

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr CALDOLOR®**

Ibuprofène pour injection intraveineuse

100 mg/ml

Inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase  
Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Alveda Pharmaceuticals Inc.  
40 Holly Street, bureau 801  
Toronto (Ontario) M4S 3C3

Date de rédaction :  
14 mai 2012

N° de contrôle de la présentation : 147713

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILIZATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE .....	28
RÉFÉRENCES .....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>33</b>

# Pr CALDOLOR®

(ibuprofène pour injection intraveineuse)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.) à débit contrôlé	Solution pour injection, 100 mg/ml	Arginine, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), eau pour injection

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Caldolor® (ibuprofène) est indiqué dans la diminution de la fièvre chez les patients adultes dans les cas où l'utilisation d'un médicament antipyrétique non parentéral est inappropriée ou impossible.

Caldolor® est indiqué dans la prise en charge de la douleur modérée ou grave comme traitement d'appoint aux analgésiques opioïdes administrés par voie intraveineuse.

#### Gériatrie (> 65 ans)

Il est recommandé d'administrer chez les personnes âgées un traitement de plus courte durée avec une dose plus faible en raison d'une fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence de maladies concomitantes ou de la prise simultanée de médicaments. Les patients âgés sont exposés à un risque accru d'événements indésirables graves de nature gastro-intestinale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Caldolor® dans la diminution de la fièvre et de la douleur n'ont pas été étudiées chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### CONTRE-INDICATIONS

Caldolor® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des composants ou des excipients du produit;
- Caldolor® ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres inhibiteurs sélectifs ou non sélectifs de la cyclo-oxygénase ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité – Réactions anaphylactoïdes**);

- Utilisation périopératoire dans le cas d'un pontage aortocoronarien (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- Insuffisance cardiaque non maîtrisée;
- Hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques;
- Ulcère gastrique, duodéal ou gastroduodéal évolutif, saignements gastro-intestinaux évolutifs;
- Maladies inflammatoires intestinales;
- Insuffisance hépatique modérée ou grave ou maladie hépatique évolutive;
- Insuffisance rénale modérée ou grave ou maladie rénale qui se détériore (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal**);
- Hyperkaliémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil rénal – Équilibre hydroélectrolytique**);
- Le troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'un accouchement prolongé;
- Les femmes qui allaitent, en raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson;
- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Risque cardiovasculaire

- Les AINS peuvent augmenter le risque d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires peuvent s'exposer à des risques plus importants.
- Caldolor<sup>®</sup> est contre-indiqué dans le traitement des douleurs périopératoires dans le cadre d'un pontage aortocoronarien (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### Risque gastro-intestinal

- Les AINS augmentent le risque d'événements indésirables graves de nature gastro-intestinale, dont les saignements, l'ulcération et la perforation de l'estomac ou des intestins, qui peuvent être mortels. Ces événements peuvent se produire en tout temps au cours de l'utilisation du médicament, sans symptômes avant-coureurs. Les patients âgés sont exposés à un risque accru d'événements graves de nature intestinale.

#### Généralités

**Afin de réduire au minimum le risque de survenue d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

Les patients affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. Des doses inférieures aux doses recommandées doivent être administrées pendant une durée de traitement plus courte.

#### **Fièvre masquante et inflammation**

L'activité pharmacologique de l'ibuprofène dans la diminution de la fièvre et de l'inflammation peut modifier la présentation clinique des états pathologiques associés à des symptômes et à des signes de fièvre et d'inflammation.

#### Cardiovasculaire

Chez les patients qui présentent un risque élevé d'événements indésirables de nature cardiovasculaire, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui ne font pas appel à Caldolor<sup>®</sup> ou à d'autres AINS.

**La prudence est de mise lorsque l'on prescrit Caldolor® aux patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie rénale, notamment les facteurs suivants :**

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie ou hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque congestive (de classement I selon la New York Heart Association [NYHA])**
- **Maladie coronarienne (athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Usage du tabac**

### **Événements thrombotiques cardiovasculaires**

Des essais cliniques portant sur plusieurs AINS sélectifs et non sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) d'une durée allant jusqu'à trois ans ont montré un risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves, d'infarctus du myocarde et d'AVC, qui peuvent être mortels. Tous les AINS, qu'ils soient sélectifs ou non sélectifs de la COX-2, peuvent être associés à un risque comparable. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants. Afin de réduire au minimum le risque d'événements indésirables de nature cardiovasculaire, il faut administrer aux patients traités par un AINS la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible. Les médecins et les patients doivent surveiller la manifestation de tels événements, même en l'absence de symptômes cardiovasculaires avant-coureurs. Il faut mettre les patients au courant des signes ou symptômes associés aux événements cardiovasculaires graves, ainsi que des mesures à prendre en cas de manifestation.

Deux vastes études cliniques contrôlées portant sur un AINS sélectif de la COX-2 dans le traitement de la douleur au cours des 10-14 premiers jours après un pontage aortocoronarien ont montré une fréquence accrue d'infarctus du myocarde et d'AVC (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On n'a pas obtenu de résultats probants constants montrant que l'utilisation concomitante d'aspirine atténue le risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves associés à l'utilisation des AINS. L'utilisation concurrente d'aspirine et d'un AINS augmente le risque d'événements graves de nature gastro-intestinale.

### **Hypertension**

Les AINS, dont l'ibuprofène, peuvent entraîner une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante pouvant contribuer à une fréquence accrue d'événements cardiovasculaires. Les AINS, dont l'ibuprofène, doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus. Il faut surveiller de près la tension artérielle au cours de l'instauration du traitement par un AINS et pendant toute sa durée.

Les patients prenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse de Henle peuvent présenter une réponse inadéquate à leur traitement lorsqu'ils prennent des AINS.

### **Insuffisance cardiaque congestive et œdème**

Des cas de rétention aqueuse et d'œdème ont été observés chez certains patients prenant des AINS. Caldolor® doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance cardiaque ou présentant une rétention aqueuse.

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Corticostéroïdes**

Le besoin de recourir à une corticothérapie par voie intraveineuse doit être considéré selon la pratique clinique standard, particulièrement chez les patients qui reçoivent une corticothérapie en continu ou prolongée ou qui peuvent avoir besoin de ce type de traitement dans le cadre de leur plan thérapeutique. Toutefois, l'utilisation concomitante d'un corticostéroïde et de l'ibuprofène peut augmenter significativement le risque de complications gastro-intestinales, telles que les ulcères et les saignements.

### **Gastro-intestinal**

#### **Risque d'ulcération, de saignements et de perforation**

Les AINS inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygénase, dont l'ibuprofène, peuvent entraîner des événements indésirables graves de nature gastro-intestinale, notamment l'inflammation, des saignements, l'ulcération et la perforation de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, qui peuvent être mortels. Ces événements indésirables graves peuvent se manifester à n'importe quel moment, avec ou sans symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS. Sur cinq patients traités par des AINS qui présentent un événement indésirable grave au niveau du tube digestif supérieur, un seul est symptomatique. Des ulcères du tube digestif supérieur, d'abondants saignements ou des perforations causées par les AINS se produisent chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent lors d'une utilisation prolongée, augmentant ainsi la probabilité de survenue d'un événement indésirable grave de nature gastro-intestinale à un moment quelconque du traitement. Toutefois, même un traitement de courte durée n'est pas sans danger.

Des AINS inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygénase, y compris Caldolor®, doivent être prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladies ulcéreuses ou d'hémorragie gastro-intestinale. Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie gastro-intestinale qui prennent des AINS peuvent être exposés à un risque 10 fois plus élevé de manifester des saignements gastro-intestinaux comparativement aux patients traités ne présentant aucun de ces facteurs de risque. D'autres facteurs qui augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale chez les patients traités par des AINS comprennent l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'anticoagulants oraux, un traitement prolongé par des AINS, l'usage du tabac, la consommation d'alcool, un âge avancé et un mauvais état de santé général. La plupart des déclarations volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels touchent des patients âgés ou affaiblis, et il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population.

Afin de réduire au minimum le risque d'un événement indésirable de nature gastro-intestinale chez les patients traités par un AINS, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible. Les patients et les médecins doivent surveiller la manifestation de signes et symptômes d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales au cours du traitement par des AINS et amorcer rapidement une évaluation et un traitement dans le cas où un événement indésirable grave de nature gastro-intestinale est soupçonné. Ces mesures peuvent comprendre l'arrêt du traitement par l'AINS jusqu'à ce qu'on puisse écarter la présence de l'événement indésirable de nature gastro-intestinale. Pour les patients à risque élevé, des traitements sans AINS devraient être envisagés.

## **Hématologie**

### **Risque d'hémorragie**

Les AINS inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygénase inhibent l'agrégation plaquettaire et prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'AAS, leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre, ou de plus courte durée, et est réversible. Il faut surveiller attentivement les patients chez qui des modifications indésirables de la fonction plaquettaire pourraient se produire, comme dans le cas des patients atteints de troubles de la coagulation ou recevant des anticoagulants.

### **Dyscrasies sanguines**

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

L'anémie peut se manifester chez les patients recevant des AINS, y compris Caldolor<sup>®</sup>. Cela peut être attribuable à une rétention aqueuse, à la perte de sang occulte ou à un saignement abondant dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients traités par Caldolor<sup>®</sup> devraient faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite, le cas échéant.

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des élévations mineures d'au moins un résultat aux épreuves hépatiques peuvent se produire chez jusqu'à 15 % des patients prenant des AINS, dont l'ibuprofène. Ces anomalies des épreuves de laboratoire peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires tout au long du traitement. Des élévations notables des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) (approximativement 3 fois la limite supérieure de la normale ou plus) ont été signalées chez environ 1 % des patients ayant participé à des études cliniques sur les AINS. De plus, on a signalé de rares cas de réactions hépatiques graves, parfois mortelles, notamment des cas d'ictère, d'hépatite fulminante, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique. Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonctionnement hépatique ou des résultats anormaux aux épreuves hépatiques, il faut surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par l'ibuprofène. Si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique se manifestent ou si des réactions généralisées



surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.), le traitement par l'ibuprofène doit être interrompu.

## **Réactions d'hypersensibilité**

### **Réactions anaphylactoïdes**

Comme lors de l'utilisation des AINS en général, des réactions anaphylactoïdes sont survenues chez des patients n'ayant jamais été exposés à l'ibuprofène. Depuis la commercialisation du médicament, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant l'ibuprofène. Caldolor<sup>®</sup> ne doit PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce complexe de symptômes se manifeste habituellement chez des patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Intolérance à l'AAS**

Caldolor<sup>®</sup> ne doit PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de présenter une réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Sensibilité croisée**

Les patients qui sont sensibles à un AINS peuvent également être sensibles à un autre AINS.

### **Réactions cutanées graves**

Les AINS, dont l'ibuprofène, peuvent entraîner des réactions cutanées graves telles qu'une dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, qui peuvent être mortelles. Ces événements graves peuvent se manifester sans signes avant-coureurs. Il faut informer les patients des signes et symptômes de réactions cutanées graves et les prévenir d'arrêter le traitement par Caldolor<sup>®</sup> dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou tout autre signe d'hypersensibilité.

## **Infection**

Caldolor<sup>®</sup>, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

### **Méningite à liquide clair**

On a observé des cas de méningite à liquide clair avec fièvre et de coma chez les patients recevant un traitement par l'ibuprofène par voie orale. Bien qu'il soit plus probable que la méningite à liquide clair se manifeste chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé et de maladies du tissu conjonctif apparentées, on a signalé des cas chez des patients qui ne présentaient pas de maladie chronique sous-jacente. Si des signes ou symptômes de méningite se manifestent chez un patient traité par l'ibuprofène, ce traitement doit être interrompu et un

diagnostic différentiel doit être posé.

### **Neurologique**

Après avoir utilisé des AINS, comme Caldolor<sup>®</sup>, certains patients peuvent manifester les symptômes suivants : somnolence, étourdissements, vision trouble, vertiges, acouphène ou perte auditive, insomnie ou dépression. Si ces réactions indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance.

### **Ophthalmologique**

Une vision trouble ou réduite, un scotome et des modifications de la perception des couleurs ont été signalés lors de la prise orale d'ibuprofène. Il faut arrêter le traitement par l'ibuprofène si un patient présente de tels symptômes et l'adresser à un spécialiste afin qu'il se soumette à un examen ophtalmologique comprenant l'évaluation des champs visuels centraux et de la perception des couleurs.

### **Rénal**

La prudence est de mise lorsqu'on amorce un traitement par un AINS, comme Caldolor<sup>®</sup>, chez des patients considérablement déshydratés. Ceux-ci doivent être réhydratés avant de commencer le traitement.

L'administration prolongée d'AINS a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. On a également observé une toxicité rénale chez les patients chez lesquels les prostaglandines rénales jouent un rôle compensatoire dans le maintien de l'irrigation rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une diminution de la formation de prostaglandines proportionnelle à la dose et, de façon secondaire, du flux sanguin rénal, qui peut précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients exposés au risque le plus élevé de cette réaction sont ceux présentant un dysfonctionnement rénal, une insuffisance cardiaque, des troubles hépatiques, ceux prenant des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA et les personnes âgées. L'interruption du traitement par un AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

On ne possède pas de données provenant d'études cliniques contrôlées concernant l'utilisation de Caldolor<sup>®</sup> chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade avancé. Si le traitement par Caldolor<sup>®</sup> doit être amorcé chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade avancé, il faut surveiller étroitement la fonction rénale de ces patients. L'utilisation de Caldolor<sup>®</sup> est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Équilibre hydroélectrolytique**

L'utilisation d'AINS, comme Caldolor<sup>®</sup>, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose pouvant entraîner une rétention aqueuse et un œdème et, en conséquence, une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsqu'on prescrit Caldolor<sup>®</sup> à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui font de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection

prédisposant à une rétention aqueuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire**).

L'utilisation d'AINS, comme Caldolor<sup>®</sup>, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, les patients âgés et ceux qui reçoivent un traitement concomitant par des agents adrénolytiques, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes devraient être surveillés à intervalles réguliers (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **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. Si de tels symptômes urinaires se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, on doit interrompre le traitement par Caldolor<sup>®</sup> afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

### **Respiratoire**

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, mais peu courant, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

L'utilisation de Caldolor<sup>®</sup>, comme de tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes tentant de concevoir.

### **Sensibilité/résistance**

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil respiratoire**.)

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

**L'utilisation de Caldolor<sup>®</sup> est CONTRE-INDIQUÉE pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'entraîner un accouchement prolongé (voir TOXICOLOGIE).**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Avant le troisième trimestre de grossesse, Caldolor<sup>®</sup> ne doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits possibles pour la mère justifient le risque possible pour le fœtus.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer défavorablement la grossesse et le développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques indiquent la possibilité d'un risque accru d'avortement spontané et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, notamment des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

### **Travail et accouchement**

L'utilisation de Caldolor<sup>®</sup> est contre-indiquée pendant le travail et l'accouchement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Femmes qui allaitent**

L'administration de Caldolor<sup>®</sup> est contre-indiquée chez les mères qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de Caldolor<sup>®</sup> dans le traitement de la fièvre et de la douleur n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les études cliniques sur Caldolor<sup>®</sup> ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondaient autrement que les jeunes sujets. Il faut déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence, en commençant habituellement par la dose minimale recommandée, en raison de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence de maladies concomitantes ou de la prise simultanée de médicaments. Les patients âgés sont exposés à un risque accru d'événements indésirables graves de nature gastro-intestinale.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Étant donné que des ulcérations et des saignements graves dans le tractus gastro-intestinal peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, les médecins devraient surveiller la manifestation de signes ou symptômes de complications gastro-intestinales chez leurs patients.

Les résultats des épreuves de laboratoire pour les paramètres d'hématologie, de coagulation et de chimie clinique, particulièrement ceux qui sont des indicateurs des fonctions hépatique et rénale, doivent être surveillés conjointement avec le diagnostic et le traitement des états pathologiques sous-jacents du patient.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, 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 effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Au cours de la mise au point clinique, 122 patients présentant de la fièvre et 537 patients, de la douleur, ont été exposés à Caldolor<sup>®</sup>. Dans le cadre des études sur la fièvre, 92 patients ont reçu Caldolor<sup>®</sup> à des doses de 100 mg, de 200 mg ou de 400 mg, lesquelles ont été répétées toutes les quatre ou six heures, pendant une période allant jusqu'à 24 heures. Trente patients ayant de la fièvre ont reçu Caldolor<sup>®</sup> dans le cadre d'une étude sur le paludisme. Au cours des études sur la douleur, Caldolor<sup>®</sup> a été administré à une dose de 400 mg ou de 800 mg toutes les six heures. La majorité des patients (81 %) ont reçu leur dose après 24 heures. Les patients ont fait l'objet d'un suivi pendant un maximum de cinq jours ou jusqu'à la fin de leur participation.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

#### *Études sur la fièvre*

Les études sur la fièvre ont été réalisées chez des patients fébriles hospitalisés présentant des causes variées de fièvre et chez un petit nombre de patients présentant une fièvre liée au paludisme.

Les effets indésirables observés chez  $\geq 3$  % de tous les patients ayant reçu Caldolor<sup>®</sup> sont énumérés au **Tableau 1** ci-dessous.

**Tableau 1 : Nombre de patients manifestant des événements indésirables en cours de traitement selon le terme choisi; événements qui sont survenus chez  $\geq 3$  % des patients traités par Caldolor<sup>®</sup> dans le cadre d'études sur la fièvre**

Événement	Caldolor <sup>®</sup>			Placebo N = 28
	100 mg N = 31	200 mg N = 30	400 mg N = 31	
<i>Toute réaction</i>	27 (87 %)	25 (83 %)	23 (74 %)	25 (89 %)
Anémie	5 (17 %)	6 (20 %)	11 (36 %)	4 (14 %)
Éosinophilie	7 (23 %)	7 (23 %)	8 (26 %)	7 (25 %)
Hypokaliémie	4 (13 %)	4 (13 %)	6 (19 %)	5 (18 %)
Hypoprotéinémie	3 (10 %)	0	4 (13 %)	2 (7 %)
Neutropénie	2 (7 %)	2 (7 %)	4 (13 %)	2 (7 %)
Taux d'urée sanguine accrus	0	0	3 (10 %)	0
Hypernatrémie	2 (7 %)	0	3 (10 %)	0
Hypertension	0	0	3 (10 %)	0
Hypoalbuminémie	3 (10 %)	1 (3 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Hypotension	0	2 (7 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Diarrhée	3 (10 %)	3 (10 %)	2 (7 %)	2 (7 %)
Pneumonie bactérienne	3 (10 %)	1 (3 %)	2 (7 %)	0
Taux sanguins de lactico-déshydrogénase (LDH) accrus	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	1 (4 %)
Thrombocytémie	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0
Bactériémie	4 (13 %)	0	0	0

### Études sur la douleur

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous ont été relevés au cours de trois études cliniques multicentriques contrôlées menées chez des patients pendant la phase périopératoire. Les effets indésirables liés au traitement observés chez  $\geq 3$  % de tous les patients recevant Caldolor<sup>®</sup> dans le cadre de ces études sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2 : Événements indésirables liés au traitement selon le terme choisi; événements qui sont survenus chez  $\geq 3$  % des patients recevant Caldolor<sup>®</sup> dans le cadre d'études sur la douleur**

<b>Classification par système ou organe : terme choisi</b>	<b>Placebo (N = 373)</b>	<b>Caldolor<sup>®</sup> – ensemble des patients (N = 537)</b>
Tout événement survenu en cours de traitement	332 (89 %)	468 (87 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	62 (17 %)	103 (19 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	8 (2 %)	25 (5 %)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Rétention urinaire	12 (3 %)	26 (5 %)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires</b>		
Hémorragie vaginale	16 (4 %)	26 (5 %)
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Baisse du taux d'hémoglobine	3 (< 1 %)	14 (3 %)

**Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 3 %)**

**Troubles du système sanguin et lymphatique :** leucopénie, thrombocytopénie

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** otalgie

**Troubles endocriniens :** insuffisance surrénalienne

**Troubles gastro-intestinaux :** gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, xérostomie, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, iléus

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** douleur thoracique, œdème périphérique, inflammation, ecchymoses au point de perfusion, extravasation au point de perfusion, irritation au point de perfusion, douleur au point de perfusion, œdème au point de perfusion, insuffisance de plusieurs organes

**Trouble du système immunitaire :** hypersensibilité

**Infections et infestations :** cellulite, infection fongique des voies urinaires, mycose vulvovaginale

**Complications liées à une lésion, à un empoisonnement ou à une intervention :** anémie postopératoire, infection d'une plaie postopératoire, douleur suivant une intervention, complication liée à une plaie

**Résultats d'analyses :** taux sanguin réduit d'albumine, taux sanguin accru de créatinine, glycémie accrue, hypertension, résultats anormaux aux analyses sanguines, bruits respiratoires anormaux, taux accrus d'enzymes hépatiques, résultats anormaux à l'épreuve fonctionnelle hépatique, baisse de la saturation en oxygène, numération plaquettaire diminuée, débit urinaire réduit

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : acidose, hyperglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie

**Troubles de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif** : arthralgie, dorsalgie, douleur à la nuque, douleur dans les membres

**Troubles du système nerveux** : céphalées, hypoesthésie, syncope, tremblements, insomnie

**Troubles psychiatriques** : agitation, anxiété, état confusionnel, désorientation

**Trouble rénal et urinaire** : hématurie, insuffisance rénale aiguë

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux, dyspnée, épistaxis, congestion nasale, œdème pharyngé, douleur pharyngolaryngée, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, dépression respiratoire, insuffisance respiratoire, syndrome de l'apnée du sommeil, respiration sifflante

**Affections des tissus cutanés et sous-cutanés** : cellulite, escarre de décubitus, dermatite allergique, hyperhidrose, éruption cutanée

**Interventions chirurgicales et médicales** : drainage de plaie

**Troubles vasculaires** : thrombose veineuse profonde, hématome, hémorragie de la plaie

#### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Les anomalies signalées reflètent les états pathologiques sous-jacents importants observés dans les populations de patients qui ont été étudiées et les effets pharmacologiques de l'ibuprofène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, *Dyscrasies sanguines*).

#### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

L'expérience après la commercialisation de Caldolor<sup>®</sup> est limitée. Certaines mises en garde et précautions sont dérivées de l'expérience après commercialisation des présentations orales d'ibuprofène actuellement offertes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, *Interactions médicament-médicament – Diurétiques*).

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Aperçu**

Le potentiel pharmacodynamique de l'ibuprofène pour les interactions médicamenteuses provient de son inhibition non sélective de la cyclo-oxygénase-1 et 2 (COX-1 et COX-2), entraînant une production réduite des thromboxanes et des prostaglandines. En raison de son taux de liaison aux protéines plus élevé (> 90 %), l'ibuprofène peut provoquer des interactions médicamenteuses indésirables avec certains médicaments présentant un taux élevé de liaison aux protéines plasmatiques.



## **Interactions médicament-médicament**

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

Lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec l'AAS, le taux de liaison aux protéines de l'ibuprofène est réduit, bien que la clairance de l'ibuprofène libre ne soit pas modifiée. On ignore la signification clinique de cette interaction; toutefois, comme dans le cas des autres AINS, l'administration concomitante de Caldolor<sup>®</sup> et d'AAS n'est pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables accrus.

L'utilisation concomitante d'autres AINS inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de la cyclo-oxygénase au cours du traitement par Caldolor<sup>®</sup> n'est pas recommandée.

### **Anticoagulants**

Les effets de la warfarine et des AINS sur les saignements gastro-intestinaux sont synergiques; ainsi, les utilisateurs des deux médicaments en concomitance présentent un risque plus élevé d'hémorragie gastro-intestinale grave que les patients qui prennent l'un ou l'autre de ces médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie**).

### **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)**

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. Cette interaction doit être prise en considération chez les patients prenant des AINS en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA.

### **Diurétiques**

Les études cliniques et les observations après commercialisation ont montré que l'ibuprofène peut réduire les effets natriurétiques du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cette réponse est attribuable à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Les patients recevant un traitement concomitant avec des AINS doivent être suivis de près pour déceler les signes d'insuffisance rénale et, également, pour assurer l'efficacité diurétique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Glucocorticoïdes**

Certains patients peuvent présenter une carence en glucocorticoïdes véritable ou relative, particulièrement les patients aux soins intensifs et pendant la période périopératoire. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'une utilisation concomitante possible de Caldolor<sup>®</sup> et de glucocorticoïdes est envisagée chez ces patients.

Lors des études cliniques portant sur Caldolor<sup>®</sup>, les patients qui recevaient un traitement par des glucocorticoïdes ou qui devaient recevoir un tel traitement ont été écartés de l'étude en raison des interactions médicamenteuses indésirables connues entre un inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase et les glucocorticoïdes, lesquelles augmentent considérablement le risque d'hémorragie et/ou de perforation gastro-intestinales.

### **Lithium**

Les AINS ont entraîné des élévations des taux plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et sa clairance rénale a diminué de 20 %. Cet effet a été attribuable à l'inhibition de la synthèse

rénale des prostaglandines par les AINS. Par conséquent, lorsque des AINS et le lithium sont administrés en même temps, les patients doivent être observés attentivement pour déceler les signes de toxicité liée au lithium.

### **Méthotrexate**

On a observé que les AINS inhibent de façon compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les coupes de tissus rénaux de lapins, ce qui indique que les AINS peuvent accentuer la toxicité liée au méthotrexate. La prudence est de mise lorsque des AINS sont administrés en concomitance avec le méthotrexate.

### **Antagonistes des récepteurs H2**

Lors d'études menées chez des sujets volontaires, l'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a exercé aucun effet significatif sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

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

L'administration concomitante d'AINS et d'ISRS peut augmenter le risque d'hémorragies et d'ulcères gastro-intestinaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil gastro-intestinal**).

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

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

Les interactions du médicament avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

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

La capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines doit être déterminée chez chaque patient ayant reçu un traitement par Caldolor<sup>®</sup> selon son état physique et mental global.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques – généralités**

- Chez les patients présentant un état instable de nature respiratoire ou cardiovasculaire, Caldolor<sup>®</sup> doit être administré seulement lorsque ces instabilités sont prises en charge de façon adéquate. Le patient doit être bien hydraté avant l'administration de Caldolor<sup>®</sup>.

- Caldolor<sup>®</sup> non dilué dans une solution appropriée est hémolytique et ne doit donc pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Certains patients peuvent manifester des douleurs légères ou modérées liées à la perfusion et/ou des douleurs au point d'injection.

### **Considérations posologiques – fièvre**

- Caldolor<sup>®</sup> réduit la valeur seuil de température fébrile. Une mesure appropriée doit être effectuée pour favoriser une dissipation adéquate de la chaleur corporelle.
- Caldolor<sup>®</sup> est associé à une dose-réponse se situant dans une plage allant de 100 à 400 mg par perfusion d'une dose unique chez les adultes. Il doit être administré à la plus faible dose efficace et durant la plus courte période possible en tenant compte de l'état pathologique de chaque patient et des objectifs du traitement. Après avoir observé la réponse au traitement initial par Caldolor<sup>®</sup>, la dose et la fréquence d'administration doivent être ajustées pour répondre aux besoins de chaque patient. La dose quotidienne totale de 2400 mg ne doit pas être dépassée. On doit réduire cette dose limite chez les patients ayant récemment reçu un autre AINS inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase ou chez qui on prévoit en administrer un, peu importe la voie d'administration.

### **Dose recommandée et ajustement posologique – fièvre**

Perfuser Caldolor<sup>®</sup> dilué de façon appropriée à raison de 200 à 400 mg, par voie intraveineuse. La perfusion doit être faite dans une grosse veine dans la mesure du possible. Le temps de perfusion recommandé est de 30 minutes. Une perfusion de plus courte durée peut être tentée seulement si l'état général du patient est stable et si les bienfaits possibles d'une perfusion plus rapide l'emportent sur les risques éventuels. Si aucune réponse antipyrétique n'est observée 4 heures après la première dose, l'administration d'un traitement additionnel et/ou d'un traitement de rechange pour réduire la fièvre doit être envisagée. La réponse antipyrétique peut être maintenue en répétant l'administration de la dose initiale toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à un maximum de 24 heures. La dose quotidienne totale maximale recommandée est de 2400 mg.

### **Considérations posologiques – douleur**

- Caldolor<sup>®</sup> est indiqué en traitement d'appoint aux opioïdes intraveineux pendant la période postopératoire pour le soulagement de la douleur modérée ou grave chez les patients ayant subi une anesthésie générale. Chez les patients ayant subi leur chirurgie sous anesthésie régionale, telle qu'une anesthésie péridurale, une rachianesthésie ou autre anesthésie par blocage nerveux, une évaluation clinique particulière est nécessaire avant d'utiliser Caldolor<sup>®</sup>, surtout chez les patients porteurs d'une sonde péridurale à demeure.
- L'administration de Caldolor<sup>®</sup> est recommandée au moment de pratiquer l'incision cutanée lorsque l'état global du patient est stabilisé.

### **Dose recommandée et ajustement posologique – douleur**

Perfuser Caldolor<sup>®</sup> dilué de façon appropriée par voie intraveineuse. La perfusion doit être faite dans une grosse veine dans la mesure du possible. La durée de la perfusion recommandée est de

30 minutes. Une durée de perfusion plus courte peut être tentée seulement si l'état général du patient est stable et si les bienfaits possibles d'une perfusion plus rapide l'emportent sur les risques éventuels.

Administrer de 400 à 800 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures selon les besoins. La dose maximale recommandée est de 2400 mg par jour. Ne pas dépasser 3200 mg. De façon similaire, un temps de perfusion supérieur à 24 heures doit être justifié d'après les résultats des évaluations continues des bienfaits par rapport aux risques.

### **Oubli d'une dose**

(Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – **Dose recommandée et ajustement posologique.**)

### **Administration**

Caldolor<sup>®</sup> est présenté sous forme d'une solution stérile destinée à une administration par perfusion intraveineuse après une dilution appropriée seulement.

Caldolor<sup>®</sup> ne doit pas être administré sous forme de bolus intraveineux ou d'injection intramusculaire.

La solution de Caldolor<sup>®</sup> doit être diluée avant la perfusion intraveineuse. Diluer dans 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution physiologique salée), de solution de dextrose à 5 % pour injection (D5W), USP, ou de soluté lactate de Ringer.

Diluer jusqu'à une concentration finale de 4 mg/ml ou moins. La solution de Caldolor<sup>®</sup> diluée peut être conservée à température ambiante pendant au maximum 24 heures.

Tous les médicaments destinés à une administration parentérale doivent être inspectés visuellement avant usage afin de vérifier la présence possible de particules et de changement de couleur.

### **Incompatibilité médicamenteuse**

Les médicaments suivants, administrés par voie intraveineuse, ne sont pas compatibles avec la solution diluée de Caldolor<sup>®</sup> lorsqu'ils sont administrés en concomitance par une seule tubulure intraveineuse : ciprofloxacine, diphenhydramine, dopamine, lévofloxacine et lidocaïne.

### **SURDOSAGE**

Les signes et symptômes suivants se sont manifestés chez les personnes ayant subi une surdose d'ibuprofène oral : douleurs abdominales, nausées, vomissements, somnolence et étourdissements.

Il n'existe pas d'antidote connu à l'ibuprofène. En cas d'un surdosage par inadvertance, il faut arrêter le traitement par Caldolor<sup>®</sup> et amorcer un traitement des symptômes, le cas échéant. Le

patient doit être surveillé de près pour vérifier ses fonctions cardiovasculaire et respiratoire. On doit faire le suivi des résultats des épreuves de laboratoire qui sont indicateurs des fonctions rénale, hépatique et gastro-intestinale et de la coagulation. Si une prise en charge clinique est justifiée, elle peut comprendre le soutien respiratoire par oxygénothérapie et par pression positive expiratoire en cas de détresse respiratoire, l'administration de vasopresseurs en cas d'hypotension, la prise de diurétiques pour traiter l'oligurie, le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons en présence d'un risque de lésion des muqueuses gastro-intestinales et le recours à des transfusions de composants de sang frais en cas d'anomalies du métabolisme et de la coagulation.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour obtenir les renseignements les plus récents.

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

### **Mode d'action**

Caldolor<sup>®</sup> inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) et celle de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et bloque ainsi la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes; toutefois, le mode d'action de Caldolor<sup>®</sup>, comme celui des autres AINS, n'est pas totalement compris.

### **Pharmacodynamique**

Caldolor<sup>®</sup> est un AINS inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase qui procure des effets anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique.

Les résultats d'une étude de pharmacologie clinique montrent que l'ibuprofène administré par perfusion intraveineuse en une dose unique (doses de 100, 200 et 400 mg) réduit de 15 à 30 % le taux de filtration glomérulaire en fonction de la dose.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration intraveineuse d'une dose unique de Caldolor<sup>®</sup> à raison de 100 mg, 200 mg et 400 mg, en une perfusion pendant plus de 30 minutes chez des patients fébriles hospitalisés (étude CPI-CL-004) sont présentés ci-dessous.

**Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques  
chez des sujets fébriles hospitalisés**

	Étude CPI-CL-004 : perfusion de 30 minutes (patients fébriles hospitalisés)		
	Caldolor®		
	100 mg	200 mg	400 mg
<b>Nombre de patients</b>	31	30	31
<b>ASC (µg·h/ml) (écart-type)</b>	22,3 ± 12,8	32,6 ± 17,4	70,6 ± 31,9
<b>C<sub>max</sub> (µg/ml) (écart-type)</b>	12,1 ± 6,8	18,9 ± 10,5	39,8 ± 17,8
<b>T<sub>max</sub> (h) (écart-type)</b>	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,0
<b>T<sub>1/2</sub> (h) (écart-type)</b>	2,5 ± 1,2	2,1 ± 1,1	2,26 ± 1,0

### **Distribution**

L'ibuprofène est un mélange racémique des isomères [-]R et [+]S. Des études *in vivo* et *in vitro* indiquent que l'isomère [+]S est responsable de l'activité clinique. La forme [-]R, même si l'on croit qu'elle est inactive sur le plan pharmacologique, subit une interconversion lente, mais pas complète (~ 60 %), en sa forme active [+]S chez les adultes. L'isomère [-]R sert de réservoir en circulation pour maintenir les concentrations du médicament actif.

L'ibuprofène, comme la plupart des AINS, se lie fortement aux protéines (liaison > 99 % à une dose de 20 µg/ml). La liaison aux protéines est saturable, et à des concentrations > 20 µg/ml, la liaison est non linéaire. Selon les données sur les doses orales, il y a des changements du volume de distribution de l'ibuprofène liés à l'âge ou à la fièvre.

### **Métabolisme**

L'ibuprofène est fortement métabolisé par le foie par les isoenzymes du CYP. Il existe également des preuves d'un long cycle entérohépatique.

### **Excrétion**

Chez les humains, l'excrétion de l'ibuprofène est rapide et complète à un taux supérieur à 90 % d'une dose ingérée et excrétée dans l'urine sous forme de métabolites ou de leurs conjugués.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité de Caldolor® dans le traitement de la fièvre et de la douleur n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

**Gériatrie :** (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités.**)

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie.**)

### **Insuffisance hépatique**

Caldolor® n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. L'ibuprofène est largement métabolisé dans le foie par les isoenzymes du CYP. Caldolor® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Insuffisance rénale**

Caldolor<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave ou d'une néphropathie évolutive. Caldolor<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés par voie rénale. L'effet de l'ibuprofène sur l'inhibition de la production rénale de prostaglandines peut augmenter le risque d'événements rénaux indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver ce médicament à une température ambiante contrôlée (15-30 °C).

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

Caldolor<sup>®</sup> est présenté dans des boîtes de 25 fioles, chacune contenant une dose unique de 400 mg d'ibuprofène (100 mg/ml, 4 ml) ou de 800 mg d'ibuprofène (100 mg/ml, 8 ml).

Chaque millilitre de solution contient 100 mg d'ibuprofène.

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, acide chlorhydrique pour ajuster le pH et 78 mg/ml d'arginine à un rapport molaire arginine:ibuprofène de 0,92:1.

Caldolor<sup>®</sup> est un produit stérile destiné exclusivement à une administration intraveineuse.

Le bouchon de la fiole de Caldolor<sup>®</sup> ne contient pas de latex de caoutchouc naturel, de caoutchouc naturel sec ni de combinaisons de caoutchouc naturel.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

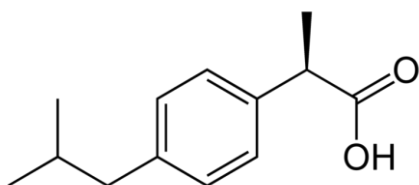
#### Principe actif

Dénomination commune : ibuprofène

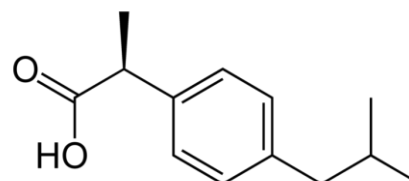
Nom chimique : acide (±)-2-(*p*-isobutylphényl) propionique

Formule moléculaire et  
masse moléculaire :  $C_{13}H_{18}O_2$  206,28

Formule développée :



Ibuprofène R



Ibuprofène S

Propriétés physicochimiques :

L'ibuprofène est une poudre blanche dont le point de fusion est de 75-77 °C. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (< 1 mg/ml) et facilement soluble dans des solvants organiques, tels que l'éthanol et l'acétone.

Chaque millilitre de la solution de Caldolor<sup>®</sup> contient 100 mg d'ibuprofène, USP et Ph. Eur., dans l'eau pour injection, USP, avec acide chlorhydrique (HCl) pour l'ajustement du pH.

### ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques à répartition aléatoire portant sur Caldolor<sup>®</sup> NE visaient PAS à déceler les différences entre les événements indésirables de nature cardiovasculaire dans un contexte de soins prolongés.

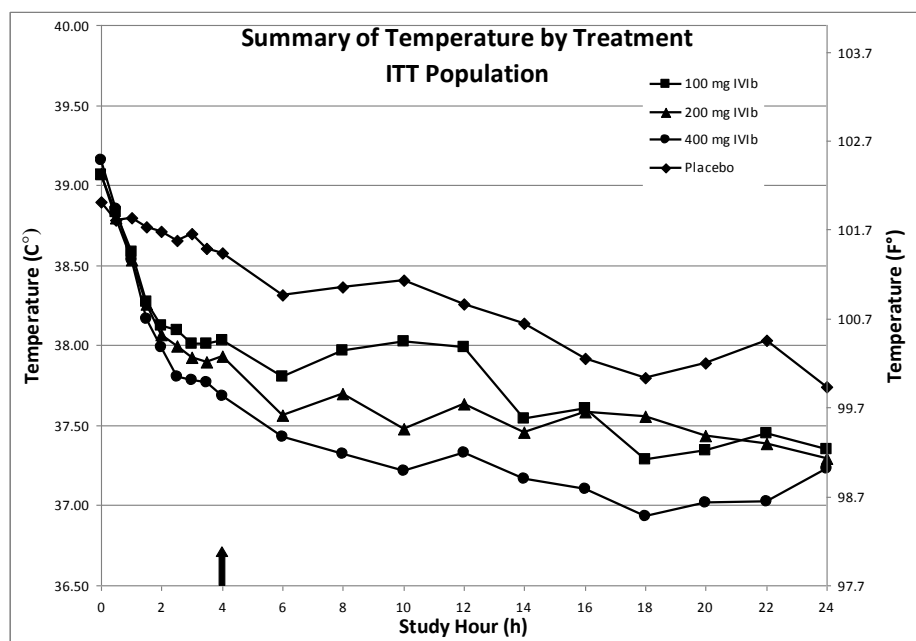
#### Antipyrétique (qui combat la fièvre)

L'effet de Caldolor<sup>®</sup> sur la fièvre a fait l'objet de deux études à double insu et à répartition aléatoire, auxquelles ont participé, au total, 180 patients, hommes et femmes, âgés de 17 à 89 ans.



## Résultats des études

Dans le cadre d'une seule étude multicentrique, 120 patients hospitalisés (88 hommes et 32 femmes) atteints de la fièvre (température de 38,3 °C ou plus), ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir Caldolor® à raison de 100 mg, de 200 mg, de 400 mg ou un placebo, toutes les 4 heures pendant 24 heures. Cette étude incluait à la fois des patients peu malades et des patients gravement malades (c'est-à-dire les patients ayant besoin d'une ventilation mécanique à cause d'une insuffisance respiratoire, de vasopresseurs pour traiter l'hypotension ou des deux). Le principal paramètre d'évaluation était le pourcentage de patients ayant une température inférieure à 38,3 °C 4 heures après l'administration de la première dose d'ibuprofène par voie intraveineuse dans le groupe ayant reçu la dose de 400 mg. Après 4 heures, le pourcentage de patients ayant une température inférieure à 38,3 °C était de 32 % dans le groupe sous placebo (n = 28), de 77 % dans le groupe qui a reçu l'ibuprofène à raison de 400 mg (n = 31), de 73 % dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg (n = 30) et de 65 % dans celui ayant reçu la dose de 100 mg (n = 31). Les profils de température corporelle moyenne pour tous les groupes de traitement, pendant une période maximale de 4 heures, sont illustrés dans le graphique ci-dessous, qui comprend les points de données pendant un traitement d'entretien de 24 heures.



English	French
Summary of Temperature by Treatment ITT Population	Résumé de la température de la population en intention de traiter par traitement
Temperature (C°)	Température (°C)
Temperature (F°)	Température (°F)
Study Hour (h)	Heure de l'étude
100 mg IVib	100 mg, ibuprofène par voie i.v.
200 mg IVib	200 mg, ibuprofène par voie i.v.
400 mg IVib	400 mg, ibuprofène par voie i.v.
Placebo	Placebo

On a obtenu des données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité du médicament dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo, mené dans un seul centre, auprès de patients adultes fébriles hospitalisés atteints d'un paludisme non compliqué dû à *P. falciparum*.

### **Analgsie (soulagement de la douleur)**

L'effet de Caldolor® en traitement d'appoint de la douleur postopératoire par la morphine administrée par voie intraveineuse a été étudié dans le cadre de trois études multicentriques, à double insu et à répartition aléatoire. Ces trois études comprenaient, au total, 910 patients âgés de 18 à 80 ans.

### **Résultats des études**

Une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo a été menée afin d'évaluer l'efficacité de Caldolor® dans le traitement de la douleur modérée ou grave chez des patients adultes devant subir une chirurgie orthopédique du genou ou de la hanche. Cette étude a été menée chez 185 patients, 65 hommes et 120 femmes. Caldolor® à raison de 800 mg ou un placebo a été administré à peu près au moment de l'instauration de l'anesthésie, avant la chirurgie, et toutes les 6 heures par la suite jusqu'à un maximum de 5 doses suivant la dose initiale administrée à l'heure 0 jusqu'à la 24<sup>e</sup> heure. Lors des études cliniques antérieures, la dose initiale était administrée à la fin de la chirurgie. Le critère d'évaluation principal était l'aire sous la courbe des mesures à l'échelle visuelle analogique de 100 mm (ASC-EVA) avec étude des mouvements de la 6<sup>e</sup> à la 28<sup>e</sup> heure. On a observé, par rapport au placebo, une réduction significative de la douleur occasionnée par le mouvement, telle que mesurée par l'ASC-EVA pendant la période de la 6<sup>e</sup> à la 28<sup>e</sup> heure ( $p < 0,001$ ). Les données sur la réduction de la douleur au repos appuyaient ce critère d'évaluation.

Des données probantes appuyant l'efficacité ont été obtenues lors de deux autres études multicentriques, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo portant sur Caldolor® en traitement d'appoint dans le soulagement de la douleur modérée ou grave par la morphine administrée par voie intraveineuse chez des patients adultes en phase postopératoire. La première étude a été menée chez 406 patients (87 hommes, 319 femmes) soumis à une chirurgie gynécologique, orthopédique ou abdominale non urgente. On a comparé Caldolor® à raison de 400 mg ou de 800 mg toutes les 6 heures au placebo. La deuxième étude a été menée chez 319 femmes subissant une hystérectomie abdominale non urgente. Caldolor® administré à une dose de 800 mg toutes les 6 heures a été comparé au placebo.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

L'ibuprofène oral est utilisé chez les humains depuis plus de 30 ans et ses effets anti-inflammatoire, analgsique et antipyrétique sont bien reconnus comme des effets pharmacologiques de l'ibuprofène.

### **Pharmacodynamie**

On croit que le mode d'action de l'ibuprofène comprend l'inhibition de la production des prostaglandines par la cyclo-oxygénase; toutefois, le mode d'action exact de l'ibuprofène reste

inconnu. L'ibuprofène inhibe l'activité de la COX-1 et de la COX-2 et, en conséquence, la synthèse des prostaglandines et des thromboxanes. L'inhibition de la COX-2 semble en partie être responsable des effets antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires des AINS (dont l'ibuprofène). L'inhibition de la COX-1 est, croit-on, responsable des effets indésirables associés à l'administration de l'ibuprofène, particulièrement ceux menant à des ulcères gastriques.

Des modèles animaux servant à l'étude de la douleur ont été mis au point pour prévoir la réponse analgésique chez les humains. L'ibuprofène administré par voie orale a exercé un effet inhibiteur marqué lors du test d'induction des convulsions par le phénylbenzoquinone chez les souris. L'ibuprofène administré par voie orale ou sous-cutanée a également inversé les effets de l'hyperalgésie et de l'œdème induits par l'inflammation, a augmenté le seuil de la douleur et a produit une activité antipyrétique chez les rats. Chez les cobayes, l'ibuprofène oral a exercé un puissant effet anti-inflammatoire lors d'un test de sensibilité de l'érythème aux rayons ultraviolets. De plus, l'ibuprofène oral a exercé un effet analgésique positif sur les souris traitées après une chirurgie, comme l'ont prouvé une activité locomotrice significativement plus élevée à partir du 2<sup>e</sup> jour jusqu'au 5<sup>e</sup> jour après la chirurgie, et un retour plus rapide à un niveau d'activité et à une consommation d'eau stables, comparativement aux souris non traitées.

## **Pharmacocinétique**

### **Distribution**

La distribution de l'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C, administré par voie orale, a fait l'objet de recherches chez les rats, les lapins et les chiens.

Les études sur la distribution ont permis de montrer que, chez le rat, les concentrations tissulaires d'ibuprofène étaient supérieures à ses concentrations plasmatiques, mais, chez le chien, les concentrations tissulaires d'ibuprofène étaient moins élevées que ses concentrations plasmatiques. Toutefois, on a noté des taux élevés d'ibuprofène dans la bile des chiens. Après une administration répétée, l'ibuprofène ne s'est pas accumulé dans le foie des rats ou des chiens. Après l'administration à des rats de plusieurs doses de 20 mg/kg/jour, l'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C s'est accumulé dans les surrénales, les ovaires, les tissus adipeux et, en moins grande quantité, dans la peau. La fonction et la structure de ces tissus sont restées normales. Chez les chiens, malgré des taux plasmatiques élevés, une concentration élevée du médicament n'a été décelée que dans la bile, laissant supposer une circulation entérohépatique.

Les études sur la distribution tissulaire chez des rates et des lapines gravides ont permis de démontrer que l'ibuprofène et ses métabolites passent librement dans le placenta.

À des concentrations atteignant 100 µg/ml d'ibuprofène, un taux supérieur à 90 % du médicament était lié aux protéines plasmatiques chez les rats et les chiens.

### **Métabolisme**

Le métabolisme du médicament chez les animaux a été étudié après l'administration orale de l'ibuprofène marqué à des rats, à des lapins et à des chiens. Chez les rats, la plus grande partie du contenu plasmatique était de l'ibuprofène inchangé et le reste était majoritairement sous forme

de métabolite A et, en quantité moindre, de métabolites B et C. Dans les études sur les lapins, l'ibuprofène s'est dispersé beaucoup plus rapidement que le métabolite B; de plus, le plasma des lapins contenait également des quantités plus faibles de métabolites A, C et D, ce dernier étant un autre métabolite qu'on ne trouve pas chez les autres espèces. Lors des études sur les chiens, on a observé la présence d'aucun métabolite dans le plasma, toute la radioactivité étant présente sous la forme d'ibuprofène.

Les métabolites A et B, décelés dans les études sur les animaux, correspondent aux deux principaux métabolites de l'ibuprofène décelés dans l'urine de sujets humains, soit l'acide (+)-2,4'-(2-hydroxy-2-méthylpropyl) phénylpropionique et l'acide (+)-2,4' (2-carboxypropyl) phénylpropionique, respectivement. Les métabolites appelés C et D n'ont pas encore été décelés chez les humains.

## **Excrétion**

Les mesures de la radioactivité dans l'urine et les fèces chez les chiens, après l'administration d'une dose unique orale de 8 mg/kg, ont montré que 60 % de la dose était éliminée au cours des 24 premières heures et que la proportion avait atteint 80 et 100 % après 3 à 5 jours. On a observé que la distribution de la radioactivité dans l'urine et les fèces était d'environ 2 pour 1, respectivement. En outre, les taux de radioactivité à l'intérieur des tissus des chiens n'ont pas dépassé ceux du plasma après l'administration répétée de doses de 8 mg/kg deux fois par jour; toutefois, des concentrations extrêmement élevées ont été observées dans la bile. Par conséquent, il est probable que la radioactivité mesurée dans les fèces provient de la bile.

## **Pharmacologie et innocuité**

### Études sur la tolérance locale et la compatibilité

Cumberland a mené une étude sur la tolérance locale chez des lapins à une concentration de 1,6, de 20 et de 100 mg/ml (mg/kg), à des pH variant de 7,4 à 7,8; des études *in vitro* sur la compatibilité ont également été réalisées sur des échantillons de sérum, de plasma et de sang humains à des concentrations de 1,6, de 4,0 et de 100 mg/ml. L'étude sur la tolérance locale a montré qu'une concentration de 1,6 mg/ml produisait des résultats comparables à ceux obtenus dans le groupe témoin, à l'exception d'une incidence accrue de congestion des petits vaisseaux, tandis que les concentrations de 20 et de 100 mg/ml ont entraîné des changements plus marqués quant à l'irritation. Caldolor<sup>®</sup> en solution a été compatible avec le sérum et le plasma humains à des concentrations atteignant 100 mg/ml et n'a pas entraîné d'hémolyse à des concentrations allant jusqu'à 4,0 mg/ml. À une concentration de 100 mg/ml, on a observé une hémolyse de 97,4 %.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicologie non clinique**

Le profil de toxicité de l'ibuprofène a été bien décrit dans les publications scientifiques, principalement après l'administration orale, mais également suivant l'administration par d'autres voies, notamment la voie intraveineuse. En plus des données de base sur la toxicologie de l'ibuprofène, des études de toxicologie ont été réalisées chez des chiens afin d'évaluer la toxicité et la toxicocinétique de l'ibuprofène.

### Toxicité aiguë

Les études de toxicologie publiées portant sur l'ibuprofène comprennent de nombreuses études sur la toxicité aiguë chez des souris et des rats recevant le médicament par voie orale, intrapéritonéale, sous-cutanée, et intraveineuse. Ces études indiquent que les effets gastro-intestinaux, y compris l'ulcération et l'érosion gastriques et intestinales, sont les résultats prédominants obtenus après une administration orale ou parentérale de courte durée d'ibuprofène à doses élevées. De tels résultats ont été obtenus chez les rats après l'administration intraveineuse de doses de 270 et de 530 mg/kg. On a observé une légère prostration, une incoordination motrice légère et une dyspnée chez des rats après l'administration intraveineuse de doses de 100 et de 150 mg/kg. Chez des chiens beagle, l'administration d'une dose unique de 120 mg/kg a également entraîné des effets gastro-intestinaux macroscopiques.

### Toxicité de doses répétées

Plusieurs études de toxicité portant sur l'administration par voie orale de doses répétées ont également été publiées, notamment les suivantes : une étude de 90 jours sur l'alimentation chez des souris recevant 19, 75 et 300 mg/kg/jour; une étude de 90 jours sur le gavage oral chez des rats recevant 20, 60 et 180 mg/kg/jour; une étude de 6 mois sur la toxicité de doses orales chez des rats recevant 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour; une étude de 30 jours sur la toxicité de doses orales chez des chiens beagle recevant 4, 8 et 16 mg/kg/jour; une étude de 6 mois sur la toxicité de doses orales chez des chiens beagle recevant 2, 4 et 16 mg/kg/jour; une étude de 6 mois sur la toxicité de doses orales chez des singes recevant 100, 200 et 300 mg/kg/jour. Les résultats d'une étude de 14 jours sur la toxicité de doses intraveineuses chez des singes recevant 50, 100 et 200 mg/kg/jour ont également été publiés. Ces études ont montré que les résultats prédominants étaient les effets gastro-intestinaux, notamment l'ulcération gastrique et intestinale. On a observé une hypertrophie de certains organes, notamment le foie, chez des souris et des rats, bien que ces résultats n'aient été associés à aucune donnée histopathologique. L'anémie a également été observée chez les rats, les chiens et les singes après une administration prolongée par voie orale de doses élevées d'ibuprofène. On a obtenu des résultats comparables quant à l'ulcération gastro-intestinale chez les chiens et les singes après l'administration par voie intraveineuse de doses répétées d'ibuprofène.

Afin d'ajouter des données au profil de toxicité des doses orales établi au cours de ces études, Cumberland a mené des études de toxicité additionnelles chez des chiens beagle, dont une étude de 10 jours sur la détermination d'une plage de doses intraveineuses et orales, et deux études de 28 jours sur la toxicité de doses intraveineuses, chacune de ces études comportant un groupe de comparaison recevant par voie orale la dose la plus élevée. Les chiens beagle semblent l'espèce la plus sensible lors des études de toxicité. Les doses administrées au cours de la première étude de 28 jours étaient de 1, de 5 et 15 mg/kg/jour (en trois doses quotidiennes fractionnées) et, au cours de la deuxième étude, les doses étaient de 15, de 30 et de 45 mg/kg/jour (en trois doses quotidiennes fractionnées). Les deux études de 28 jours comprenaient des analyses toxicocinétiques. Ces études ont montré que l'administration par voie intraveineuse était associée à des résultats comparables à ceux observés dans le cadre des études sur la toxicité des doses orales, dont l'ulcération gastro-intestinale, les lésions rénales et l'anémie, particulièrement dans le groupe recevant la dose de 45 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale et intraveineuse. Les résultats ont montré que les concentrations sanguines d'ibuprofène mesurées chez les groupes ayant reçu les doses de 15 et de 30 mg/kg/jour chez les chiens beagle ont atteint les

concentrations sanguines d'ibuprofène mesurées chez des sujets humains ayant reçu des doses de 400 et de 800 mg/kg/jour. Selon la surface corporelle, les doses d'ibuprofène de 15 et de 30 mg/kg/jour administrées à des chiens beagle sont équivalentes à celles de 800 et de 1600 mg/kg/jour administrées à des sujets humains.

### Génotoxicité

L'ibuprofène n'a pas montré d'effets mutagènes lors des tests d'Ames, en présence ou en l'absence d'activation métabolique; on a par ailleurs observé une faible réponse génotoxique lors de l'épreuve sur les échanges de chromatides sœurs aux doses de 50 et de 100 mg/kg, sans aucun effet à une dose de 25 mg/kg. On n'a obtenu aucune preuve de la carcinogénicité de l'ibuprofène chez les souris ou les rats.

### Effets toxiques sur la reproduction

Les effets toxiques de l'ibuprofène sur la reproduction et le développement ont fait l'objet de recherches dont les études sont publiées, notamment une étude sur la fertilité et l'alimentation chez des rats recevant des doses de 20 et de 30 mg/kg/jour, une étude portant sur les effets toxiques sur le développement chez des rattes recevant des doses de 7,5, de 20, de 60 et de 180 mg/kg/jour administrées du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation, une autre étude des effets toxiques sur le développement chez des rattes recevant des doses de 7,5 et de 30 mg/kg/jour administrées pendant toute la durée de la gestation jusqu'à la parturition et, enfin, une étude des effets toxiques sur le développement chez des lapines recevant des doses de 7,5, de 20 et de 60 mg/kg/jour administrées du 1<sup>er</sup> au 29<sup>e</sup> jour de gestation. Les effets indésirables de l'ibuprofène sur la reproduction sont non précisés, mais sont conformes à ses effets toxiques généraux, dont ceux touchant le tractus gastro-intestinal et les reins, ainsi que l'anémie.

## RÉFÉRENCES

1. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, *et al.* Some aspects of the pharmacology, metabolism, and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970;10:9-26.
2. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
3. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR *et al.* The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997;336:912-918.
4. Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Scorza Barcellona P, Corradino C. The role of direct tissue contact in the production of gastrointestinal ulcers by anti-inflammatory drugs in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;50:283-289.
5. Dascombe MJ. The pharmacology of fever. *Prog Neurobiol* 1985;25:327-373.
6. Elliott GA, Purmalis A, VanderMeer DA, Denlinger RH. The propionic acids. Gastrointestinal toxicity in various species. *Toxicol Pathol* 1988;16(2):245-250.
7. Hayes KE, Raucci JA Jr, Gades NM, Toth LA. An evaluation of analgesic regimens for abdominal surgery in mice. *Contemp Top Lab Anim Sci* Novembre 2000;39(6):18-23.
8. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Dans : Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basic of Therapeutics 1996:617-657.
9. Ivey KJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Actions of therapeutic agents. *Am J Med* 1988;84(2A):41-8.
10. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Pract* 2010; 19 juillet, publication électronique.
11. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Pothipak N, Duangdee C, Warrell DA *et al.* Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria but prolongs parasitemia. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(1):51-55.
12. Matson DJ, Broom DC, Carson SR, Baldassari J, Kehne J, Cortright DN. Inflammation-induced reduction of spontaneous activity by adjuvant: A novel model to study the effect of analgesics in rats. *J Pharmacol Exp Ther* Janvier 2007;320(1):194-201.
13. Milton AS. Evidence for the involvement of prostaglandins in pyrogen fever. Dans : Fever New York: Raven Press, 1980:141-148.
14. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. A multi-center,

randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Critical Care* 2010;14:R125 1-13.

15. Rao CS, Muralidhar N, Naidu MU, Junnarkar AY, Singh PP. A rapid method for evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity in rats. *Indian J Exp Biol* Février 1991;29(2):120-2.
16. Römer D. Pharmacological evaluation of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* Octobre 1980;10 Suppl 2:247S-251S.
17. Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (iv-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain Med* 2010:1-10.
18. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A Multicenter, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clin Therapeut* 2009;31(9):1922-1935.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr CALDOLOR® (ibuprofène pour injection intraveineuse)

Caldolor® doit être administré par un professionnel de la santé. Les renseignements contenus dans ce dépliant peuvent aider le consommateur à en apprendre davantage sur ce médicament.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Caldolor® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. C'est un résumé conçu spécialement pour être lu par le consommateur. Il ne donne donc PAS tous les renseignements pertinents au sujet de Caldolor®. Consultez votre médecin et votre pharmacien régulièrement et posez-leur des questions sur votre état de santé et sur les médicaments que vous prenez.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

Caldolor® est un médicament vendu sur ordonnance utilisé chez les patients adultes pour :

- diminuer la fièvre chez les patients qui doivent recevoir des médicaments par une tubulure intraveineuse (i.v.);
- prendre en charge les douleurs modérées ou graves lorsqu'il est utilisé en traitement d'appoint à un analgésique opioïde par voie intraveineuse (analgésique puissant).

##### Les effets de ce médicament :

Caldolor® est ce qu'on appelle un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase. Il réduit la fièvre et la douleur. Caldolor® ne peut PAS guérir votre maladie ni prévenir son aggravation.

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

Caldolor® ne doit pas vous être administré dans les cas suivants :

- Vous avez des allergies connues ou avez eu des réactions anaphylactoïdes à l'ibuprofène.
- Vous avez déjà manifesté de l'asthme, de l'urticaire ou des réactions de type allergique après avoir reçu de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS.
- Vous êtes allergique à l'AAS ou à d'autres AINS.
- Vous avez récemment subi un pontage aortocoronarien ou devez en subir un prochainement.
- Vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.

- Vous avez des antécédents d'hémorragie cérébrale ou d'autres troubles hémorragiques.
- Vous présentez actuellement des ulcères.
- Vous présentez actuellement des saignements au niveau de l'estomac ou des intestins.
- Vous êtes atteint d'une maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- Vous êtes atteint d'une maladie hépatique, quelle qu'elle soit (évolutive, modérée ou grave).
- Vous êtes atteint d'une maladie rénale, quelle qu'elle soit (modérée ou grave, ou aggravation de la maladie).
- Vous présentez des taux élevés de potassium dans le sang.
- Vous êtes enceinte (plus de 28 semaines de grossesse).
- Vous allaitez (ou avez l'intention d'allaiter).
- Vous êtes âgé de moins de 18 ans.

##### Ingrédient actif :

Ibuprofène

##### Ingrédients non médicinaux :

Arginine, acide chlorhydrique et eau pour injection.

##### Les formes posologiques sont :

Solution injectable à 100 mg/ml, présentée en fioles unidose de 4 ml et de 8 ml, destinée aux perfusions intraveineuses après une dilution appropriée.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

##### Risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral

**Caldolor®, comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins dans le cœur ou le cerveau. Ce risque peut être plus élevé si une personne prend une plus grande quantité de ce médicament. Caldolor® ne doit pas être utilisé avant ou après un pontage aortocoronarien.**

##### Risque d'ulcères ou de saignements dans les intestins

**Caldolor®, comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), augmente le risque d'ulcères et de saignements dans l'estomac ou les intestins. Les ulcères et les saignements peuvent se manifester soudainement. Les patients âgés et les patients en mauvaise santé sont exposés à un risque plus élevé.**

Caldolor® est utilisé seulement dans des établissements de soins de santé par des professionnels de la santé. La solution médicamenteuse doit être diluée et administrée lentement par une tubulure intraveineuse (i.v.).

Caldolor® peut être dangereux chez les patients présentant des allergies et certains états pathologiques ou chez les patients prenant d'autres médicaments, notamment des médicaments en

vente libre. Veuillez informer votre médecin de tous les problèmes de santé dont vous êtes atteint et de tous les autres médicaments que vous prenez par la bouche ou par injection. Votre médecin doit connaître tous vos antécédents avant de pouvoir décider si vous pouvez recevoir Caldolor® ou de choisir la meilleure méthode d'utilisation de cet agent.

Ne manquez pas d'informer votre médecin de votre nombre de semaines de grossesse et si vous allaitez votre bébé ou prévoyez le faire. Caldolor® ne peut pas être utilisé chez toute personne âgée de moins de 18 ans.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Indication	Groupe d'âge	Dose initiale habituelle	Dose maximale habituelle (par jour)	Durée maximale habituelle du traitement
Diminuer la fièvre	Adultes	200 mg à 400 mg	Une dose toutes les 4 à 6 heures. La dose quotidienne maximale est de 2400 mg.	Temps de perfusion de 30 minutes ou moins selon votre état
Soulager les douleurs modérées ou graves	Adultes	400 mg à 800 mg	Une dose toutes les 6 heures. La dose maximale recommandée est de 2400 mg par jour. Ne pas dépasser 3200 mg par jour.	Temps de perfusion de 30 minutes ou moins selon votre état

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) comme ceux énumérés ci-dessous (cette liste n'est PAS exhaustive).

### Les médicaments susceptibles d'interagir avec Caldolor® comprennent :

**AAS ou autres AINS** – p. ex., AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométacine, kétorolac, méloxicam, naproxène

**Antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS])** – p. ex., citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline

**Médicaments antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA])** – p. ex., énalapril, lisinopril, périndopril, ramipril

**Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)** – p. ex., candésartan, irbésartan, losartan, valsartan

**Anticoagulants** – p. ex., warfarine, AAS, clopidogrel

**Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes)** – p. ex., prednisone

**Diurétiques** – p. ex., furosémide, hydrochlorothiazide

**Lithium**

Caldolor® est utilisé seulement dans des établissements de soins de santé par des professionnels de la santé. La solution médicamenteuse doit être administrée par une tubulure intraveineuse (i.v.) pendant 30 minutes ou moins selon votre état.

Caldolor® est un produit stérile destiné à une administration intraveineuse (i.v.). La solution Caldolor® doit être diluée avant l'utilisation. Diluer dans 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution physiologique salée), de solution de dextrose à 5 % pour injection (D5W), USP, ou de soluté lactate de Ringer. La solution Caldolor® diluée peut être conservée à température ambiante pendant 24 heures au maximum.

Les médicaments intraveineux suivants ne doivent pas être administrés avec Caldolor® par une tubulure intraveineuse unique : ciprofloxacine, diphenhydramine, dopamine, lévofloxacine et lidocaïne.

La solution doit être inspectée visuellement pour s'assurer qu'elle est limpide, qu'elle ne contient pas de particules ni de précipités, qu'elle n'a pas changé de couleur et qu'elle ne s'écoule pas de la fiole, si la solution et le contenant le permettent.

Ne pas utiliser si la solution est trouble, contient des particules ou a changé de couleur ou si le contenant fuit.

Votre médecin peut décider de prendre des mesures additionnelles pour réduire la douleur ou la fièvre. Il est important de choisir la meilleure dose et le meilleur débit de perfusion possible.

**Surdosage :**

Les signes et symptômes suivants ont été observés chez des patients après une surdose d'ibuprofène oral : difficultés à respirer, coma, somnolence, rythme cardiaque irrégulier, insuffisance rénale, hypotension, convulsions et vomissements. Il n'existe aucun antidote connu à l'ibuprofène. Il n'y a pas de traitement précis en cas d'un surdosage aigu par Caldolor®. Votre médecin vous prodiguera le traitement approprié selon votre état. Informez votre médecin dès que vous sentez que vous recevez une dose trop élevée du médicament ou que la perfusion est trop rapide, car il pourrait effectuer un suivi de votre état de santé.

Dans l'établissement de soins de santé :  
En cas de surdose de médicament, communiquez avec un médecin et le service des urgences de l'hôpital, même en l'absence de symptômes.

À l'extérieur de l'établissement de soins de santé :  
En cas de surdose de médicament, composez le 911 et apportez les flacons du médicament soupçonné. Communiquez avec le centre antipoison de votre région, le cas échéant.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Caldolor® peut entraîner certains effets indésirables, particulièrement lorsqu'il est administré en doses répétées ou à fortes doses. Les effets indésirables peuvent comprendre une gêne abdominale, des nausées, des vomissements et des ecchymoses. Si de tels effets indésirables se produisent, il peut être nécessaire de consulter un médecin. Signalez tout symptôme ou effet secondaire à votre médecin.

Caldolor® peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire ou accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance.

Caldolor® peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. Une exposition à la lumière du soleil ou à une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil, des ampoules, une éruption cutanée, des rougeurs, des démangeaisons ou une décoloration ou des changements dans la vision. Si vous présentez une réaction au soleil, consultez votre médecin.

Consultez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous avez des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires ou d'autres types de douleur, ou si des symptômes pseudogrippaux apparaissent, particulièrement s'ils se produisent avant une éruption cutanée ou en même temps. Ces symptômes peuvent être les premiers

signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet		Consultez votre médecin traitant	
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
Fréquence inconnue	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, œdème (enflure) du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓
Fréquent	Éruption cutanée		✓
Rare	Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓	
	Hypertension : maux de tête, troubles visuels, nausées et vomissements	✓	
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement	✓	
	Fièvre		✓
	Douleurs musculaires ou autres types de douleur		✓
	Symptômes pseudogrippaux		✓
	Frissons		✓

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

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Caldolor<sup>®</sup> est utilisé seulement dans un établissement de soins de santé. Le conserver à une température ambiante contrôlée (15-30 °C).

**Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

La monographie complète du produit et ce document, rédigés à l'intention des professionnels de la santé, sont disponibles à l'adresse suivante : [www.alvedapharma.com](http://www.alvedapharma.com) ou en communiquant avec le promoteur Alveda Pharmaceuticals Inc., au numéro : 1-800-656-0793.

Ce dépliant a été préparé par Alveda Pharmaceuticals Inc.

*Caldolor<sup>®</sup> est une marque déposée de Cumberland Pharmaceuticals Inc. Caldolor<sup>®</sup> est distribué par Alveda Pharmaceuticals Inc. avec l'autorisation de Cumberland Pharmaceuticals Inc.*

Dernière révision : 14 mai 2012

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

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

**Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***