

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-IBUPROFEN 200 mg
Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

APO-IBUPROFEN Caplet
Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

APO-IBUPROFEN 300 mg
Comprimés d'ibuprofène USP, 300 mg

APO-IBUPROFEN 400 mg
Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg

APO-IBUPROFEN Caplet
Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Analgésique/antipyrétique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
14 mars 2018

Numéro de contrôle : 214072

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSE	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	26
MICROBIOLOGIE	28
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	38

APO-IBUPROFEN 200 mg
Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

APO-IBUPROFEN Caplet
Comprimés d'ibuprofène USP, 200 mg

APO-IBUPROFEN 300 mg
Comprimés d'ibuprofène USP, 300 mg

APO-IBUPROFEN 400 mg
Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg

APO-IBUPROFEN Caplet
Comprimés d'ibuprofène USP, 400 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimés et caplets / 200 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>
Orale	Comprimés / 300 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>
Orale	Comprimés et caplets / 400 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-IBUPROFEN (ibuprofène) est indiqué pour le soulagement rapide et efficace :

- des maux de tête (y compris les migraines et les céphalées de tension d'intensité légère ou modérée)
- des douleurs menstruelles
- des maux de dents (douleur dentaire)
- des douleurs inflammatoires en lien avec (entre autres) :
 - l'arthrite
 - la fatigue ou le surmenage musculaires (p. ex., entorses et foulures)

- des douleurs mineures des muscles, des os et des articulations
- des douleurs lombaires
- des malaises dus au rhume et à la grippe

APO-IBUPROFEN (ibuprofène) est aussi indiqué pour :

- abaisser la fièvre

Gériatrie (> 65 ans) : Les essais cliniques et l'expérience laissent à penser que l'utilisation du médicament chez la population gériatrique est associée à des différences du point de vue de l'innocuité et de l'efficacité; ces aspects sont brièvement discutés dans les sections appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie (< 12 ans) : Non recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Des préparations d'ibuprofène sont offertes pour le traitement des enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Voici des exemples de contre-indications à l'utilisation d'APO-IBUPROFEN :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou à tout autre ingrédient de sa préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit. Il convient de garder à l'esprit le risque de réaction croisée entre les différents AINS.
- L'ibuprofène ne doit pas être administré aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème angioneurotique, la rhinite ou d'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 mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable.
- Les patients qui présentent des ulcères gastriques ou duodénaux actifs, des antécédents d'ulcération récurrente, des saignements gastro-intestinaux ou une maladie inflammatoire active de l'appareil gastro-intestinal.
- Déficience hépatique importante ou maladie hépatique active.
- Fonction rénale gravement réduite ou déclinante (clairance de la créatinine
- < 30 mL/min).
- L'ibuprofène ne doit pas être administré en cas d'hyperkaliémie connue (voir Mises en garde et précautions – Fonction rénale).
- Les enfants atteints d'une maladie du rein ou manifestant une perte hydrique.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé, car une réaction ressemblant à l'anaphylaxie accompagnée de fièvre peut se produire, surtout lorsque l'ibuprofène a été administré précédemment.
- L'ibuprofène est contre-indiqué durant la grossesse.

- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé juste avant ou après une chirurgie cardiaque (voir Considérations périopératoires).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Les patients qui souffrent de troubles cardiaques et d'hypertension artérielle ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin.
- Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de toute autre affection prédisposant à une rétention liquidienne.
- Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients prédisposés à l'irritation du tractus gastro-intestinal, particulièrement en présence d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires gastro-intestinales, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.
- Les personnes âgées et les patients qui souffrent d'altération des fonctions rénales, d'insuffisance cardiaque et de dysfonction hépatique, ainsi que les personnes qui prennent des diurétiques sont plus à risque de toxicité rénale.
- En cas de symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), d'hématurie et de cystite, cesser immédiatement l'administration de ce médicament.
- On doit éviter de prendre l'ibuprofène durant la grossesse.

Généralités

Plusieurs états médicaux pouvant prédisposer les patients aux effets indésirables des AINS en général peuvent s'appliquer à l'ibuprofène.

Les patients qui souffrent d'une maladie grave devraient consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique.

Tout comme les autres anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut combattre la fièvre.

Cardiovasculaire

La maîtrise de la tension artérielle peut s'aggraver chez certains patients présentant une hypertension préexistante lors de la prise d'un AINS; il convient de surveiller régulièrement la tension artérielle dans de telles circonstances. Les AINS peuvent exacerber une insuffisance cardiaque congestive.

Les patients qui prennent de l'AAS à faible dose comme traitement cardioprotecteur devraient consulter un professionnel de la santé avant de prendre de l'ibuprofène (voir Interactions médicamenteuses – Acide acétylsalicylique).

Les AINS peuvent entraîner un risque accru d'événements cardiovasculaires thrombotiques graves, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Ce risque peut augmenter avec la dose et la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Gastro-intestinal

Une toxicité grave (parfois mortelle) pour l'appareil gastro-intestinal, comme l'ulcération, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie digestive, peut se produire en tout temps, avec ou sans

symptômes chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Les symptômes gastro-intestinaux, comme la dyspepsie, sont fréquents et apparaissent généralement au début du traitement. Les professionnels de la santé doivent surveiller étroitement les patients traités par des AINS afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de symptômes d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'en ont jamais eu auparavant.

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur de tels médicaments, des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des hémorragies abondantes et des perforations ont été signalés chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Le risque subsiste au-delà d'un an. La fréquence de ces complications est liée à la dose, aux antécédents connus de maladie ulcéreuse et à l'âge avancé (voir Populations particulières). Des études ont montré que l'utilisation de corticostéroïdes oraux augmente le risque de complications au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur liées aux AINS^{2,3,4,5,6}.

L'administration d'ibuprofène doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite chez les patients ayant des antécédents d'ulcères du tractus gastro-intestinal supérieur ou de maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le professionnel de la santé doit soupeser les avantages du traitement par rapport aux risques possibles.

Les professionnels de la santé doivent informer les patients des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave, et leur demander de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé en cas de dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes évocateurs d'ulcères ou de saignements gastro-intestinaux.

Étant donné que des ulcérations ou des saignements gastriques graves peuvent survenir sans symptôme d'avertissement, les professionnels de la santé doivent surveiller les patients traités de façon prolongée et rester attentifs aux signes et aux symptômes d'ulcérations ou de saignements. Ils doivent également informer les patients de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux se manifestent, il faut immédiatement cesser la prise d'ibuprofène, entreprendre le traitement approprié et surveiller de près l'état du patient.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de déterminer un groupe de patients qui ne sont *pas* à risque de développer des ulcérations ou des saignements. Les principaux facteurs de risque sont des antécédents d'événements gastro-intestinaux graves et le vieillissement. Les facteurs de risque possibles comprennent notamment : l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori*, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme et la prise concomitante de corticostéroïdes oraux, d'anticoagulants, d'agents antiplaquettaires (y compris les AAS) ou d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).

Il est recommandé de prendre l'ibuprofène avec de la nourriture ou du lait, car son utilisation peut entraîner à l'occasion des brûlures d'estomac, des maux d'estomac et des douleurs à l'estomac d'intensité légère. Les patients doivent être avisés de consulter un médecin lorsque les effets secondaires gastro-intestinaux persistent ou s'aggravent¹.

Génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, interrompre le traitement à l'ibuprofène afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit être prise avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologique

L'ibuprofène, tout comme les autres AINS, peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Toutefois, l'effet est quantitativement moindre que celui observé avec l'acide acétylsalicylique. L'ibuprofène prolonge la durée du temps de saignement (elle demeure toutefois à l'intérieur de l'intervalle des valeurs normales) chez les sujets en bonne santé. Étant donné que l'effet de saignement prolongé peut être exacerbé chez les patients présentant des anomalies hémostatiques sous-jacentes, les personnes qui présentent des anomalies de la coagulation intrinsèque et celles qui suivent une anticoagulothérapie devraient éviter de prendre de l'ibuprofène. L'administration concomitante d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite du Rapport international normalisé (RIN) (voir Interactions médicamenteuses).

De plus, une prolongation du temps de saignement pourrait être observée chez les patients qui souffrent d'anomalies hémostatiques induites par des substances pharmacologiques ou des problèmes médicaux sous-jacents, car cette classe de médicaments peut entraîner l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à divers degrés¹.

Les dyscrasies (neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique et agranulocytose) associées à l'utilisation des AINS sont rares, mais peuvent se produire avec des conséquences graves.

Hépatique

Comme pour tout autre AINS, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire chez ≤ 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires avec la poursuite du traitement.

Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Même si ce genre de réactions est rare, il faut arrêter la prise du médicament lorsque les résultats des tests hépatiques continuent d'être anormaux ou se dégradent, si des signes et symptômes évoquant une maladie hépatique apparaissent (p. ex., ictère) ou en présence de manifestations systémiques (p. ex., éosinophilie, associée à une éruption cutanée, etc.).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une anomalie de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Immunitaire

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

Comme pour tous les AINS en général, des cas d'urticaire et d'œdème de Quincke sont survenus chez certains patients après utilisation d'ibuprofène. L'ibuprofène ne doit pas être administré aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS (voir Contre-indications).

Neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, des acouphènes ou une perte auditive en lien avec l'utilisation de l'ibuprofène. Les patients aux prises avec ces effets secondaires doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils exercent des activités nécessitant de la vigilance.

Dans certains cas rares, les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés chez des patients traités par des AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux aigu disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le professionnel de la santé doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard du développement d'une telle complication.

Ophthalmologique

Des cas de vision floue ou réduite, de scotome ou de changements au niveau de la vision des couleurs ont été signalés. Si ces symptômes apparaissent au cours du traitement par l'ibuprofène, le patient doit cesser de prendre le médicament. Les patients qui présentent des troubles de la vue doivent se soumettre à un examen ophtalmologique.

Considérations périopératoires

En général, il convient d'interrompre le traitement par des AINS avant une chirurgie pour réduire les risques de saignements post-opératoires.

Rénal

L'administration prolongée d'AINS chez des animaux s'est traduite par une nécrose médullaire rénale et d'autres anomalies pathologiques du rein. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et à l'occasion, de syndrome néphrotique.

On a observé une deuxième forme de toxicité rénale dans les cas d'affections prérenales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, où les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale. Dans ces cas-ci, l'administration d'un AINS peut entraîner une diminution liée à la dose de la formation de prostaglandines, ainsi qu'une décompensation rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui présentent une dysfonction rénale (taux de filtration glomérulaire [TFG] < 60 mL/min ou 1 mL/s), qui suivent un régime faible en sel, ou qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose ou de dysfonction hépatique, qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-2, de la cyclosporine ou des AAS, et les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou altérée

après un traitement de courte durée aux AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex., restriction liquidienne lors d'une gastroentérite). L'arrêt du traitement par les AINS est habituellement suivi de la période de rétablissement (retour à l'état précédant le traitement).

Les AINS peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie. Les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients dialysés.

On a observé de la rétention liquidienne et de l'œdème chez certains patients traités par l'ibuprofène. Tout comme pour bon nombre d'autres AINS, la possibilité d'une précipitation de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou ceux qui présentent une dysfonction cardiaque doit être envisagée. L'ibuprofène doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection prédisposant à une rétention liquidienne. Demander aux patients qui suivent un traitement de longue durée ou qui sont susceptibles de présenter une rétention liquidienne de se peser régulièrement pour aider à relever toute accumulation de liquide.

Un traitement par les AINS peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de maladies comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-2, des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques en concomitance. Les patients à risque doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement à long terme.

Respiratoire

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

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex., syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Le taux de ces réactions est faible; dans la plupart des cas, elles ont été signalées pendant la surveillance de post-commercialisation chez des patients prenant d'autres médicaments également associés à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves. La causalité n'a donc pas encore été établie. Ces réactions présentent un danger de mort, mais elles peuvent être réversibles, pourvu que l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit adopté. Les patients doivent être avisés de cesser le traitement par les AINS et de communiquer avec leur médecin en cas d'une éruption cutanée. Après avoir examiné le patient, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il n'existe aucune preuve que l'exposition à des doses analgésiques d'ibuprofène peut nuire à la mère ou au fœtus pendant la grossesse^{1,7}. On a toutefois démontré que les AINS en général inhibent l'action de la prostaglandine-synthétase, ce qui peut altérer diverses fonctions physiologiques des prostaglandines et des plaquettes durant l'accouchement (p. ex., faciliter la

contraction utérine chez la mère, obstruer le canal artériel du fœtus et entraîner une hémostasie liée aux plaquettes). Il convient donc d'aviser les patients de ne pas prendre de l'ibuprofène durant la grossesse sans d'abord demander l'avis d'un médecin, particulièrement durant le dernier trimestre¹. On dispose de très peu de données sur les effets de l'ibuprofène durant la grossesse.

Femmes qui allaitent :

Des études pharmacocinétiques ont montré qu'après l'administration orale d'ibuprofène à 400 mg, la concentration de médicament dans le lait maternel est inférieure au seuil de détection de 1 mcg/mL. La quantité d'ibuprofène à laquelle un nourrisson serait exposé lors de l'allaitement a été considérée comme négligeable⁸. Cependant, étant donné que l'innocuité absolue de l'ibuprofène ingéré dans ces circonstances n'a pas été démontrée, les mères qui allaitent doivent être informées de la nécessité de consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène¹.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les patients âgés de plus de 65 ans, qui sont vulnérables ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les saignements. La plupart des événements gastro-intestinaux mortels touchent cette population, surtout les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de l'œsophage inférieur. Les patients âgés semblent plus vulnérables aux réactions du système nerveux central. Un dysfonctionnement cognitif (perte de mémoire, incapacité à se concentrer, sentiment de séparation de l'environnement) a été signalé chez ces patients.

Chez ces patients, on considérera une dose de départ plus basse que celle habituellement recommandée, en procédant au besoin à des modifications individuelles, sous étroite surveillance.

EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques et Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables les plus fréquents liés aux AINS sont des réactions gastro-intestinales, dont le plus grave est l'ulcère gastrique ou duodénal, avec ou sans saignement. Des cas de décès sont survenus, particulièrement chez les personnes âgées.

Les effets indésirables liés à l'utilisation sur ordonnance de l'ibuprofène comprennent les réactions ci-dessous. Remarque : Les réactions ci-dessous dont le lien de causalité est inconnu sont celles pour lesquelles un rapport causal n'a pas pu être établi; cependant, pour ces réactions rarement signalées, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène ne peut être exclue.

Effets indésirables	Fréquents (> 1 % mais < 10 %)		Moins fréquents (< 1 %)
	Fréquence 3 à 9 %	Fréquence 1 à 3 %	
Allergiques			<ul style="list-style-type: none"> • anaphylaxie (voir Contre-indications)
	Autres réactions rarement signalées dont le lien de causalité est inconnu : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre • maladie sérique • syndrome du lupus érythémateux 		
Cardiovasculaires			<ul style="list-style-type: none"> • insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque marginale • tension artérielle élevée • Des troubles comme l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension artérielle peuvent être aggravés par la rétention du sodium et l'œdème. • infarctus du myocarde • accident vasculaire cérébral
	Autres réactions rarement signalées dont le lien de causalité est inconnu : <ul style="list-style-type: none"> • arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations) 		

Effets indésirables	Fréquents (> 1 % mais < 10 %)		Moins fréquents (< 1 %)
	Fréquence 3 à 9 %	Fréquence 1 à 3 %	
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> • étourdissements 	<ul style="list-style-type: none"> • céphalées • nervosité • somnolence 	<ul style="list-style-type: none"> • dépression • insomnie
	Autres réactions signalées dont le lien de causalité est inconnu :		
<ul style="list-style-type: none"> • paresthésie • hallucinations • rêves anormaux • méningite aseptique signalée chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé ou d'autres maladies des tissus conjonctifs • méningite aseptique et méningo-encéphalite, accompagnées, dans un seul cas, d'éosinophilie du liquide céphalorachidien – signalées chez des patients qui ont pris de l'ibuprofène de façon intermittente et qui ne souffraient pas d'une maladie des tissus conjonctifs • dysfonctionnement cognitif chez les patients âgés qui ont pris de l'ibuprofène • hyperactivité psychomotrice 			
Troubles du système immunitaire	Rares : <ul style="list-style-type: none"> • réactions d'hypersensibilité • œdème de Quincke 		
Dermatologiques	<ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée (y compris éruption maculopapuleuse) 	<ul style="list-style-type: none"> • prurit 	<ul style="list-style-type: none"> • éruptions vésicobulleuses • urticaire • érythème polymorphe
	Autres réactions signalées dont le lien de causalité est inconnu : <ul style="list-style-type: none"> • alopecie • syndrome de Stevens-Johnson • nécrolyse épidermique toxique 		

Endocriniens	<p>Autres réactions rarement signalées dont le lien de causalité est inconnu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • gynécomastie • hypoglycémie • retard dans les règles menstruelles pouvant aller jusqu'à deux semaines et saignements utérins dysfonctionnels survenus chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à 400 mg trois fois par jour pendant trois jours avant les règles
---------------------	--

Effets indésirables	Fréquents (> 1 % mais < 10 %)		Moins fréquents (< 1 %)
	Fréquence 3 à 9 %	Fréquence 1 à 3 %	
Gastro-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> • nausées • douleurs épigastriques • brûlures d'estomac 	<ul style="list-style-type: none"> • diarrhée • gêne abdominale • nausées et vomissements • indigestion • constipation • douleur et crampes abdominales • plénitude gastrique (ballonnement ou flatulence) 	<ul style="list-style-type: none"> • ulcère gastrique ou duodénal avec saignements et perforations • hémorragie gastro-intestinale • méléna • hépatite • ictère • fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline) • pancréatite • inconfort oral (sensation de brûlure locale, irritation)
<p>Les augmentations modestes observées au niveau de l'activité sérique des transaminases n'ont entraîné, en général, aucune séquelle clinique, mais peuvent entraîner une hépatite toxique grave, voire mortelle.</p>			
Hématologiques			<ul style="list-style-type: none"> • leucopénie et réduction du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite

	<p>Autres réactions rarement signalées dont le lien de causalité est inconnu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie hémolytique • thrombopénie • granulopénie • épisodes de saignements (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie) • anémie hématologique auto-immune chez un patient ayant pris de l'ibuprofène à 400 mg, trois fois par jour pendant 10 jours • • anémie aplasique mortelle chez un patient ayant pris de l'ibuprofène à 600 mg par jour pendant huit mois • suppression de la moelle osseuse • éosinophilie
--	--

Effets indésirables	Fréquents (> 1 % mais < 10 %)		Moins fréquents (< 1 %)
	Fréquence 3 à 9 %	Fréquence 1 à 3 %	
Métaboliques		<ul style="list-style-type: none"> • diminution de l'appétit • œdème • rétention liquidienne 	
En général, la rétention liquidienne répond rapidement à l'arrêt du traitement.			
Rénaux	<p>Autres réactions signalées dont le lien de causalité est inconnu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution de la clairance de la créatinine • polyurie • azotémie • néphrite • syndrome néphrotique • insuffisance rénale <p>Tout comme les autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut diminuer la fonction rénale et causer une rétention de sodium. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère qui ont pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour, pendant une semaine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une nécrose papillaire rénale a été signalée. Un certain nombre de facteurs semblent accroître le risque de toxicité rénale (voir Mises en garde et précautions) 		

Organes des sens		<ul style="list-style-type: none"> • acouphène • asthénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Amblyopie (vision floue ou réduite, scotome ou changements au niveau de la vision des couleurs) <p>Tout patient présentant des symptômes oculaires durant le traitement par l'ibuprofène doivent se soumettre à un examen ophtalmologique.</p>
	Autres réactions signalées dont le lien de causalité est inconnu : <ul style="list-style-type: none"> • conjonctivite • diplopie • névrite optique 		
Troubles d'ordre général			<ul style="list-style-type: none"> • hypothermie
Hépatobiliaires			<ul style="list-style-type: none"> • hépatotoxicité (fonction hépatique anormale, hépatite, hausse des
Respiratoires			<ul style="list-style-type: none"> • troubles asthmatiques, bronchospasmes

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Lorsque le médicament est pris avec de l'AAS ou d'autres AINS, y compris l'ibuprofène, les effets secondaires peuvent s'additionner.
- Lorsque le médicament est pris avec de l'acétaminophène, il y a augmentation possible du risque d'effets indésirables sur les reins.
- Lorsque le médicament est pris avec des anticoagulants, il y a augmentation possible du risque d'effets indésirables sur le tube digestif (p. ex., saignements).
- Lorsque le médicament est pris avec des hypoglycémiantes (oraux ou insuline), il y a augmentation possible du risque d'hypoglycémie.
- Lorsque le médicament est pris avec des antihypertenseurs, il y a possibilité d'interaction avec le système circulatoire.
- Lorsque le médicament est pris avec des diurétiques, il y a risque de réduction de l'effet diurétique.
- Lorsque le médicament est pris avec du méthotrexate, il y a augmentation possible du risque de toxicité à l'égard de cette substance.

- Lorsque le médicament est pris avec du lithium, il y a augmentation possible du risque d'intoxication au lithium.

AAS et autres AINS

L'utilisation de l'ibuprofène en association avec tout autre AINS n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets secondaires additionnels.

Les études menées chez l'animal ont démontré que l'administration d'AAS combinée à celle d'autres AINS, dont l'ibuprofène, entraîne une réduction nette de l'activité anti-inflammatoire avec concentrations sanguines réduites du deuxième agent, mais des études de biodisponibilité à dose unique menées chez des sujets volontaires normaux n'ont pas réussi à démontrer un effet de l'AAS sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude de corrélation clinique n'a été effectuée.

De plus, certains AINS peuvent interférer avec les effets anti-plaquettaires d'une faible dose d'AAS (81 à 325 mg par jour), possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclooxygénase-1. Il a été démontré que l'administration concomitante d'ibuprofène (mais non d'acétaminophène) peut avoir un effet antagoniste de l'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire⁹. L'utilisation régulière de l'ibuprofène chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru peut limiter les effets cardioprotecteurs de l'AAS^{9,10}. Afin de réduire au minimum cette interaction, les personnes qui reçoivent régulièrement de l'ibuprofène en concomitance avec une faible dose d'AAS à libération immédiate doivent prendre leur dose d'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant leur faible dose quotidienne d'AAS. L'utilisation de l'AAS à action retardée (p. ex., comprimés entérosolubles) n'est pas recommandée lorsque l'ibuprofène est administré régulièrement. Les professionnels de la santé doivent renseigner les consommateurs et les patients sur l'utilisation concomitante de l'ibuprofène et de l'AAS.

Antiplaquettaires (y compris l'AAS) : voir Mises en garde et précautions – Hématologie.

Anticoagulants : voir Mises en garde et précautions – Hématologie.

Anticoagulants coumariniques :

Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène a une incidence importante sur le temps de prothrombine ou une variété d'autres facteurs de coagulation lorsqu'il est administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Cependant, des saignements ont été signalés lorsque l'ibuprofène et d'autres AINS étaient administrés à des patients prenant des anticoagulants coumariniques. Par conséquent, l'utilisation de l'ibuprofène chez les patients qui prennent des anticoagulants est à éviter en raison du risque de saignements gastro-intestinaux accrus ou de l'effet additif entraîné par l'action antiplaquettaire réversible de l'ibuprofène.

Hypoglycémiant oraux

L'ibuprofène peut augmenter l'effet hypoglycémiant des agents hyperglycémiques oraux (sulfonurées).

Antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Les combinaisons d'inhibiteurs de l'ECA, de diurétiques et d'AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans les traitements de longue durée, la tension artérielle et la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon marquée.

Diurétiques

L'ibuprofène, en raison de ses propriétés de rétention liquidienne, peut diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques; une augmentation de la dose peut s'avérer nécessaire. Les patients dont la fonction rénale est altérée, qui prennent des diurétiques d'épargne potassique et qui ont développé une insuffisance rénale induite par l'ibuprofène, présentent un risque très élevé d'hyperkaliémie mortelle.

Glucocorticoïdes

Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, comme des ulcères et des hémorragies, particulièrement chez les personnes de 65 ans et plus.

Lithium

La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par AINS, car les concentrations de lithium peuvent augmenter.

Autres interactions médicamenteuses

Bien que l'ibuprofène se lie aux protéines plasmatiques (dans une large mesure), des interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines surviennent peu fréquemment. Néanmoins, il convient de faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments ayant aussi une forte affinité pour les sites de liaison des protéines sont administrés en concomitance. Certaines observations ont indiqué un potentiel d'interaction entre l'ibuprofène et la digoxine, le méthotrexate et la phénytoïne. Cependant, les mécanismes et la signification clinique de ces observations sont actuellement inconnus.

Les patients qui prennent d'autres médicaments d'ordonnance doivent consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène afin de s'assurer de sa compatibilité avec les autres médicaments¹.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas prendre pendant plus de cinq jours consécutifs pour le soulagement de la douleur ou pendant plus de trois jours pour le soulagement de la fièvre, sauf sur l'avis d'un médecin.

Consulter un médecin si l'état s'aggrave ou si de nouveaux symptômes apparaissent (p. ex., région douloureuse devient anormalement rouge, enflée ou sensible).

Les personnes âgées de plus de 65 ans qui sont vulnérables ou affaiblis devraient recevoir une dose de départ plus faible que celle habituellement recommandée; des ajustements individuels doivent être apportés au besoin.

Utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose oubliée immédiatement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, attendez la prochaine dose et ne prenez pas la dose omise. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Dose recommandée

Douleur ou fièvre d'intensité légère ou modérée.

Adultes : Une dose orale unique doit être prise toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée (1 200 mg) en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

PRODUIT	TENEUR (MG D'IBUPROFÈNE PAR COMPRIMÉ)	DOSE ORALE UNIQUE	DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE (1 200 MG)
(Régulier) APO-IBUPROFEN 200 mg APO-IBUPROFEN Caplet	200 mg	1 ou 2 comprimés ou caplets	6 comprimés ou caplets
APO-IBUPROFEN 300 mg	300 mg	1 comprimé	4 comprimés
(Extra fort) APO-IBUPROFEN 400 mg APO-IBUPROFEN Caplet	400 mg	1 comprimé	3 comprimés

Enfants : Non recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Des préparations d'ibuprofène sont offertes pour le traitement des enfants de moins de 12 ans.

SURDOSAGE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.

Caractéristiques cliniques

Aucune tendance évidente de caractéristiques cliniques liées à un surdosage accidentel ou intentionnel d'ibuprofène n'a été établie. Les cas de surdosage signalés ont souvent été compliqués par des co-ingestions ou des gestes suicidaires supplémentaires. Les symptômes observés comprenaient notamment les suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, nystagmus, diplopie, céphalées, acouphène, dysfonction rénale, coma et hypotension léthargie, dépression du système nerveux central, crises convulsives, acidose métabolique, coma, rhabdomyolyse, hypothermie, insuffisance hépatique fulminante, apnée (surtout chez les très jeunes enfants), toxicité cardiovasculaire (y compris bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire). Un examen de quatre décès liés à un surdosage d'ibuprofène révèle la présence

d'autres facteurs contributifs concomitants; il serait donc difficile d'établir la toxicité de l'ibuprofène comme cause spécifique de décès^{10,11}.

Les taux de concentration dans le sang après l'ingestion pourraient permettre de confirmer un diagnostic et de quantifier le degré d'exposition, mais ne sont d'aucune utilité pour prévoir les résultats cliniques. En général, un rétablissement complet est possible avec un traitement symptomatique approprié.

Les cas de surdose suivants ont été signalés. Un bébé de 19 mois a présenté de l'apnée et de la cyanose, et ne réagissait seulement qu'aux stimuli douloureux, une heure et demie après avoir pris 7 à 10 comprimés d'ibuprofène à 400 mg. Après un traitement avec du dioxygène (O₂) et du bicarbonate de sodium (NaHCO₃), et une perfusion de dextrose et de soluté physiologique, l'enfant a répondu favorablement; il a obtenu un rétablissement complet 12 heures après l'ingestion. Les concentrations sanguines d'ibuprofène ont atteint 102,9 mcg/mL, huit heures et demie après l'ingestion. Deux autres enfants pesant plus ou moins 10 kg ont pris approximativement 120 mg/kg. Ils n'ont présenté aucun signe d'intoxication aiguë ni aucune séquelle tardive. Chez l'un des enfants, la concentration sanguine d'ibuprofène était d'environ 700 mcg/mL, 90 minutes après l'ingestion. Un jeune homme de 19 ans ayant ingéré 8 000 mg d'ibuprofène a présenté les symptômes suivants : étourdissements et nystagmus. Il s'est rétabli sans garder de séquelles après une hydratation par voie parentérale et trois jours de repos au lit.

Pour une mise en perspective, une dose orale unique de 200 mg administrée à six hommes en bonne santé et à jeun, dans le cadre d'une étude, a entraîné une concentration plasmatique maximale de 15,0 mcg/mL après 0,75 heure¹². Dans le cadre d'une autre étude, une dose orale unique de 400 mg administrée à des humains a entraîné une concentration sérique maximale de 31,9 + 8,8 mcg/mL, 0,5 heure après son administration; les concentrations sériques ont diminué à 1 mcg/mL 16 heures après son administration¹³ (voir Pharmacologie détaillée – Études chez l'être humain – Pharmacocinétique – Absorption).

Prise en charge du surdosage

Des interventions appropriées visant la décontamination du tractus gastro-intestinal pourraient s'avérer bénéfiques durant les quatre premières heures suivant l'ingestion. Il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien de routine¹¹. Les médecins doivent communiquer avec le centre antipoison régional pour obtenir des indications supplémentaires sur la prise en charge des surdoses d'ibuprofène.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ibuprofène appartient à la classe des médicaments communément appelés anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS). Comme tout AINS, l'ibuprofène est un analgésique, un antipyrétique et un anti-inflammatoire¹⁴.

Il est généralement reconnu que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines est le mode d'action pharmacologique de base de l'ibuprofène et des autres AINS^{15,16}.

Les AINS non sélectifs (comme l'ibuprofène) et l'AAS agissent en inhibant l'action des prostaglandines G/H synthèses systémiques (système nerveux central et périphérique), des

isoenzymes également connues sous le nom de cyclooxygénase-1 (COX-1) et cyclooxygénase-2 (COX-2). Ces isoenzymes transforment l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes propres à divers tissus^{17,15}. La COX-1 est exprimée de façon constitutive dans tous les tissus et est responsable de la synthèse des prostaglandines qui maintiennent le fonctionnement des organes, protègent l'intégrité de la muqueuse gastrique et produisent du thromboxane synthétisé par les plaquettes qui, à son tour, est responsable de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction¹⁸. Durant le processus inflammatoire, la COX-2 est induite, permettant la synthèse des prostaglandines qui médient la douleur et l'inflammation¹⁹. La COX-2 est également présente de manière constitutive dans les reins et l'endothélium vasculaire¹⁵. Ce mode d'action permet de comprendre les réactions indésirables signalées lors de traitement par l'AAS ou d'autres AINS.

Pharmacodynamie

Conformément à la classification des AINS, l'ibuprofène a un effet anti-inflammatoire à des doses plus élevées²⁰. Des doses uniques plus faibles d'ibuprofène pour adultes en vente libre (200 mg à 400 mg) permettent de soulager la douleur d'intensité légère ou modérée^{21,22,23,24,25} et de réduire la fièvre^{26,27,28}. L'activité antipyrétique ou analgésique de l'ibuprofène, semblable à celle de l'acide acétylsalicylique, le prototype de cette classe, se produit à des doses plus faibles que celles nécessaires aux effets anti-inflammatoires, qui exigeraient une administration prolongée de doses individuelles plus élevées¹⁶.

Des études cliniques indiquent que l'effet clinique peut durer jusqu'à 8 heures pour la fièvre et jusqu'à 6 heures pour la douleur.

Pharmacocinétique

Absorption : L'ibuprofène est rapidement absorbé après l'administration orale; les concentrations sériques et plasmatiques maximales sont généralement atteintes une à deux heures après l'administration du médicament. On estime qu'environ 80 % de la dose administrée par voie orale est absorbée. Le taux d'absorption et les concentrations plasmatiques maximales sont plus faibles lorsque le médicament est pris avec de la nourriture. Toutefois, la biodisponibilité (mesurée par l'aire totale sous la courbe de concentration en fonction du temps) est très peu modifiée.

Distribution : L'ibuprofène, comme la plupart des médicaments de la même classe, se lie en grande partie aux protéines (> 99 % de liaison à 20 mcg/mL)^{29,30}. La distribution tissulaire de l'ibuprofène est également importante chez les humains. Des études comparant les niveaux de liquide synovial aux concentrations sériques indiquent que l'état d'équilibre est atteint environ trois à cinq heures après l'administration du médicament³¹.

Métabolisme : L'ibuprofène est rapidement métabolisé par oxydation et glucurono-conjugaison; tous les métabolites inactifs sont généralement excrétés dans l'urine dans les 24 heures suivantes. Moins de 10 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée⁸.

Excrétion : L'ibuprofène a une demi-vie d'élimination d'environ deux heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Gériatrie : Des études n'ont révélé aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les personnes âgées³².

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a aussi été étudiée chez des patients souffrant d'une maladie alcoolique du foie et ayant une fonction hépatique moyenne à médiocre. Les résultats indiquent que cette maladie ne modifierait pas considérablement les paramètres cinétiques du foie, même s'il s'agit du principal organe du métabolisme de l'ibuprofène³³.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés APO-IBUPROFEN à 200 mg :

Comprimés ronds et jaunes :

Comprimé pelliculé jaune, biconvexe et ronde, portant l'inscription « IBU » sur « 200 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre.

Caplets jaunes en forme de capsule :

Comprimé pelliculé jaune, biconvexe en forme de capsule, portant l'inscription « 200 » sur un côté et « IBU » sur l'autre.

Les comprimés Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 50, 100 et 1 000 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 10 x 10 comprimés. Les caplets Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 50 et 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux d'Apo-Ibuprofen en comprimés/caplets : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, D&C jaune n° 10, FD&C jaune n° 6, cire de carnauba.

Comprimés ronds et brun-rouge :

Comprimé pelliculé brun rougeâtre, biconvexe et rond, portant l'inscription « IBU » sur « 200 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre.

Caplets brun-rouge en forme de capsule :

Comprimé pelliculé brun rougeâtre, biconvexe et en forme de capsule, portant l'inscription « 200 » sur un côté et « IBU » sur l'autre.

Les comprimés Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 24, 50, 100, 200, 250 et 1 000 comprimés. Les caplets Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 24, 50, 100, 200, 250 et 500

comprimés.

Ingrédients non médicinaux d'Apo-Ibuprofen en comprimés/caplets : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, rouge oxyde ferrique, cire de carnauba.

Comprimés Apo-Ibuprofen à 300 mg :

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, portant l'inscription « APO » sur « 300 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre.

Les comprimés Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 65, 100 et 1 000 comprimés.

Ingrédients non médicinaux d'Apo-Ibuprofen en comprimés : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

Comprimés Apo-Ibuprofen à 400 mg :

Comprimé pelliculé orange, biconvexe et rond, portant l'inscription « IBU » sur « 400 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre.

Les comprimés Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 10 x 10 comprimés.

Ingrédients non médicinaux d'Apo-Ibuprofen en caplets : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, FD&C jaune n° 6.

Caplets Apo-Ibuprofen à 400 mg :

Comprimé pelliculé brun rougeâtre, biconvexe et en forme de capsule, portant l'inscription « IBU 400 » sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre.

Les caplets Apo-Ibuprofen sont offerts en bouteilles de 16, 32, 72, 84, 100, 144 et 1 000 comprimés.

Ingrédients non médicinaux d'Apo-Ibuprofen en caplets : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, rouge oxyde ferrique, cire de carnauba.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

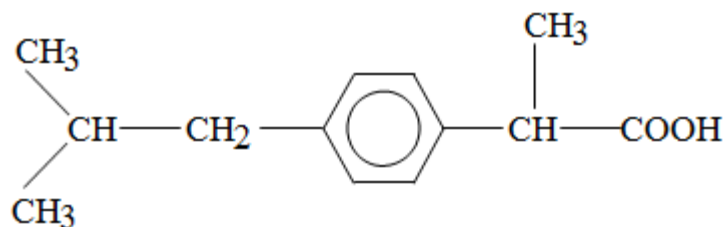
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ibuprofène

Nom chimique : 1) acide 2-(4-isobutylphényl) propionique
 2) acide α -méthyl-4-(2-méthylpropyl)-benzène acétique

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 206,28 g/mol

Description : L'ibuprofène est un solide cristallin blanc, non hygroscopique et relativement insoluble dans l'eau. Ce composé est facilement soluble dans des solvants organiques et des alcalins aqueux (le sel de sodium est très soluble dans l'eau).

Point de fusion : ~75 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité standard, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 12 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'ibuprofène ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé) d'Apo-Ibuprofen (ibuprofène) à 600 mg (Apotex Inc.) et d'un comprimé Motrin® (ibuprofène) à 600 mg (Upjohn).

Ibuprofène (1 x 600 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₁₂ (mcg•h/mL)	186,37 187,9 (13,3)	181,45 183,0 (13,5)	102,71	99,54 – 105,99
ASC _{inf} (mcg•h/mL)	187,89 189,6 (13,8)	182,77 184,4 (13,8)	102,80	99,59 – 106,12
C _{max} (mcg/mL)	40,99 41,6 (17,9)	53,74 54,6 (18,3)	76,26	70,55 – 82,44
T _{max} § (h)	2,17 (33,1)	1,49 (68,6)		
T _{1/2} § (h)	2,0 (8,4)	2,0 (10,4)		

* Comprimés Apo-Ibuprofen (ibuprofène) à 600 mg (Apotex Inc.)
† Les comprimés Motrin® (ibuprofène) à 600 mg (Upjohn) ont été achetés au Canada.
§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Une étude de biodisponibilité croisée en deux phases avec répartition aléatoire a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 12 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'ibuprofène ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 300 mg) d'Apo-Ibuprofen (ibuprofène) à 300 mg (Apotex Inc.) et d'un comprimé Motrin® (ibuprofène) à 300 mg (Upjohn).

Ibuprofène (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₁₂ (mcg•h/mL)	98,87 101,6 (24,4)	95,70 97,1 (17,9)	103,32	97,35 – 109,65
ASC _{inf} (mcg•h/mL)	100,62 103,8 (26,5)	96,58 98,1 (18,9)	104,18	97,53 – 111,29
C _{max} (mcg/mL)	20,49 21,2 (28,1)	29,94 30,4 (18,6)	68,46	60,43 – 77,56
T _{max} § (h)	2,50 (35,2)	1,38 (55,4)		
T _{1/2} § (h)	2,1 (22,8)	2,1 (16,8)		

* Comprimés Apo-Ibuprofen (ibuprofène) à 300 mg (Apotex Inc.)
† Les comprimés Motrin® (ibuprofène) à 300 mg (Upjohn) ont été achetés au Canada.
§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

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

Douleur dentaire

Chez les adultes, les effets d'un médicament sur la douleur ressentie après une extraction dentaire servent de modèle standard pour le soulagement de la douleur d'intensité légère ou modérée. Il a été clairement démontré que l'ibuprofène à 200 mg et à 400 mg permet un soulagement de la douleur significativement supérieur au placebo. Lorsqu'il est comparé aux analgésiques « de référence » vendus sans ordonnance, l'ibuprofène à 200 mg s'est révélé comparable à l'AAS à 650 mg^{21,41}.

Dysménorrhée

Les AINS, comme l'ibuprofène, qui inhibent la synthèse des prostaglandines, sont particulièrement indiqués pour la prise en charge de la dysménorrhée primaire. On pense maintenant que les douleurs menstruelles découlent d'une activité utérine anormale, causée par

une augmentation de la synthèse et de la libération des prostaglandines endométriales au moment des menstruations.

Plusieurs essais cliniques appropriés et bien contrôlés ont fourni des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène (à des doses de 200 à 400 mg) pour le soulagement de la douleur des crampes menstruelles^{44,45,46}.

Un sommaire des essais portant sur l'ibuprofène dans le traitement de la dysménorrhée révèle qu'une dose de 400 mg est habituellement administrée. Le peu d'études portant sur une dose de 200 mg indiquent que l'ibuprofène à 200 mg et à 400 mg s'avère supérieur à l'AAS à 650 mg⁴⁷.

Douleurs ostéoarthritiques

Plusieurs études cliniques contrôlées menées chez des adultes ont fourni des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène (à des doses inférieures ou égales à 1 200 mg par jour) pour le soulagement de la douleur liée à l'arthrose^{48,49,50,51,52}. Ensemble, ces études appuient l'indication de soulagement temporaire de la douleur mineure liée à l'arthrite, et appuient, conjointement avec les études à dose unique portant sur l'analgésie, l'indication plus vaste de soulagement temporaire des maux et des douleurs mineurs.

Céphalées

L'ibuprofène s'est également avéré efficace dans la prise en charge des céphalées. L'efficacité de l'ibuprofène à 200 mg s'est révélée significativement supérieure à celle du placebo et de l'AAS à 650 mg pour le traitement des céphalées de tension²⁴. Aucune différence dans la fréquence des effets secondaires n'a été observée dans les groupes de traitement. Des résultats semblables ont été obtenus dans une étude menée auprès de patients ayant fréquemment des céphalées en casque et ayant été orientés vers une clinique de céphalées⁵³.

Lésions des tissus mous

Plusieurs études documentent également l'efficacité des doses analgésiques d'ibuprofène dans le traitement des lésions des tissus mous, comme les douleurs musculaires et les blessures sportives^{54,55}.

Fièvre

Des études portant sur son efficacité dans la prise en charge de la fièvre chez les adultes et les enfants démontrent que l'ibuprofène est un antipyrétique efficace^{26,27,28,56,57}, dont la durée d'action peut s'étendre jusqu'à huit heures lorsqu'une dose de 7,5 mg/kg est administrée.

Des essais cliniques contrôlés visant à comparer des doses de 5 à 10 mg/kg d'ibuprofène et de 10 à 15 mg/kg d'acétaminophène ont été menés auprès d'enfants âgés de six mois à 12 ans ayant de la fièvre principalement provoquée par des maladies virales. Dans le cadre de ces études, peu de différences ont été observées entre les traitements quant à la réduction de la fièvre durant la première heure; une réduction optimale de la fièvre a été observée dans les deux à quatre heures suivant l'administration. Certaines données indiquent que la dose la plus élevée d'ibuprofène (10 mg/kg) a permis une durée prolongée de l'effet (de six à huit heures), et qu'elle était plus efficace chez les enfants dont la température de base était plus élevée (supérieure à 102,5 °F/39,1 °C). Cependant, le nombre de patients n'était pas suffisant pour tirer des conclusions définitives. Chez les enfants dont la température de base était inférieure ou égale à 102,5 °F

(39,1 °C), les deux doses d'ibuprofène et celle d'acétaminophène se sont révélées aussi efficaces quant à leur effet maximum.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

Pharmacodynamie

Bien qu'on ne connaisse pas exactement le mode d'action de l'ibuprofène, le mode d'action généralement reconnu est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine prévient la sensibilisation des tissus induite par les prostaglandines à d'autres médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la thermorégulation, ce qui explique l'effet de l'ibuprofène et des autres AINS contre la douleur, l'inflammation et la fièvre¹⁶.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines causée par l'ibuprofène a été démontrée dans plusieurs modèles expérimentaux différents : microsomes de la vésicule séminale de taureau³⁴, estomac, duodénum, rein et cerveau de rats³⁵, préparations microsomales de cerveau et de partie médullaire du rein de lapins³⁶.

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a été démontrée dans plusieurs modèles animaux : contorsions induites par la phénylbenzoquinone et l'acétylcholine chez la souris, test de Randall-Selitto (patte enflammée) chez le rat, test de la plaque chauffante chez la souris et de l'arthrite induite par un adjuvant chez le rat^{37,38,39}.

L'effet antipyrétique de l'ibuprofène a été démontré chez des rats présentant une pyrexie induite par de la levure^{37,38,39}.

Pharmacocinétique

Plusieurs aspects de la pharmacocinétique de l'ibuprofène ont fait l'objet d'études *in vivo* chez les rats, les lapins, les chiens et les babouins.

Des études menées chez des rats indiquent que l'ibuprofène est principalement absorbé dans l'intestin, et que son absorption est limitée dans l'estomac. Des études à dose unique d'ibuprofène radiomarqué au ¹⁴C menées chez des rats, des lapins et des chiens révèlent des taux d'absorption rapide⁴⁰.

Des études sur la distribution tissulaire menées chez des rats démontrent, après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de 20 mg/kg d'ibuprofène radiomarqué au ¹⁴C, une vaste distribution et une accumulation de radioactivité dans la thyroïde, les glandes surrénales, les ovaires, et les tissus adipeux et cutanés. Des concentrations plasmatiques semblables ont aussi été observées lors du passage transplacentaire de l'ibuprofène chez des rates gravides et des fœtus⁴⁰.

Dans des études où les concentrations plasmatiques étaient de 20 mcg/mL, la liaison aux protéines s'établissait à 96 % chez les rats, à 99 % chez les chiens, à 95 % chez les babouins et à 95 % chez les humains²⁹.

Quatre métabolites de l'ibuprofène ont été observés dans le plasma des lapins, trois dans celui des rats, aucun dans celui des chiens, deux dans celui des babouins et deux dans celui des humains; le foie serait le principal organe de métabolisme^{40,29}. Différents taux d'excrétion urinaire et fécale des métabolites ont été observés, indiquant la variabilité spécifique des ratios d'excrétion biliaire et rénale.

Études chez l'être humain

Pharmacodynamie

Effet de l'ibuprofène sur le temps d'agrégation des plaquettes, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires sains :

Des données expérimentales indiquent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet d'une faible dose d'AAS (81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire, lorsque ces deux médicaments sont utilisés en concomitance. Dans une étude, on a observé une diminution de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane et l'agrégation plaquettaire, lorsqu'une dose unique d'ibuprofène à 400 mg était prise dans les huit heures précédant ou les 30 minutes suivant l'administration d'AAS à libération immédiate. Toutefois, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* sur la situation clinique font en sorte qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'utilisation régulière de l'ibuprofène et qu'aucun effet d'importance clinique n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a aussi été étudiée chez les humains. Bien qu'il existe peu de données cliniquement significatives de variations cinétiques liées à l'âge chez les enfants fébriles âgés de trois mois à 12 ans⁵⁸, certaines différences ont été observées entre les paramètres pharmacocinétiques du volume de distribution et de clairance chez les adultes et les enfants⁵⁹.

Absorption : Des études *in vivo* indiquent que l'ibuprofène est bien absorbé par voie orale et que sa concentration plasmatique maximale est généralement atteinte une à deux heures après son administration. Une dose orale unique de 200 mg administrée à six hommes en bonne santé et à jeun dans le cadre d'une étude a entraîné une concentration plasmatique maximale de 15,0 mcg/mL après 0,75 heure¹². Dans le cadre d'une autre étude, une dose orale unique de 400 mg administrée à des humains a entraîné une concentration sérique maximale de 31,9 + 8,8 mcg/mL, 0,5 heure après son administration; les concentrations sériques ont diminué à 1 mcg/mL 16 heures après son administration¹³. Des concentrations sériques et des délais avant l'atteinte de concentrations maximales (une ou deux heures après l'administration) comparables ont été confirmés par d'autres études portant sur des doses de médicaments solides de 200 mg et de 400 mg^{60,31}. Dans une étude à doses multiples portant sur l'administration d'un comprimé d'ibuprofène à 200 mg trois fois par jour pendant deux semaines, aucun signe d'accumulation d'ibuprofène n'a été observé²⁹.

Distribution : L'ibuprofène, comme la plupart des médicaments de la même classe, se lie en grande partie aux protéines (> 99 % de liaison à 20 mcg/mL)^{29,30}. Selon des données sur l'administration par voie orale, le volume de distribution de l'ibuprofène change en fonction de l'âge ou de la fièvre. Le volume de distribution des enfants fébriles de moins de 11 ans est d'environ 0,2 L/kg, tandis que celui des adultes est d'environ 0,12 L/kg. La signification clinique de ces résultats est inconnue⁵⁹. La distribution tissulaire de l'ibuprofène est également importante chez les humains. Des études comparant les niveaux de liquide synovial aux concentrations sériques indiquent que l'état d'équilibre est atteint environ trois à cinq heures après l'administration du médicament³¹.

Métabolisme : L'ibuprofène est fortement métabolisé par les humains – on en retrouve environ 84 % dans l'urine, principalement sous forme de métabolites conjugués « hydroxy » et « carboxy », et seulement environ 1 % est excrété sous forme inchangée dans l'urine⁸. On a constaté que les deux principaux métabolites de l'ibuprofène chez les humains n'avaient aucune activité dans le test d'érythème aux rayons ultraviolets chez les cobayes et dans le test de contorsions induites par l'acétylcholine chez les souris, à des doses de 10 mg/kg et de 15 mg/kg respectivement³⁸.

Élimination : L'ibuprofène est rapidement métabolisé et éliminé dans l'urine. L'ibuprofène est presque complètement excrété dans les 24 heures suivant l'administration de la dernière dose. Sa courbe d'élimination plasmatique en fonction du temps est biphasique et a une demi-vie d'environ deux heures. Bien qu'aucune différence n'ait été observée entre le taux ou la demi-vie d'élimination terminale des enfants et des adultes, un changement de la clairance totale lié à l'âge ou à la fièvre a été démontré⁵⁹. Cela indique que la différence observée quant à la clairance est attribuable aux différences de volume de distribution de l'ibuprofène, comme il est décrit ci-dessus. La pertinence clinique de ces différences quant à la clairance est inconnue, même si de nombreuses expériences cliniques sur l'ibuprofène menées auprès des enfants (utilisant une gamme posologique appropriée de 5 à 10 mg/kg) ont révélé une grande marge d'innocuité.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Des études sur la toxicité ont été menées chez diverses espèces, notamment chez les souris, les rats, les lapins, les cobayes et les chiens beagle.

Études de toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë à dose unique révèlent que l'ibuprofène, à des doses létales, provoque la dépression du système nerveux central des rongeurs et que les fortes doses sont ulcérogènes chez les rongeurs et les autres espèces animales.

Une ulcéro-génèse peut survenir après une administration orale ou parentérale, indiquant que le mécanisme comporte un composant systémique et topique.

La toxicité aiguë de l'ibuprofène chez les rongeurs a été examinée dans plusieurs modèles.

Des doses graduées uniques d'ibuprofène ont été administrées par intubation orale ou par injection intrapéritonéale ou sous-cutanée à des groupes de 10 souris albinos mâles et de 10 rats albinos mâles. Des réactions marquées ont été observées et des décès ont été enregistrés sur une période de 14 jours. Les valeurs de la DL₅₀ déterminées par cette méthode étaient de 800 mg/kg par voie orale et de 320 mg/kg par voie intrapéritonéale chez les souris, et de 1 600 mg/kg par voie orale et de 1 300 mg/kg par voie sous-cutanée chez les rats. On a noté des signes aigus d'intoxication, notamment une prostration chez les souris, ainsi qu'une sédation, une prostration, la perte du réflexe de redressement et des difficultés respiratoires chez les rats. Le décès est survenu dans les trois jours suivant l'apparition d'ulcères gastriques perforés chez les souris et d'ulcères intestinaux chez les rats, quelle que soit la voie d'administration⁴⁰.

Des valeurs de la DL₅₀ semblables observées dans d'autres souches de rats et de souris sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1 – Toxicité aiguë chez les rongeurs (DL₅₀)

Espèce	Voie	Intervalle de la DL₅₀ (mg/kg)
Souris albinos ^{40,37}	Orale	800-1 000
	Intrapéritonéale	320
Rats albinos ⁴⁰	Orale	1 600
	Sous-cutanée	1 300
Rats Sprague-Dawley ⁶¹		1 050
Rats Long-Evans ⁶²		1 000

Dans une étude visant à comparer plusieurs AINS, y compris l'ibuprofène, des rats mâles ont été sacrifiés, et leur estomac a été retiré et examiné afin de relever la présence d'ulcères, et ce, trois ou 24 heures après l'administration orale de diverses doses uniques d'ibuprofène⁶³. Un score moyen a été calculé, au moyen d'une méthode de notation standard, pour chaque groupe exposé à une dose différente, et le potentiel ulcérogène correspondait à une dose ulcérogène minimale. La dose ulcérogène orale minimale d'ibuprofène chez les rats était de 6 à 13 mg/kg.

Un autre groupe a étudié la production des lésions gastro-intestinales chez les rats, en comparant les doses ulcérogènes d'ibuprofène et d'autres AINS après l'administration orale ou intraveineuse⁶². Toutes les expériences ont été menées sur des rats Long-Evans mâles et femelles. Les animaux étaient à jeun depuis huit heures lors de l'administration du médicament. Après le traitement, ils ont été nourris selon leur régime alimentaire normal, puis ils ont été sacrifiés après 17 heures. La muqueuse gastrique et intestinale a été examinée pour déceler la présence d'ulcères. La dose ulcérogène (DU₅₀) a été calculée chez 50 % des animaux traités. La DU₅₀, après l'administration par voie orale et intraveineuse d'ibuprofène, a été établie à 70 mg/kg et à 210 mg/kg respectivement. La DU₅₀ présente dans l'intestin était de 88 mg/kg après l'administration par voie orale et de 172 mg/kg après l'administration par voie intraveineuse. Selon un indice de gravité, les lésions gastriques étaient plus graves lors de l'administration par voie orale que lors de l'administration par voie intraveineuse à toutes les doses testées.

Les études sur le potentiel ulcérogène de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 – Études à dose unique sur l'ulcérogénicité chez les rongeurs

Espèce	Voie	DU ₅₀ * (mg/kg)	DUM** (mg/kg)
Rats Long-Evans ⁶²	Orale	70	50
	Intraveineuse	210	-
Rats Sprague-Dawley ⁶³	Orale	-	6-13

*DU₅₀ = dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités

**DUM = dose ulcérogène minimale

La toxicité aiguë a aussi été étudiée chez les chiens.

Diverses doses orales uniques d'ibuprofène ont été administrées à des chiens; un examen hématologique et des analyses biochimiques du sang et de l'urine ont ensuite été effectués, ainsi qu'un examen des selles afin de vérifier si elles contenaient du sang occulte⁴⁰. Un examen macroscopique des principaux organes a été effectué après que les animaux ont été sacrifiés. Aucun effet nocif n'a été observé après l'administration de doses de 20 mg/kg ou 50 mg/kg. Des doses orales supérieures ou égales à 125 mg/kg ont causé des vomissements, de la diarrhée, de l'albuminurie, des pertes de sang dans les selles et des érosions dans l'antre et le pyllore gastriques.

Études de toxicité à doses multiples

Des études à doses multiples sur l'ulcérogénicité de l'ibuprofène ont également été menées.

Des rats ont reçu oralement des doses pendant un nombre précis de jours consécutifs, puis ont été sacrifiés. L'effet ulcérogène de l'ibuprofène administré par voie orale a été classé et rapporté selon divers systèmes de notation, comme le pourcentage d'animaux chez qui les ulcères ont été causés par une dose précise, ou la DU₅₀.

Dans l'une de ces études typiques, on a administré par voie orale des AINS comparatifs à des rats Long-Evans, une fois par jour pendant cinq jours⁶². La muqueuse gastrique et du petit intestin a ensuite été examinée pour déceler la présence d'ulcères. La DU₅₀, la DUM et le ratio de puissance des médicaments à l'étude ont été calculés. Les doses ulcérogènes minimales d'ibuprofène étaient de 25 mg/kg pour l'estomac et de 50 mg/kg pour l'intestin.

Des études à doses multiples semblables sur le potentiel ulcérogène de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 – Études de toxicité à doses orales multiples

Espèce	Dose quotidienne	Durée	Facteur ulcérogène
Rats albinos ⁶⁴	400 mg/kg	30 heures	Ulcères chez 100 % des rats
Rats albinos ³⁷		4 jours	DU ₅₀ = 455 mg/kg/jour DU ₂₈ = 240 mg/kg/jour
Rats Long-Evans ⁶²		5 jours	DUM = 25 à 50 mg/kg/jour
Rats Sprague-Dawley ⁶⁵	5,8-225 mg/kg	10 jours	Aucun
Rats albinos ⁴⁰	7,5 mg/kg 180 mg/kg	26 semaines 26 semaines	Aucun Ulcères chez 20 % des rats
Chiens ⁴⁰	4 mg/kg	30 jours	Aucun
	8 mg/kg	30 jours	100 %

	16 mg/kg	30 jours	100 %
--	----------	----------	-------

En général, aucun autre système d'organes n'a été grandement affecté par ces études sur l'administration prolongée. Dans une étude d'une durée de 30 jours⁶⁶, les concentrations sériques de transaminases étaient pratiquement deux fois plus élevées chez les rats Wistar recevant 157 mg/kg d'ibuprofène par jour que chez ceux faisant partie d'un groupe témoin non traité. Dans le cadre de cette même étude, les doses plus faibles d'ibuprofène n'ont eu aucun effet important sur l'activité de ces enzymes.

Des études sur la toxicité à long terme chez les chiens n'ont révélé aucun signe macroscopique ou clinique de toxicité à des doses de 4, 8 ou 16 mg/kg par jour pendant 30 jours⁴⁰. Cependant, l'autopsie a montré des ulcères ou des érosions gastriques chez les chiens ayant reçu des doses de 8 ou de 16 mg/kg par jour. Aucune lésion n'a été observée chez les chiens ayant reçu une dose de 4 mg/kg par jour.

Dans le cadre d'une évaluation plus détaillée de la toxicité à long terme de l'ibuprofène chez les chiens, on a examiné les effets de l'administration de doses orales de 0, 2, 4 et 26 mg/kg par jour sur une période de 26 semaines⁴⁰. Des analyses d'échantillons de sang, d'urine et de matières fécales ont été effectuées périodiquement. Un examen histologique des organes et des tissus sélectionnés a été effectué à la fin de l'étude. Au cours des 26 semaines, certains signes réversibles de troubles gastro-intestinaux, caractérisés par des vomissements fréquents, de la diarrhée, le passage occasionnel de sang frais et une perte de poids, sont survenus chez deux chiennes, mais pas chez des chiens recevant 16 mg/kg d'ibuprofène. Du sang occulte a été décelé de façon irrégulière dans les échantillons de matières fécales. Par contre, les résultats aux analyses d'urine et aux tests de la fonction hépatique, ainsi que les valeurs biochimiques sanguines et hématologiques, n'ont pas été modifiés de façon importante. Les résultats à l'examen macroscopique des organes étaient normaux, sauf en ce qui concerne les lésions ulcérotives du tractus gastro-intestinal chez tous les chiens ayant reçu 16 mg/kg par jour. Aucun effet indésirable ni dommage gastro-intestinal n'ont été signalés chez les chiens ayant reçu 2 et 4 mg/kg par jour.

Cancérogénicité

Dans le cadre d'une étude visant à évaluer le potentiel cancérogène de l'ibuprofène, on a administré une dose minimale de 100 mg/kg par jour à des souris pendant 80 semaines et de 60 mg/kg par jour à des rats pendant deux ans⁶⁷. Le pourcentage des animaux présentant des tumeurs de tous les types n'était pas différent de celui du groupe témoin. Les études confirment que l'ibuprofène ne provoque pas de tumeurs du foie ou d'autres organes chez les rats et les souris. De plus, malgré un traitement prolongé, aucune autre lésion hépatique induite par des médicaments n'a été observée chez les deux espèces.

Études sur la tératogénicité et la reproduction

Des études sur la tératogénicité de l'ibuprofène ont été menées chez les lapins et les rats⁴⁰. Les résultats des expériences indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques aux lapins, et qu'il n'a aucun effet embryotoxique ou tératogène chez les rates gravides lorsqu'il administré à des doses ulcérogènes.

Les effets de l'ibuprofène sur les bandes circulaires du canal artériel du fœtus d'agneau indiquent que l'exposition peut causer la contraction du canal artériel⁶⁸. Un tel effet peut être anticipé en raison des propriétés connues d'inhibition des prostaglandines de l'ibuprofène.