant plus de 6 heures, y compris pour les cas suivants :

- le soulagement des céphalées, y compris les céphalées de tension et les migraines d'intensité légère à modérée;
- le soulagement des douleurs et courbatures légères d'origine musculaire, osseuse et articulaire, des douleurs en général, des maux de dos, des entorses et des foulures;
- le soulagement de la douleur causée par l'inflammation associée à des troubles tels que :
  - l'arthrite,
  - le surmenage physique ou athlétique (p. ex., entorses et foulures);
- le soulagement des douleurs et courbatures causées par le rhume ou la grippe;
- le soulagement des maux de dents et de la douleur associée à l'extraction dentaire;
- le soulagement des crampes menstruelles (dysménorrhée).

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

**Enfants (< 18 ans) :** MAR-IBUPROFEN XR n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

### CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, antécédents d'ulcérations récurrentes ou maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à

l'un des composants de la préparation ou du contenant. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS.

- MAR-IBUPROFEN XR ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ni chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/l'œdème angioneurotique, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable.
- Insuffisance hépatique importante ou hépatopathie évolutive.
- Patients atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale de moindre gravité, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale; une surveillance étroite s'impose.
- L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.
- Les enfants qui souffrent de maladies rénales ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- Il ne faut pas prendre d'ibuprofène immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie avec de la fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Hyperkaliémie connue (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- Enfants et adolescents (voir [INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE](#)).
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisée durant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et de prolongation de l'accouchement.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique](#); et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs](#)).
- Utiliser avec prudence chez les patients qui sont sujets aux irritations du tractus gastrointestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques](#)).
- Le risque de toxicité rénale est le plus élevé chez les patients qui présentent une dysfonction rénale, de l'insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ou qui prennent des diurétiques, ainsi que chez les personnes âgées (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire](#)).
- Risque pendant la grossesse : il faut prescrire les produits d'ibuprofène avec prudence aux femmes qui en sont au premier ou au deuxième trimestre de leur grossesse ou qui allaitent. L'emploi d'AINS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard pourrait causer un oligoamnios de même qu'un dysfonctionnement rénal, y compris une insuffisance rénale (voir [Oligoamnios/insuffisance rénale néonatale, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent](#)).
- L'emploi d'ibuprofène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### Généralités

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

L'utilisation concomitante de MAR-IBUPROFEN XR et de tout autre AINS N'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#)).

### Carcinogénèse et mutagenèse

Sans objet.

### Système cardiovasculaire

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

Les données épidémiologiques et tirées des essais cliniques suggèrent que l'emploi d'ibuprofène, surtout à doses élevées (2400 mg ou plus par jour) et lors de traitements à long terme peut être associé à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (p. ex., infarctus du myocarde ou AVC). En général, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faible dose (p. ex., ≤1200 mg par jour) soit associé à un risque accru d'infarctus du myocarde.<sup>133,134</sup>

L'utilisation continue à long terme pourrait accroître le risque de crise cardiaque ou d'AVC.<sup>130</sup>

### **Dépendance/tolérance**

Sans objet.

### **Oreilles/nez/gorge**

Les patients atteints d'un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux ne doivent pas prendre MAR-IBUPROFEN XR (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Système endocrinien/métabolisme**

Sans objet.

### **Équilibre hydroélectrolytique**

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

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

### **Appareil digestif**

Des effets toxiques gastro-intestinaux importants, tels que des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois graves et quelquefois mortels, peuvent se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles bénins touchant le tractus gastro-intestinal supérieur, notamment la dyspepsie, sont courants et surviennent généralement au début du traitement. Le médecin doit surveiller le patient traité par des AINS afin de s'assurer qu'il ne présente pas d'ulcération ni de saignement, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs.

Lors d'essais cliniques menés auprès de sujets à qui ces agents ont été administrés, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez environ 2 à 4 %

des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà d'un an et pourrait augmenter. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de la fréquence de ces complications.

MAR-IBUPROFEN XR doit être administré sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

Il faut informer le patient des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et l'aviser de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspepsie tenace ou d'autres symptômes ou signes d'ulcération ou de saignements gastro-intestinaux. Étant donné qu'une ulcération ou des saignements gastro-intestinaux graves peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, le médecin doit effectuer un suivi du patient qui reçoit un traitement de longue durée en vérifiant périodiquement son hémoglobinémie et faire preuve de vigilance relativement aux signes et aux symptômes d'ulcération et de saignements. Le patient doit être informé de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou en cas de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement de prendre MAR-IBUPROFEN XR, instaurer un traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

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

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et/ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par MAR-IBUPROFEN XR advenant de tels effets.

### **Appareil génito-urinaire**

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, il faut interrompre immédiatement le traitement par MAR-IBUPROFEN XR pour favoriser le rétablissement. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

## **Hématologie**

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

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

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des augmentations à la limite de la normale dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique chez une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 15 %. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique ou de résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique survenant pendant le traitement, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. Des manifestations hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles manifestations soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les anomalies fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.).

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, la fonction hépatique doit être évaluée régulièrement. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une altération de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

La fréquence des lésions hépatiques aiguës a été évaluée chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991<sup>73</sup>. De ce nombre, 311 716 personnes avaient reçu de l'ibuprofène sur ordonnance. L'incidence des lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000, soit la plus faible parmi les huit AINS étudiés. De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une lésion hépatique aiguë. D'après ces données, l'utilisation de courte durée d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude en ce qui a trait à l'apparition d'une hépatopathie.

### **Système immunitaire**

Dans de rares cas, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints d'affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent prédisposés. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces patients.

### **Système nerveux**

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

### **Fonction visuelle**

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise d'ibuprofène ou d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, l'utilisation de ce produit doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être effectué. Des examens ophtalmiques doivent être effectués périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période.

### **Considérations périopératoires**

En général, la prise d'AINS doit être interrompue avant une intervention chirurgicale afin de réduire le risque de saignements postopératoires.

### **Facultés mentales**

Voir [\*MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux.\*](#)

### **Fonction rénale**

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres lésions rénales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une seconde forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections prérenales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, des cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la formation des prostaglandines proportionnelle à la dose et provoquer une décompensation patente de la fonction rénale. Cet effet risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dont la fonction rénale se détériore rapidement (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont à risque. Chez les patients présentant une insuffisance rénale de moindre gravité, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale.

Dans de tels cas, il faut considérer l'administration de doses plus faibles de MAR-IBUPROFEN XR et surveiller étroitement le patient.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée.

### **Respiratoire**

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux. Les patients qui souffrent d'asthme ou qui présentent d'autres manifestations allergiques ne doivent pas prendre d'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets, même s'ils avaient pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Sensibilité/résistance**

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

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Sans objet.

### **Peau et annexes cutanées**

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

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes** : L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryofœtal. Des données d'études épidémiologiques semblent indiquer que le risque de fausse couche et de malformation cardiaque est accru après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse.

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

En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'utilisation d'ibuprofène tard durant la grossesse devrait être proscrite (voir [Oligoamnios/insuffisance rénale néonatale, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent](#)).

**Il faut prescrire MAR-IBUPROFEN XR avec prudence chez les femmes qui essaient de concevoir, durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse ou si elles allaitent (voir [TOXICOLOGIE](#)).**

Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été associée à une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryofœtale. Par ailleurs, une incidence accrue de diverses malformations, y compris de malformations cardiovasculaires, a été signalée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse. Comme avec d'autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et de parturition tardive a été observée chez les rats.

**Femmes qui allaitent :** La forte liaison de l'ibuprofène aux protéines et le pH moins élevé du lait maternel par rapport à celui du plasma ont tendance à inhiber l'excrétion d'ibuprofène dans le lait maternel<sup>8</sup>. Dans le cadre d'une étude, la concentration d'ibuprofène 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 400 mg a été de 13 ng/mL<sup>18</sup>. Le coefficient lait-plasma de 1:126 signifie que le nourrisson est exposé à 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse le placenta humain, ni dans quelle proportion le cas échéant.

**Oligoamnios/insuffisance rénale néonatale :** L'emploi d'AINS, y compris de produits d'ibuprofène, à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard pourrait causer chez le fœtus un dysfonctionnement rénal entraînant un oligoamnios et, dans certains cas plus sévères, des problèmes respiratoires, musculosquelettiques et rénaux chez le nouveau-né (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Des études publiées et des rapports de pharmacovigilance indiquent que l'emploi d'AINS à partir d'environ la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse est associé à un dysfonctionnement rénal fœtal à l'origine d'un oligoamnios, et dans certains cas, d'une altération de la fonction rénale ou d'une insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS causent une importante réduction de la production d'urine par le fœtus avant de réduire le volume de liquide amniotique. Quelques rapports ont également décrit des cas de dysfonctionnement rénal néonatal sans oligoamnios associés à l'utilisation d'AINS par la mère, dont certains ont été irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

En moyenne, ces effets indésirables sont observés après des jours ou semaines de traitement, quoique de rares cas d'oligoamnios aient été signalés aussi peu que 48 heures après le début du traitement par un AINS. L'oligoamnios est souvent réversible après l'arrêt du traitement, mais ne l'est pas toujours. Les complications d'un oligoamnios prolongé sont, par exemple, des contractures des membres et un retard de la maturation pulmonaire. Dans certains cas de dysfonctionnement rénal néonatal signalés après la mise en marché, des interventions efficaces telles qu'une exsanguino-transfusion ou une dialyse ont été nécessaires.

Si, après une évaluation attentive des options de prise en charge de la douleur, un traitement par un AINS est requis à tout moment 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 limiter l'emploi à la plus faible dose efficace possible et pendant la plus courte période possible.

Envisager de surveiller le bien-être du fœtus par échographie, en vérifiant notamment le volume de liquide amniotique, si un produit d'ibuprofène est utilisé pendant plus de 48 heures. En cas d'oligoamnios, il est recommandé de cesser le traitement par un AINS et d'assurer ensuite un suivi médical approprié.

Informez les femmes enceintes de ne pas utiliser de produits d'ibuprofène ni d'autres AINS au troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel chez le fœtus (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une femme enceinte a besoin d'un produit Advil à tout moment entre le milieu (à partir de la 20<sup>e</sup> semaine environ) et la fin du deuxième trimestre de la grossesse, l'aviser qu'il faudra surveiller l'apparition d'un oligoamnios, si le traitement dure plus de 48 heures.

**Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de l'ibuprofène chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies en ce qui concerne les produits visés par la présente monographie. MAR-IBUPROFEN XR n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

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

Chez ces patients, on devrait envisager une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, la régler au besoin et assurer une surveillance étroite.

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

Pour la surveillance et les épreuves de laboratoire associées à l'utilisation de MAR-IBUPROFEN XR, voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique, Appareil digestif, Hématologie, Fonction hépatique, Fonction rénale et Populations particulières, Personnes âgées.](#)

Grossesse : Si des produits d'ibuprofène sont administrés entre le milieu (environ 20 semaines) et la fin du deuxième trimestre de grossesse, il est recommandé de surveiller étroitement le volume de liquide amniotique chez les femmes enceintes, car ces produits pourraient entraîner une réduction du volume de liquide amniotique et même un oligoamnios (voir [Populations particulières](#)). L'emploi des produits d'ibuprofène est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas*

être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

D'après les données groupées des études AK-09-07 et AK-10-13, un total de 47 manifestations indésirables de toutes causes ont été signalées chez 31 sujets (38,3 %) du groupe placebo et un total de 30 manifestations indésirables de toutes causes ont été signalées chez 19 sujets (11,7 %) du groupe ibuprofène à libération immédiate/prolongée à 600 mg. Des manifestations indésirables graves de toutes causes ont été rapportées chez seulement 2 sujets (2,5 %) du groupe placebo (nausées et céphalées) et 1 sujet (0,6 %) du groupe ibuprofène à libération immédiate/prolongée à 600 mg (sensation de brûlure sur la peau, prurit et douleur cutanée).

Les manifestations indésirables de toutes causes signalées le plus souvent ( $\geq 2$  % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) lors des deux études comparatives avec placebo portant sur l'efficacité sont regroupées par organe ou appareil dans le tableau ci-dessous. Les manifestations les plus fréquentes (survenues chez  $\geq 10$  % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) selon l'organe ou l'appareil touché ont été les troubles gastro-intestinaux et les troubles du système nerveux. La différence entre les groupes en ce qui concerne la fréquence globale des manifestations indésirables s'explique principalement par le plus grand nombre de manifestations indésirables dans la catégorie des troubles gastro-intestinaux et dans celle des troubles du système nerveux signalés dans le groupe placebo comparativement au groupe ibuprofène à libération immédiate/prolongée à 600 mg.

Manifestations indésirables (selon l'organe ou l'appareil et le terme privilégié)	Nombre de sujets (%)	
	Placebo N = 81	Ibuprofène à libération immédiate/prolongée à 600 mg N = 163
Tout effet indésirable	31 (38,3)	19 (11,7)
Troubles gastro-intestinaux	18 (22,2)	7 (4,3)
Nausées	16 (19,8)	7 (4,3)
Vomissements	11 (13,6)	3 (1,8)
Troubles du système nerveux	12 (14,8)	11 (6,7)
Étourdissements	2 (2,5)	2 (1,2)
Céphalées	10 (12,3)	7 (4,3)
Troubles vasculaires	2 (2,5)	0
Bouffées vasomotrices	2 (2,5)	0

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

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients traités par des doses prescrites ( $\geq 1200$  mg/jour).

**Note :** Les effets énumérés ci-après sous *Relation de cause à effet inconnue* sont ceux qui se sont produits dans des circonstances où il n'a pas été possible d'établir un lien causal. Toutefois, la possibilité d'un lien entre l'ibuprofène et ces cas d'effets rarement signalés ne peut être écartée.

## **Appareil digestif**

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

Fréquence de 3 à 9 % : nausées, douleur épigastrique, brûlements d'estomac.

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

Fréquence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, dysfonctionnement hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

## **Allergies**

Fréquence de moins de 1 % : anaphylaxie (voir [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 % : céphalée, nervosité.

Fréquence de moins de 1 % : dépression, insomnie.

Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Une méningite aseptique et une méningo-encéphalite, dont un cas accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été rapportées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène de façon intermittente et qui n'avaient pas de maladie du tissu conjonctif.

## **Peau**

Fréquence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapulaire).

Fréquence de 1 à 3 % : prurit.

Fréquence de moins de 1 % : éruption vésicobulleuse, urticaire, érythème polymorphe.

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

## **Système cardiovasculaire**

Fréquence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque aux limites de la normale, hypertension.

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

## **Sens**

Fréquence de 1 à 3 % : acouphène.

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

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

## **Hématologie**

Fréquence de moins de 1 % : leucopénie, baisses de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombopénie, granulopénie, épisode de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

## **Reins**

Relation de cause à effet inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Comme les autres AINS, l'ibuprofène bloque 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 qui ont pris 1200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été rapportés. Différents facteurs semblent augmenter le risque de néphrotoxicité (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **Foie**

Fréquence de moins de 1 % : hépatite, ictère, dysfonctionnement hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

## **Systeme endocrinien**

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Des retards menstruels allant jusqu'à deux semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes ayant pris 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

## **Métabolisme**

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

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

## **Produit en vente libre : données tirées de la littérature (publiées entre 1992 et 1999; doses ≤ 1200 mg/jour)**

Un chercheur a effectué une analyse très complète des données publiées concernant l'innocuité relative des doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène<sup>87</sup>. Sur un total de 96 essais à répartition aléatoire et à l'insu, 10 essais comparaient directement l'innocuité des deux médicaments

sur une période de 7 jours ou moins. Les manifestations indésirables étaient plus fréquentes avec l'acétaminophène dans trois de ces essais, elles étaient plus fréquentes avec l'ibuprofène dans un essai, et on n'a signalé aucune manifestation indésirable dans six essais. Dans ce sous-ensemble de 10 études, les manifestations indésirables gastro-intestinales, surtout la dyspepsie, les nausées et les vomissements, étaient plus fréquentes que tout autre type de manifestation indésirable. Il semble qu'aucun des événements gastro-intestinaux n'ait nécessité de suivi, ce qui a porté l'auteur à conclure qu'aucune manifestation gastro-intestinale grave n'avait été observée.

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

Une étude comparative avec placebo a été menée à double insu afin d'évaluer de manière prospective la tolérabilité gastro-intestinale de la dose et de la durée d'utilisation maximales indiquées pour l'ibuprofène en vente libre (1200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs) chez des sujets en santé (N = 1246) représentatifs d'une population d'utilisateurs d'analgésiques en vente libre<sup>88</sup>. La fréquence des manifestations indésirables gastro-intestinales était semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (placebo : 16 %, soit 67 sur 413; ibuprofène : 19 %, soit 161 sur 833). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion d'abandons du traitement en raison de manifestations indésirables gastro-intestinales. Les manifestations indésirables gastro-intestinales signalées par  $\geq 1$  % des sujets étaient la dyspepsie, la douleur abdominale, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs à un test de détection du sang occulte dans les selles; la fréquence était comparable entre les deux groupes. Lorsqu'il est utilisé selon les directives pour traiter la douleur épisodique, l'ibuprofène pris selon la dose maximale recommandée en vente libre de 1200 mg/jour pendant 10 jours est bien toléré.

Selon deux analyses à essais multiples<sup>89,90</sup>, une méta-analyse<sup>91</sup> et une revue de la littérature<sup>87</sup>, des doses uniques d'ibuprofène ont été associées à une faible fréquence de réactions gastro-intestinales, qui était comparable à celle de l'acétaminophène et d'un placebo. Des rapports provenant de systèmes de déclarations spontanées au Royaume-Uni<sup>95</sup>, en France et aux États-Unis<sup>96</sup>, où l'ibuprofène est vendu sans ordonnance (dose quotidienne allant jusqu'à 1200 mg), confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament. Une vaste étude à répartition aléatoire récemment achevée<sup>97</sup> comparant les doses indiquées en vente libre de l'acide acétylsalicylique, de l'acétaminophène et de l'ibuprofène auprès de 8677 adultes a révélé que les taux d'effets indésirables significatifs étaient les suivants : 18,7 % pour l'aspirine, 13,7 % pour l'ibuprofène et 14,5 % pour l'acétaminophène. On note que l'ibuprofène n'était pas statistiquement différent de l'acétaminophène. L'étude a révélé que, dans l'ensemble, les manifestations gastro-intestinales (y compris la dyspepsie) et la douleur abdominale étaient moins fréquentes avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'aspirine (7,1 % et 6,8 %) [toutes les valeurs  $p < 0,035$ ]. On a conclu que, dans l'ensemble, la tolérabilité de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle équivalait à celle du paracétamol et était supérieure à celle de l'AAS.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

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

### Aperçu

MAR-IBUPROFEN XR n'est pas recommandé pour une utilisation concomitante avec un autre AINS, y compris l'AAS. Les médicaments qui interagissent ou pourraient interagir avec MAR-IBUPROFEN XR comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux, l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques et le méthotrexate, le lithium et d'autres médicaments qui se fixent aux protéines.

### Interactions médicament-médicament

#### **Acétaminophène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec MAR-IBUPROFEN XR n'est pas conseillée en raison du risque accru d'effets indésirables rénaux.

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

L'utilisation concomitante de MAR-IBUPROFEN XR et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs. Des études sur des animaux ont montré que l'aspirine prise avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraînait une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse de la concentration sanguine du médicament autre que l'aspirine. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires normaux n'ont pas montré d'effet de l'aspirine sur la concentration sanguine d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée.

Aucune baisse d'importance clinique de l'effet cardioprotecteur n'a été observée chez des patients prenant de l'AAS à faible dose (81 mg) ayant reçu 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour<sup>113</sup>; néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que la prise concomitante de différents AINS est associée à des effets indésirables additifs.

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

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

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

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

### **Antihypertenseurs**

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

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux méta-analyses<sup>77,78</sup> ont fait état de cette relation pour la classe des AINS et pour certains AINS en particulier, mais ni l'une ni l'autre des méta-analyses n'a permis de conclure à un effet significatif de l'ibuprofène sur la pression artérielle. Dans le même ordre d'idée, une étude de Davies et ses collaborateurs<sup>79</sup> a démontré que la prise de 1600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Dans le cadre d'une étude menée par Houston et ses collaborateurs<sup>80</sup>, un traitement de trois semaines par l'ibuprofène n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction concerne aussi d'autres catégories de bloqueurs des canaux calciques.

En présence de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale<sup>81</sup>. En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Une diminution significative de la fonction rénale a été observée chez 4 patients parmi les 17 qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois<sup>82</sup>. Par contre, dans le cadre d'une étude de Minuz<sup>83</sup>, l'administration de 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant deux jours n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive de l'énalapril ni sur la rénine ou l'aldostérone plasmatiques.

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

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

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

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

On a démontré que l'ibuprofène augmentait la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et le réglage de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant avec de l'ibuprofène.

#### **Diurétiques**

Des études cliniques ainsi que des observations aléatoires ont révélé que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazidiques chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement concomitant par l'ibuprofène, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale et pour évaluer l'efficacité du diurétique.

#### **Glucocorticoïdes**

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

#### **Antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>**

Lors d'études menées auprès de sujets humains volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a pas eu d'effet important sur la concentration sérique d'ibuprofène.

#### **Agents hypoglycémiant**

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

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

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

### **Méthotrexate<sup>85</sup>**

Il a été rapporté que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des coupes rénales de lapins. Cela peut indiquer que l'ibuprofène est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence aux patients qui reçoivent du méthotrexate.

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

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

### **Autres médicaments**

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

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

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

On n'a pas établi si MAR-IBUPROFEN XR avait un quelconque effet sur les résultats des épreuves de laboratoire.

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

Aucun paramètre concernant le style de vie n'est suggéré quant à l'utilisation de MAR-IBUPROFEN XR.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

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

Au moment d'établir le schéma posologique de MAR-IBUPROFEN XR pour chaque patient, il faut tenir compte des aspects suivants relativement à l'innocuité :

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

### Posologie recommandée et réglage posologique

#### MAR-IBUPROFEN XR

**Adultes de plus de 18 ans** : Prendre 1 capsule toutes les 12 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 2 comprimés en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin. **Ne pas prendre plus de comprimés que prescrits ou plus de 1 comprimé à la fois.**

### Dose oubliée

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

### Administration

Voir [Posologie recommandée et réglage posologique](#).

## SURDOSAGE

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

La toxicité d'une surdose d'ibuprofène dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps qui s'est écoulé depuis l'ingestion. Les réponses individuelles peuvent varier, ce qui nécessite une évaluation distincte de chaque cas. Bien que peu courants, des cas de toxicité grave et des décès ont été rapportés en association avec un surdosage d'ibuprofène. Les symptômes de surdose d'ibuprofène les plus souvent signalés comprennent la douleur abdominale, les nausées, les vomissements, la léthargie et la somnolence. D'autres symptômes reliés au SNC incluent la céphalée, l'acouphène, la dépression du SNC et les convulsions. De rares cas d'acidose métabolique, de coma, d'insuffisance rénale aiguë et d'apnée (surtout chez les très jeunes enfants) peuvent survenir. Des cas de toxicité cardiovasculaire, y compris l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire ont aussi été signalés.

### Traitement du surdosage

En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par l'utilisation d'un émétique (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. Les vomissements seront plus efficaces s'ils sont provoqués moins de 30 minutes après l'ingestion. L'administration de charbon activé par voie orale moins de 2 heures après l'ingestion peut aider à réduire l'absorption de l'ibuprofène. Il existe des données indiquant qu'une administration répétée de charbon activé peut lier le médicament qui

s'est répandu dans la circulation.<sup>112</sup> Il peut aussi être utile de provoquer une diurèse. Une surdose aiguë nécessite principalement un traitement de soutien. La prise en charge de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut être nécessaire.

**Chez les enfants,** la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel peut aider à prévoir et à évaluer les risques de toxicité, bien que chaque cas doive faire l'objet d'une évaluation. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. Les enfants ayant pris de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités au moyen d'un émétique et placés en observation pendant au moins quatre heures. Pour ce qui est des enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, il faut immédiatement procéder à la vidange gastrique, tout en assurant une observation médicale pendant au moins quatre heures. Les enfants ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent être examinés par un médecin sur-le-champ, être surveillés étroitement et recevoir un traitement de soutien approprié. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements dans le cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

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

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

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

Un homme de 41 ans ayant plusieurs problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue date, a souffert d'une insuffisance rénale aiguë quasi mortelle après avoir ingéré une dose massive (36 g) d'ibuprofène<sup>1</sup>. Le recours à la dialyse a été nécessaire pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

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

Une équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives ont permis à un enfant de 21 mois de récupérer dans les cinq jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène<sup>2</sup>. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon activé. Il a souffert d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale aiguë et il a récupéré en moins de 72 heures<sup>3</sup>. Un enfant de six ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène<sup>4</sup>. Il a été traité par un lavage gastrique, du charbon et différentes mesures de soutien, et a récupéré en moins de 24 heures.

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

### **Mode d'action**

L'ibuprofène, comme tous les AINS, est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire<sup>1</sup>. Des données probantes appuient le point de vue selon lequel le principal mode

d'action de l'ibuprofène (et des autres AINS) est lié à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines<sup>2</sup>.

Les prostaglandines sont des dérivés d'acide gras naturellement présents et largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun de la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit également que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. La cyclo-oxygénase est l'enzyme qui déclenche l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines. Des données probantes indiquent que le principal mode d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines<sup>3</sup>. D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation du lysosome et de la membrane cytoplasmique ont été observés, mais le lien éventuel de ces effets avec l'action analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène n'est pas clairement établi.

Une étude récente a confirmé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène fournissait un soulagement plus rapide tel que mesuré par le début du soulagement perceptible de la douleur, l'obtention d'un soulagement important et le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement complet, et avait une efficacité analgésique globale supérieure, comparativement à 1000 mg d'acétaminophène, pour soulager les céphalées de tension épisodiques<sup>22</sup>.

### **Pharmacocinétique**

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

**Distribution :** Après l'administration orale, le volume de distribution est de 0,1 à 0,2 L/kg chez les adultes<sup>8</sup>. Chez les enfants fébriles, le volume de distribution de l'ibuprofène est de 0,18 et de 0,22 L/kg aux doses respectives de 5 mg/kg et de 10 mg/kg<sup>5</sup>.

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène se lie fortement au plasma humain entier et au site II de l'albumine purifiées. L'ibuprofène et ses métabolites ne s'accumulent pas de manière appréciable dans le plasma lors de l'administration de doses répétées<sup>4</sup>.

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel après l'ingestion d'un comprimé d'ibuprofène à 400 mg toutes les 6 heures, pour un total de cinq doses, a été inférieure au seuil de détection (c.-à-d. 1 µg/mL)<sup>17</sup>. Toutefois, une étude ultérieure ayant eu recours à une méthode plus sensible a montré que l'ibuprofène était rapidement excrété dans le lait maternel et que 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/mL. Le

coefficient lait-plasma, établi à 1:126, signifie que le nourrisson allaité est exposé à environ 0,0008 % de la dose maternelle<sup>18</sup>. On ignore si l'ibuprofène traverse le placenta humain.

**Métabolisme :** L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une importante conversion énantiomérique en ibuprofène S(+) chez l'humain, dans une proportion moyenne de 53 à 65 %<sup>9</sup>. L'énantiomère S(+) semble être l'énantiomère le plus actif de l'ibuprofène. Deux principaux métabolites, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été identifiés dans le plasma et dans l'urine<sup>10</sup>. Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été repérés dans l'urine en très petites concentrations<sup>11,12</sup>. L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 constitue l'agent catalytique le plus important dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de l'ibuprofène R(-) et S(+)<sup>13</sup>. Environ 80 % d'une dose est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués<sup>8</sup>. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes responsables de la biotransformation des médicaments chez les rats<sup>10</sup>.

**Élimination :** La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène chez les adultes est de 1,5-2,0 heures<sup>14</sup>. Chez les enfants fébriles, la demi-vie plasmatique de l'ibuprofène est de 1,65 et de 1,48 heure aux doses respectives de 5 mg/kg et de 10 mg/kg<sup>5</sup>. La molécule mère et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine; la bile et les matières fécales sont des voies d'élimination relativement peu importantes. La récupération totale dans l'urine en l'espace de 24 heures correspond à 70 à 90 % de la dose administrée<sup>8</sup>.

Il n'y a pas de données indiquant un changement de la biotransformation ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une étude visant à comparer les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez des sujets âgés (de 65 à 78 ans) et chez des jeunes adultes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre ces deux groupes d'âge<sup>15</sup>. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux populations en ce qui concerne les schémas d'élimination urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

On a également évalué les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez les enfants, et la biotransformation du médicament chez ces derniers a été comparable à celle que l'on observe chez les adultes. D'après les observations de Walson, la concentration plasmatique maximale d'ibuprofène était atteinte en 1,5 heure lorsqu'on administrait la dose de 10 mg/kg à des enfants de moins de 12 ans; la concentration plasmatique diminuait par la suite, et la demi-vie plasmatique était de 1,8 heure<sup>16</sup>. Ainsi, le profil pharmacocinétique de l'ibuprofène semble comparable chez tous les groupes d'âge étudiés.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver MAR-IBUPROFEN XR dans un contenant bien fermé à 15-30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **MAR-IBUPROFEN XR**

Chaque comprimé bicouche pelliculé blanc MAR-IBUPROFEN XR contient 600 mg d'ibuprofène.

MAR-IBUPROFEN XR est offert en flacons de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose C, amidon de maïs, cellulose microcristalline, laurylsulfate sodique, acide stéarique. Ingrédients de la pellicule d'enrobage : blanc Opadry (YS-1-7040) contient polyéthylèneglycol, hydroxypropylméthyl cellulose, talc, dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : ibuprofène

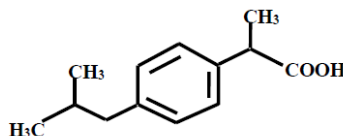
Nom chimique : acide propionique (2RS)-2-[4-(2-Méthylpropyl)phenyl]

Autres noms : acide propionique 2-[4-(2-Méthylpropyl) phenyl]

Formule moléculaire :  $C_{13}H_{18}O_2$

Masse moléculaire : 206,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline ou cristaux blancs ou blanc cassé ou cristaux incolores.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, librement soluble dans l'acétone, le méthanol et le chlorure de méthylène. Se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

#### Solubilité à 25 °C dans des solutions aqueuses au pH différent :

# de la solution aqueuse	Solubilité
Tampon HCl, pH=1,2 (USP)	Pratiquement insoluble
Tampon d'acide acétique et d'acétate d'ammonium, pH=4,5 (USP)	Pratiquement insoluble
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> buffer, pH=6.8 (USP)	Très légèrement soluble

Valeurs pKa : pKa :4,43±0,03

Point de fusion : 75-78 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Articles publiés

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

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

### Résultats des études

#### ***Maux de dents***

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

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

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

La durée de l'effet a été de 8 heures (min.-max. : 6-10 heures).

Dans quatre études similaires, comparatives avec placebo et traitement actif, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et administration d'une dose unique, l'efficacité analgésique de différentes doses<sup>122-124,128</sup> des inhibiteurs de COX-2 dans la prise en charge de la douleur dentaire postopératoire. Les études ont démontré que la durée médiane de l'effet de 400 mg d'ibuprofène était de 8,9, 10,0, 10,1 et 6,1 heures, respectivement, tandis que la durée médiane de l'effet du placebo était de 1,5, 1,6, 2,1 et 2,4 heures, respectivement. Dans les quatre études, la mesure du soulagement total de la douleur après 8 heures a révélé que 400 mg d'ibuprofène étaient, d'un point de vue statistique, significativement supérieurs au placebo ( $p < 0,001$ ). Dans trois de ces études,

l'évaluation globale du soulagement de la douleur après 8 heures a été rapportée, et 73 %, 74 % et 78 % des patients ayant reçu 400 mg d'ibuprofène ont signalé un soulagement de la douleur satisfaisant, très satisfaisant ou excellent après 8 heures, comparativement à 19 %, 7 % et 19 % des patients ayant reçu un placebo. Une différence statistiquement significative a également été observée quant au temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement de la douleur (minutes) entre les groupes placebo (> 240 minutes) et les groupes traités par 400 mg d'ibuprofène (24, 30 et 30 minutes, respectivement)<sup>122-124</sup>.

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

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

Pfizer Soins de santé a parrainé deux études sur la douleur dentaire, soit l'étude AK-09-07 (dose unique de 600 mg d'ibuprofène à libération prolongée) et l'étude AK-10-13 (doses multiples de 600 mg d'ibuprofène en caplets à libération prolongée), afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ibuprofène à libération immédiate/prolongée dosé à 600 mg et de démontrer que l'effet analgésique était obtenu rapidement et se maintenait pendant au moins 12 heures. Selon les données groupées recueillies pendant 12 heures au plus durant les deux études sur l'efficacité, l'ibuprofène à libération immédiate/prolongée dosé à 600 mg a procuré un effet analgésique significatif comparativement au placebo, pour tous les paramètres analysés et à chaque évaluation réalisée durant les 12 heures suivant l'administration de la première dose, et ce, dans tous les sous-groupes à l'étude. Les principaux paramètres d'évaluation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

## Principaux paramètres d'évaluation des études AK-09-07 et AK-10-13 combinées (sujets en intention de traiter)

Paramètre	600 mg d'ibuprofène à libération immédiate/prolongée (N = 163)	Placebo (N = 81)	d	Valeur p	IC à 95 % (d)
	Moyenne corrigée (erreur-type)	Moyenne corrigée (erreur-type)			
SPRID 0-12 h	47,01 (1,78)	9,78 (2,43)	37,23	< 0,001*	31,28, 43,18
Paramètre	Moyenne pondérée (erreur-type)	Moyenne pondérée (erreur-type)	d	Valeur p	IC à 95 % (d)
Proportion des sujets ayant eu besoin d'un médicament de secours après 12 h	0,24 (0,04)	0,80 (0,04)	-0,56	< 0,001*	-0,67, -0,44
Paramètre	Temps médian écoulé (h) <sup>a</sup>	Temps médian écoulé (h) <sup>a</sup>	RRI	Valeur p	IC à 95 % (RRI)
Temps écoulé avant l'administration du médicament de secours	> 12	1,67	0,143	< 0,001*	0,09, 0,22
Temps écoulé avant le début du soulagement perceptible confirmé par l'obtention d'un soulagement important	0,48	> 6	6,82	< 0,001*	4,20, 11,06
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement important	1,02	> 6	7,99	< 0,001*	4,90, 13,01

Source : Module 5.3.5.3.4, tableau 1.1, tableau 1.5, tableau 1.8, tableau 1.9 et tableau 1.10

\* Statistiquement significatif au seuil de 0,05

Abréviations : IC = intervalle de confiance; d = différence entre les traitements reposant sur les moyennes corrigées/pondérées; h = heures; RRI = rapport des risques instantanés; N = nombre total de sujets; SPRID = somme des scores de soulagement de la douleur et de variation d'intensité de la douleur selon la méthode de Simon et Lee (1982)

### ***Douleurs musculaires***

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

### ***Céphalée***

Une étude à répartition aléatoire et à double insu a démontré que 400 mg d'ibuprofène étaient nettement plus efficaces pour soulager la céphalée que 1000 mg d'acétaminophène ou qu'un placebo<sup>20</sup>. Une autre étude comparative avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu a révélé que 400 mg d'ibuprofène commençaient à procurer un effet analgésique considérable sur la céphalée dans les 30 minutes suivant la prise du médicament<sup>21</sup>. Une troisième étude à répartition

aléatoire et à double insu a confirmé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène fournissait un soulagement beaucoup plus rapide tel que mesuré par le début du soulagement perceptible de la douleur et le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement complet de la douleur, et avait une efficacité analgésique globale supérieure, comparativement à 1000 mg d'acétaminophène, pour soulager les céphalées de tension épisodiques<sup>22</sup>.

### ***Dysménorrhée***

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

### ***Fièvre***

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

### ***Douleur associée à l'arthrose***

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

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

### ***Maux de gorge***

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

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

## **Études de biodisponibilité comparatives**

### **Ibuprofène à libération immédiate/prolongée dosés à 600 mg**

Pfizer Soins de santé a parrainé deux études de pharmacocinétique sur les comprimés d'ibuprofène à libération immédiate/prolongée dosés à 600 mg. L'étude AK-10-10 (étude sur la biodisponibilité relative d'une dose unique de 600 mg d'ibuprofène en caplets à libération prolongée chez des volontaires sains à jeun ou non) a été menée afin de comparer la vitesse et le degré d'absorption d'une dose unique de 600 mg d'ibuprofène en comprimés à libération immédiate/prolongée administrée à des volontaires sains à jeun avec la vitesse et le degré d'absorption de 3 doses de 200 mg d'ibuprofène en caplets à libération immédiate (administrées toutes les 4 heures; première dose à jeun). Cette étude a aussi évalué les propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène à libération immédiate/prolongée à 600 mg administré après un repas à teneur élevée en matières grasses.

Les résultats pharmacocinétiques obtenus montrent que la vitesse et le degré d'absorption ( $C_{max}$  et ASC) de l'ibuprofène à libération immédiate/prolongée à 600 mg ont été équivalents chez les sujets à jeun ou non, au cours des 12 premières heures suivant l'administration. Les résultats indiquent également que le degré d'absorption globale de l'ibuprofène à libération immédiate/prolongée chez les sujets à jeun était équivalent à celui de l'ibuprofène en comprimés à libération immédiate dosés à

200 mg administrés toutes les 4 heures.

L'étude AK-10-12 (étude de pharmacocinétique avec permutation et doses multiples ayant comparé l'ibuprofène en caplets à libération prolongée dosés à 600 mg à l'ibuprofène en comprimés à libération prolongée dosés à 600 mg chez des volontaires sains) visait à comparer les propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène en comprimés à libération immédiate/prolongée dosés à 600 mg à celles de l'ibuprofène en comprimés à libération immédiate dosés à 200 mg, à l'état d'équilibre après 4 jours de traitement. Les résultats de cette étude montrent que la vitesse et le degré d'absorption d'un comprimé d'ibuprofène à libération immédiate/prolongée dosé à 600 mg et administré toutes les 12 heures (7 doses au total) sont équivalents à ceux des comprimés d'ibuprofène à libération immédiate dosés à 200 mg et administrés toutes les 4 heures (21 doses au total).

Une étude à répartition aléatoire, à dose unique (1 x 600 mg) comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée auprès de 44 sujets asiatiques adultes en santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés MAR-IBUPROFEN XR (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée) dosés à 600 mg à celle d'ADVIL® 12 Heures (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée BP dosés à 600 mg). Un résumé des données de biodisponibilité provenant des 40 participants qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ, À JEUN**

<b>Ibuprofène (1 × 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (h*ng/mL)	157576,7 162909,9 (27,9 %)	154241,6 159215,3 (25,8 %)	102,4	98,4, 106,5
ASC <sub>i</sub> (h*ng/mL)	162560,9 167591,3 (26,7 %)	160728,1 166008,9 (26,1 %)	101,4	97,0, 105,9
C <sub>max</sub> (ng/mL)	25274,4 26118,4 (27,9 %)	28841,7 (24,9 %)	90,3	85,3, 95,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,67 (0,50-4,67)	1,67 (0,75-4,33)	NA	NA
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	3,16 (35,64 %)	3,71 (60,34 %)	NA	NA

<sup>1</sup> MAR-IBUPROFEN XR (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée) dosés à 600 mg

<sup>2</sup> ADVIL® 12 Heures (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée BP dosés à 600 mg) fabriqués par GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs ULC Canada

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Une étude à répartition aléatoire, à dose unique (1 x 600 mg) comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée auprès de 44 sujets asiatiques adultes en santé et non à jeun (après un repas calorique à forte teneur de gras) dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés MAR-IBUPROFEN XR (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée) dosés à 600 mg à celle d'ADVIL® 12 Heures (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée BP dosés à 600 mg). Un résumé des données de biodisponibilité provenant des 42 participants qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ, NON À JEUN**

<b>Ibuprofène (1 x 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>À l'étude<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (h*ng/mL)	175060,9 180749,5 (27,5 %)	175998,8 180617,2 (24,5 %)	99,6	97,2, 102,0
ASC <sub>i</sub> (h*ng/mL)	182687,9 189116,4 (28,6 %)	179603,4 184133,8 (24,1 %)	99,2	97,1, 101,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	27095,6 28072,9 (26,7 %)	29674,2 30671,3 (26,1 %)	91,4	86,9, 96,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,33 (1,00-12,07)	4,33 (1,00-7,00)	NA	NA
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	2,73 (109,10 %)	2,13 (22,52 %)	NA	NA

<sup>1</sup> MAR-IBUPROFEN XR (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée) dosés à 600 mg

<sup>2</sup> ADVIL® 12 Heures (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée BP dosés à 600 mg) fabriqués par GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs ULC Canada

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Après l'administration par voie orale de doses uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C à des rats, la concentration plasmatique maximale était atteinte dans le temps le plus court étudié ou avant (20 minutes dans le groupe 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe 150 mg/kg), et les concentrations maximales étaient atteintes 45 minutes après l'administration de la dose dans presque tous les tissus analysés. Les concentrations plasmatique et tissulaires devenaient très basses six heures après l'administration de la dose de 20 mg/kg et 17 heures après l'administration de la dose de 150 mg/kg. De 16 à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène était excrétée dans l'urine<sup>105</sup>.

Une dose comparable a été administrée à des chiens pendant des périodes allant jusqu'à six mois

sans qu'aucun signe d'accumulation du médicament ou de ses métabolites ne soit mis en évidence<sup>105</sup>.

### **Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les animaux**

À l'instar de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme le démontre la prévention d'un dépôt plaquettaire chez le chien ayant subi un pontage aortopulmonaire par greffe<sup>106</sup>. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez des lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition plaquettaire<sup>107,108</sup>. Différentes prostaglandines et la thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) interviennent dans le processus normal de l'agrégation plaquettaire. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase réduisent la production et la libération de thromboxane A<sub>2</sub>, ce qui diminue l'agrégation plaquettaire<sup>109</sup>. L'ibuprofène peut également réduire la fluidité des membranes plaquettaires, ce qui réduit l'agrégation<sup>110</sup>, mais on ne sait pas dans quelle proportion l'inhibition de la synthèse de la TXA<sub>2</sub> participe à cet effet.

### **Pharmacologie humaine**

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients qui avaient été traités pendant un mois par ce médicament. Les métabolites ont été identifiés comme étant l'acide phénylpropionique 2-4', (2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et l'acide phénylpropionique 2-4' (2-carboxypropyl) (métabolite B). Environ un tiers de la dose a été excrété dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, un dixième sous forme d'ibuprofène inchangé, et un dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être identifié dans l'urine<sup>105</sup>.

### **Effets de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires en bonne santé**

Des études sur l'agrégation plaquettaire ont été menées en utilisant la méthode Sekhar. Une diminution considérable de l'agrégation plaquettaire a été observée à une dose de 1800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours.

L'ibuprofène a eu moins d'effet sur l'agrégation provoquée par l'ADP que sur l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification, ni sur le temps de prothrombine. Une augmentation significative et proportionnelle à la dose du temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène a été observée.

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

## MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité portant sur l'administration d'une dose unique

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique ont été effectuées sur des rats, des souris et des chiens<sup>105</sup>.

Les valeurs DL<sub>50</sub> de l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris :	Administration oral	800 mg/kg
	Administration intrapéritonéal	320 mg/kg
Rat :	Administration oral	1600 mg/kg
	Administration sous-cutanée	1300 mg/kg

La prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats sont les signes aigus d'empoisonnement qui ont été observés. La mort est survenue dans les 3 jours suivant l'ulcération gastrique perforante chez les souris et l'ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration.

Des doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus chez les chiens ont causé des vomissements, une albuminurie transitoire, du sang dans les selles et l'érosion de l'antrum pylorique et du pylore; des doses de 20 ou de 50 mg/kg n'ont causé aucun effet indésirable.

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

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

La croissance était normale chez les rats qui avaient reçu l'ibuprofène pendant 26 semaines, sauf chez les mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour qui présentaient un gain de poids significativement moindre que celui du groupe témoin. Un rat mâle qui avait reçu la dose de 180 mg/kg/jour est mort des suites de lésions intestinales; on a considéré que cette mort était liée au traitement. Les rats mâles et femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour étaient tous anémiques; de plus, la numération des leucocytes et l'activité plasmatique des transaminases glutamo-pyruviques n'ont pas été significativement modifiées. Le coefficient pondéral corps organe des mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour était généralement supérieur au coefficient normal. Pour certains organes, ce coefficient plus élevé s'expliquait par le fait que les mâles de ce groupe pesaient moins que les rats témoins. Les organes hypertrophiés étaient le foie, les reins et la rate. Ces mêmes organes étaient également hypertrophiés chez les femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour

même si le poids de ces femelles était similaire à celui des rates du groupe témoin. En outre, le poids combiné des vésicules séminales et de la prostate était inférieur à la normale tandis que le poids de l'utérus était accru. Chez les mâles ayant reçu la dose de 180, de 60 ou de 20 mg/kg/jour, la glande thyroïde présentait un léger gain de poids, ce gain étant le même pour les trois doses; toutefois, une telle augmentation n'a pas été observée chez les femelles. Aucun changement significatif sur le plan histologique n'a été observé dans les tissus des rats, sauf la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour.

L'expérience ci-dessus a été adaptée afin de déterminer si les effets du traitement par l'ibuprofène sur les rats étaient réversibles après la fin de l'administration des doses<sup>105</sup>. À cette fin, les rats ont reçu la dose de 180, de 60 ou de 20 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 13 semaines au lieu de 26 semaines. Après cette période, la moitié des animaux de chaque groupe a été sacrifiée. Les rats restants n'ont plus reçu de doses pendant trois autres semaines avant d'être également sacrifiés. Des examens hématologiques ont été réalisés après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Dans le cadre de cette expérience, les résultats obtenus après la phase d'administration de 13 semaines correspondaient aux résultats de l'expérience précédente dont la durée de l'administration était de 26 semaines. Les mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour avaient les reins, la rate et les testicules hypertrophiés tandis que ceux ayant reçu des doses plus faibles présentaient des organes de poids normaux. Les femelles ayant reçu l'une ou l'autre des trois doses présentaient des reins hypertrophiés, le degré d'hypertrophie dépendant de la dose administrée. On a observé une hypertrophie du foie et des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour, et une hypertrophie de la rate et des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose de 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés n'était anormal sur le plan histologique. Trois semaines après l'arrêt du traitement, les coefficients pondéraux corps-organe étaient entièrement ou presque entièrement revenus à la normale. Les rats ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la 4<sup>e</sup> semaine d'administration et présentaient des lésions intestinales lorsqu'ils ont été examinés après la dernière dose. Ces effets n'ont pas été observés aux doses les plus faibles, ce qui confirme les résultats de la première expérience. Étant donné que la dose la plus élevée (180 mg/kg/jour) n'était que modérément toxique, un groupe additionnel de rats a reçu la dose de 540 mg/kg/jour<sup>105</sup>. Tous ces rats sont morts ou agonisaient lorsqu'ils ont été sacrifiés après 4 jours de traitement. Tous présentaient des ulcérations intestinales associées à une péritonite, et certains animaux avaient également une légère dilatation des tubules rénaux.

Les lésions intestinales constituent le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats. L'ibuprofène entraîne la modification du coefficient pondéral corps-organe de certains organes, notamment le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'on n'observe aucune anomalie histologique et que l'effet soit réversible. L'hypertrophie du foie et des reins peut être le signe du travail associé à la biotransformation et à l'excrétion du composé. L'importance de l'effet sur d'autres organes est inconnue. L'administration de doses mortelles d'ibuprofène cause des lésions rénales mineures en plus des lésions intestinales.

### **Génotoxicité**

L'ibuprofène n'a démontré aucune génotoxicité lors d'essais de mutation bactérienne *in vitro* en présence et en absence de S9 en utilisant *Salmonella Typhimurium* TA1535, TA1538, TA97a, TA100 et TA102.<sup>135, 136</sup> Il a également été évalué dans un essai *in vivo* d'échange de chromatides sœurs dans

les cellules de la moelle osseuse de souris à dose orale ou intrapéritonéale et a démontré une faible génotoxicité dans l'essai de chromatides sœurs. On n'a constaté aucune différence quant à l'occurrence des aberrations chromosomiques des lymphocytes humains en culture chez les patients avant ou après le traitement par l'ibuprofène.<sup>137</sup> Une étude récente dans les cellules de la moelle osseuse de souris a suggéré un potentiel d'aberrations chromosomiques après l'administration par voie orale.<sup>138</sup> Dans l'ensemble, il n'était pas génotoxique *in vitro* mais était faiblement mutagène *in vivo*.

### **Pouvoir carcinogène**

Chez 30 rats et 30 rates ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, l'ulcération intestinale était le seul effet pathologique spécifique observé. Aucun signe probant d'induction de tumeur n'a été noté, ce qui indique que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats<sup>111</sup>.

### **Études tératologiques chez les lapins**

Des doses de 0, de 7,5, de 20 et de 60 mg/kg par jour d'ibuprofène ont été administrées à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande du 1<sup>er</sup> au 29<sup>e</sup> jour de gestation. Le poids foetal moyen n'a pas été modifié; la taille des portées n'a pas changé aux doses les plus faibles. Les malformations congénitales survenues dans les groupes traités et non traités n'ont pas montré de profil constant, sauf dans le cas d'une portée de 4 lapereaux qui présentaient une cyclopie (œil unique). Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins<sup>105</sup>.

### **Études tératologiques chez les rats**

Des doses de 0, de 7,5, de 20, de 60 et de 180 mg/kg/jour d'ibuprofène ont été administrées à des rates albinos récemment accouplées, du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation. L'ibuprofène n'a exercé aucun effet embryotoxique ni tératogène, même à des doses ulcérogéniques<sup>105</sup>.

### **Pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapines et de rates**

Des lapines et des rates ont respectivement reçu par voie orale une dose unique de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C en fin de gestation. Les lapines ont été sacrifiées 3 heures après l'administration de la dose et les rates, 1,5 heure après l'administration de la dose. Les analyses des prélèvements de sang maternel et foetal ont révélé des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif chez la mère et le fœtus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire et passent dans la circulation foetale<sup>105</sup>.

## RÉFÉRENCES

1. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:617-657.
2. Nozu K. Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978;529:493-496.
3. Moncada S, Vane JR. Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979;24:1-22.
4. Adams SS, Buckler JW. Ibuprofen and flurbiprofen. *Clin Rheum Dis* 1979;5:359-379.
5. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992;32:231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD. Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:88-93.
10. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE et al. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973;3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolò G, Canali S. Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985;8:465-468.
12. Brooks CJW, Gilbert MT. Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Chromatogr* 1974;99:541- 551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P. A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:189-195.
14. Dollery C. Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:47-50.
16. Walson PD. Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract* 1990;70:19-21.
17. Albert KS, Gernaat RN. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:40-46.
18. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997;44:211-212.
19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle- contraction headache. *Headache* 1988;28:471-474.
22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA. Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998;38:876.
23. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and acetaminophen in the

- relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989;29:1026-1030.
24. Cooper SA. The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986;7(8):578-597.
  25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen-codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:94S-105S.
  26. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT. Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991;11:64-70.
  27. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff Cm, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK. Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:343-352.
  28. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C. Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986;6:318-322.
  29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE. Multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990;121:257-263.
  30. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994;106:88-95.
  31. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P. Delayed-onset muscle soreness (DOMS) – a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994;26:S14.
  32. Corson SL and Bolognese RJ. Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
  33. Dawood MY. Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994;34:1014.
  34. Shapiro SS, Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981;30(3):327-334.
  35. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM et al. Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979;54(4):456-460.
  36. Milsom I, Andersch B. Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1129-1135.
  37. Morrison JC, Long FW, Forman EK et al. Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980;73(8):999-1002.
  38. Minor MG, Schachtel BP. Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990;30:846.
  39. Jain AK, Vargas R, McMahon FG. The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:153.
  40. Thoden WR, Lockhart EA. Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995;35:929.
  41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994;35:141A.

42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992;146:622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992;121:969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996;30:94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992;146:626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F. Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997;39:215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS. Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990;27:803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992;146:622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS. Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995;43:614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA. A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991;66:1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996;74:164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991;70:22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O. Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994;49:424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997;131:683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child*

1992;146:626-632.

61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA. Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991;119:803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP. Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR. Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:154.
64. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR. Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991;29:124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996;10:387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-107.
68. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP. Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995;35:929.
69. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez-Granados R. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998;59:579-588.
70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991;119:811-814.
71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:76-82.
72. Lohokare SK, Jog V. Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp mgmt* 1991;6:158.
73. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154:311-316.
74. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(I):108-110.
75. Penner JA, Abbrecht PH. Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
76. Slattery JT, Levy G. Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977;66:1060.
77. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
78. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-

- inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993;153:477-484.
79. Davies JG, Rawlins DC, Busson M. Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. J Intern Med Res 1988;16:173-181.
  80. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathlenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. Arch Intern Med 1995;155:1049-1054.
  81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S. Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. Agents Actions Suppl 1987;22:183-189.
  82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M. Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. J Rheumatol 1997;24:1137-1144.
  83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo mg, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP. Antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. J Clin Hypertens 1987;3:645-653.
  84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. Clin Pharm 1987;7(5):413-416.
  85. Nierenberg DW. Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exper Ther 1983;226(I):1-6.
  86. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. J Clin Psychiatry 1987;48:161-163.
  87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. J Pharm Pharmacol 1997;49:345-376.
  88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:897-906.
  89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. Pharmacotherapy 1992;12:403-407.
  90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. Clin Therap 1995;17:587-601.
  91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. J Clin Pharmacol 1999;39:520-532.
  92. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. Inflammopharmacology 1995;3:169-190.
  93. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. Arch Intern Med 1997;157:2636-2631.
  94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. Pharmacoepidemiology 1999;19:854-859.
  95. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. Br Med J 1986;2:292.
  96. Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K. Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil. spontaneous adverse experience reports.

Pharmacoepidemiol Drug Safety 1998;7:S101.

97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999;18:89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, sous presse.
99. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995;273(12):929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997;100:954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999;104 (4):39-49.
102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN. The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988;7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE. A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990;19:657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE. A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988;6:104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP. Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980;62:Suppl 3;53.
107. Dipasquale G, Mellace D. Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977;7:481-485.
108. Adesuyi SA, Ellis EF. The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982;28:581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB. Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982;243:H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H. Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981;31:92P.
111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970:9-14.
112. USP I: 2002:426-427.
113. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB: Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache* 2001; 41: 665-679.
114. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Gobel H, Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzoni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M: Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalgia* 2004; 24: 947-954.

115. Misra UK, Jose M, Kalita J: Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo-controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80: 720-723.
116. Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, Barraclough E, Klipfel M, Lines C, Visser H, Reines S, Yuen E: Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Headache* 2006; 46: 264-275.
117. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P: Efficacy of Low-Dose Ibuprofen in Acute Migraine Treatment: Systemic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782-1791.
118. Misra UK, Kalita J, Yadav RK: Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomized placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8: 175-179.
119. Rabie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (review). The Cochrane Collaboration. 2010; Issue 10.
120. Schiff M, Minic M: Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *J Rheumatol* 2004; 31: 1373-1383.
121. Boureau F, Schenid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P: The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep; 63: 1028-1034.
122. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: A randomized, placebo active comparator controlled clinical trial. *Clin Therap* 1999; 21 (10): 1653-63.
123. Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group single dose study using the dental impaction pain model. *Clin Therap* 2002; 24(10):1549-60.
124. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, Agrawal NGB, Mazenko RS, Fricke Jr. JR. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double blind, placebo and active comparator controlled dose ranging study. *Clin Therap* 2004;26(5):667- 79.
125. Zelenakas K, Fricke Jr. JR, Jayawardene S, Kellstein D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 2004;58(3):251-6.
126. Forbes JA, Barkaszi BA, Ragland RN, Hankle JJ. Analgesic effect of fendosal, ibuprofen and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1984;4:385-391.
127. Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Research* 1993; 54(6):619-27.
128. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomised, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21(6): 943-53.
129. Whitehall-Robins Healthcare Study AI-95-01: A double blind, placebo controlled, parallel study of ibuprofen 600 mg and ibuprofen 400 mg in the treatment of dental pain.
130. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis.

- BMJ. 2011; 342:c7086.
131. Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M., Klaukka T., Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal event with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: A case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007 Apr;63(4):403-8.
  132. Andres Pinto, DMD, MPH; John T. Farrar, MD, PhD; Elliot V. Hersh, DMD, MS, PhD Prescribing NSAIDs to Patients on SSRIs: Possible Adverse Drug Interaction of Importance to Dental Practitioners. *Compend Contin Educ Dent*, 2009 Apr;30(3):142-51.
  133. Risser A, Donovan D, Heintzman J, et al. NSAID prescribing precautions. *American Family Physician* 2009;80(12):1371-8.
  134. European Medicines Agency. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen [press release]. April 13, 2015. Disponible au : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/04/WC500185426.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/04/WC500185426.pdf) [Consulté le 08 Sep 2015].
  135. Krick G, Connor T, Kaplan SR. Studies of the mutagenic potential of drugs used in the treatment of rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 1975; 18:409
  136. Philipose B, Singh R, Khan KA, et al. Comparative mutagenic and genotoxic effects of three propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen and naproxen. *Mutat Res* 1997;393:123-31
  137. Nassonova V. Introduction. *Curr Med Res Opin* 1975;3:516-7
  138. Tripathi R, Pancholi S, Tripathi P. Genotoxicity of ibuprofen in mouse bone marrow cells in vivo. *Drug Chem Toxicol* 2012;35:389-92
  139. Comprimés ADVIL® 12 heures, (comprimés d'ibuprofène à libération prolongée), 600 mg, numéro de contrôle de la présentation 296598, monographie de produit, Haleon Canada ULC (2025-05-22).

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**MAR-IBUPROFEN XR**  
**Ibuprofène**

**Comprimés à libération prolongée BP, 600 mg**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des **MAR-IBUPROFEN XR** pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **MAR-IBUPROFEN XR**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

MAR-IBUPROFEN XR offre un soulagement rapide et efficace de la douleur pendant plus de 6 heures.

MAR-IBUPROFEN XR soulage pendant plus de 6 heures les douleurs inflammatoires associées à l'arthrite et au surmenage physique, les maux de tête comme les céphalées de tension et des migraines légères ou modérées, les douleurs et courbatures légères d'origine musculaire et articulaire, les maux de dos, les douleurs et courbatures associées au rhume banal ou à la grippe, les maux de dents et les douleurs en lien avec l'extraction des dents, les crampes menstruelles, ainsi que pour abaisser la fièvre.

Les études cliniques démontrent un soulagement rapide et de longue durée allant jusqu'à 12 heures.

**Les effets de ce médicament :**

MAR-IBUPROFEN XR (ibuprofène) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui peut réduire la production par l'organisme de substances chimiques qui provoquent la douleur et l'inflammation.

MAR-IBUPROFEN XR ne réduit la douleur et l'enflure que tant et aussi longtemps que vous le prenez.

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

Ne pas utiliser MAR-IBUPROFEN XR si :

- vous présentez un ulcère de l'estomac actif ou récurrent, des saignements gastro-intestinaux ou une maladie intestinale inflammatoire active (p. ex., maladie de Crohn, colite);
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre AINS, y compris un autre produit renfermant de l'ibuprofène;
- vous avez une hypersensibilité ou une allergie à l'AAS, à

l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres AINS ou à l'un ou l'autre des ingrédients de MAR-IBUPROFEN XR (voir la section des ingrédients non médicinaux de la boîte ou la section sur la composition);

- vous souffrez de polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez), ou de manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et grave, pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies), les éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies;
- vous souffrez de déshydratation (importante perte de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou de maladie coronarienne grave;
- juste avant ou après la chirurgie cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes dans le troisième trimestre de grossesse.

MAR-IBUPROFEN XR NE doit PAS être pris par des personnes de moins de 18 ans, car la sûreté et l'efficacité de ce produit N'ont PAS été établies dans ce groupe d'âge.

**L'ingrédient médicinal :**

Ibuprofène.

**Les ingrédients non médicinaux :**

Dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, laurylsulfate sodique, acide stéarique. Ingrédients de la pellicule d'enrobage : blanc Opadry (YS-1-7040) contient polyéthylène glycol, hydroxypropylméthyl cellulose, talc, dioxyde de titane.

**La présentation :**

Chaque comprimé bicouche contient 600 mg d'ibuprofène. La première couche se dissout rapidement pour un soulagement rapide de la douleur. La deuxième couche est à libération prolongée pour offrir un soulagement pouvant durer jusqu'à 12 heures. Un comprimé MAR-IBUPROFEN XR fournit la même quantité de médicament que 200 mg d'ibuprofène standard (à libération immédiate) administrés aux 4 heures.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- La prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'une affection pouvant entraîner une accumulation excessive de liquide dans les tissus.
- La prudence est de mise chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous : êtes âgé de 60 ans ou plus, avez des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un anticoagulant ou un médicament stéroïde, prenez avec d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène, ou des anti-inflammatoires sous prescription, prenez 3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour tout en utilisant ce produit.
- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque de problèmes rénaux, notamment les personnes âgées et ceux utilisant des diurétiques.
- Arrêtez immédiatement l'utilisation en cas de difficultés ou de douleurs lorsque vous urinez
- L'utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement doit être évitée
- Parlez à votre médecin si vous tentez de concevoir un enfant, vous êtes au premier ou au deuxième trimestre de votre grossesse ou vous allaitez.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre MAR-IBUPROFEN XR si :

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

Faire preuve de prudence chez les personnes âgées.

L'emploi prolongé continu peut accroître le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

L'utilisation d'AINS comme Mar-Ibuprofen XR, pendant le

deuxième trimestre de la grossesse doit être limitée à la dose la plus faible requise pour la plus courte période possible.

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, votre prise d'AINS peut devoir être surveillée par un médecin en raison du risque rare de troubles rénaux chez l'enfant à naître, ce qui peut entraîner une réduction de la quantité de liquide amniotique ou d'autres complications.

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

- vous avez des signes de saignement dans l'estomac
- la douleur s'aggrave ou persiste plus de 5 jours
- la fièvre s'aggrave ou persiste plus de 3 jours
- tout nouveau symptôme se manifeste.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Ne prenez pas MAR-IBUPROFEN XR si vous prenez :**

- de l'acide acétylsalicylique à faible dose tous les jours (AAS, 81-325 mg). Consultez un médecin ou un pharmacien, car l'ibuprofène peut interférer avec les bienfaits préventifs de l'AAS;
  - de l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.
- Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez aussi un médicament (sur ordonnance ou en vente libre) appartenant à l'une des catégories suivantes (cette liste N'est PAS complète) : acétaminophène, anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), digoxine, antidiabétiques oraux et insuline, diurétiques, méthotrexate, lithium, médicaments à liaison protéinique comme le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques, la cyclosporine, la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, autres AINS, ou médicaments contre l'hypertension.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Posologie habituelle :**

Adultes de 18 ans et plus : Prendre 1 capsule toutes les 12 heures au besoin. Ne pas prendre plus de 2 comprimés en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas utiliser pendant plus de 3 jours pour une fièvre ou 5 jours pour le soulagement de la douleur. Ne pas prendre plus de comprimés que prescrits u plus de 1 comprimé à la fois.

Ne pas écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé.

**Surdose :**

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

**Dose oubliée :**

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Prendre avec de la nourriture ou du lait en cas de troubles de l'estomac. Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements ou tout changement de la vision, des démangeaisons, de la rétention liquidienne, des essoufflements, une respiration sifflante, de la difficulté à respirer ou une sensation de serrement dans la poitrine, de l'urticaire, de l'enflure, des démangeaisons, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans les vomissements ou dans les selles, des selles noires, une jaunisse (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau causé par des problèmes de foie) ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé se manifeste pendant la prise de MAR-IBUPROFEN XR, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

On peut diminuer le risque d'effets secondaires en prenant la plus petite dose pour la plus courte période possible.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MAR-IBUPROFEN XR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**Déclaration des effets secondaires**

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

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver dans un contenant bien fermé à la température ambiante (15-30 °C).

Garder hors de la portée des enfants. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à un enfant.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour de plus amples renseignements :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant [www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Ce dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2025-09-26