

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PAMPRIN® IBUPROFEN FORMULA**

**Comprimés d'ibuprofène, USP**

**à 400 mg**

**Analgésique et antipyrétique**

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

**DATE DE PRÉPARATION :**  
15 mars 2007

*Numéro de contrôle : 111887*

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA

Comprimés d'ibuprofène, USP

à 400 mg

**CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Analgésique et antipyrétique

**ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

L'ibuprofène fait partie de la classe de médicaments plus connus sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Tout comme les autres agents de cette classe, l'ibuprofène, à des doses élevées, est doté de propriétés anti-inflammatoires. Aux plus faibles doses uniques (de 200 à 400 mg) pour adultes, appropriées pour un produit en vente libre, l'ibuprofène soulage les douleurs d'intensité légère à modérée et abaisse la fièvre. Tout comme dans le cas de l'acide acétylsalicylique (AAS), le prototype de cette classe, l'effet analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène intervient à des doses plus faibles que celles nécessaires à l'effet anti-inflammatoire, lequel dicte, semble-t-il, l'administration prolongée d'une dose plus élevée.

L'ibuprofène est rapidement absorbé suivant son administration par voie orale et sa concentration sérique ou plasmatique maximale est généralement atteinte en 1,5 ou 2 heures. La quantité de médicament ainsi absorbée est évaluée à environ 80 % de la dose. La prise d'aliments en concomitance ralentit la vitesse d'absorption et réduit les concentrations plasmatiques maximales, mais elle a peu d'influence sur la biodisponibilité mesurée par l'aire totale sous la courbe des concentrations en fonction du temps. La demi-vie d'élimination de l'ibuprofène est d'environ 2 heures. L'ibuprofène est rapidement métabolisé par oxydation et glucuroconjugaison et les métabolites inactifs sont habituellement excrétés en totalité dans l'urine après 24 heures. Une fraction de moins de 10 % du médicament est excrétée sous forme inchangée dans les

urines. Les études indiquent que l'effet antipyrétique de l'ibuprofène se maintient pendant une période allant jusqu'à 8 heures et l'effet analgésique, pendant plus de 6 heures.

Lors des études, on n'a observé aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les personnes âgées. On a également évalué la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des patients atteints de cirrhose éthylique présentant une fonction hépatique de passable à médiocre. Les résultats laissent croire que, même si l'ibuprofène est principalement métabolisé par le foie, ses paramètres cinétiques ne sont pas modifiés de façon importante par cette affection.

Le principal mode d'action pharmacologique de l'ibuprofène, comme celui des autres AINS, n'a pas encore été clairement élucidé. En général, on croit qu'il est lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (Cox I et II).

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA (ibuprofène) est indiqué dans la diminution de la fièvre et le soulagement rapide et efficace des céphalées, des douleurs menstruelles, des maux de dents, des douleurs arthritiques, des douleurs et algies bénignes aux muscles, aux os et aux articulations (causées par exemple par des entorses ou des foulures), des dorsalgies et des malaises dus au rhume.

### **CONTRE-INDICATIONS**

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA (ibuprofène) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou une sensibilité connue (se manifestant par l'asthme, le

bronchospasme, l'hypotension, l'angioœdème, l'œdème laryngé, l'œdème, l'état de choc ou l'urticaire) à l'AAS ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA ne doit pas être administré pendant la grossesse. Les concentrations d'ibuprofène dans le lait maternel sont extrêmement faibles et risquent peu de nuire au nourrisson, toutefois, comme l'innocuité de l'ibuprofène pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas encore été établie, il est recommandé de consulter un médecin avant de l'administrer à des mères allaitantes.

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car il peut déclencher une réaction de type anaphylactique, particulièrement chez les patients ayant déjà pris de l'ibuprofène. Des cas de méningite virale ont également été signalés.

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA ne doit pas être administré chez les patients présentant un ulcère gastro-duodéal aigu ou des saignements gastro-intestinaux.

### **MISES EN GARDE**

Des réactions anaphylactoïdes, se manifestant par l'asthme, l'œdème, l'état de choc ou l'urticaire, sont survenues après l'administration de l'ibuprofène à des patients présentant une sensibilité connue à l'AAS ou à d'autres AINS.

On a signalé des effets indésirables gastro-intestinaux associés à la prise de l'ibuprofène, incluant les suivants : dyspepsie, brûlures d'estomac, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, constipation, stomatite, flatulences, ballonnements, douleurs épigastriques et abdominales. On a également signalé des cas d'ulcère gastro-duodéal avec perforation ou

saignements gastro-intestinaux qui se sont soldés par le décès des patients. L'ibuprofène doit donc être administré sous étroite surveillance chez les patients présentant des antécédents de maladies du tractus gastro-intestinal supérieur.

### **PRÉCAUTIONS**

Des effets secondaires gastro-intestinaux graves ont parfois été associés à l'usage anti-inflammatoire de l'ibuprofène (voir MISES EN GARDE). On a également signalé des malaises gastro-intestinaux bénins lors de l'usage clinique d'ibuprofène à des doses analgésiques. L'ibuprofène pouvant à l'occasion entraîner des brûlures d'estomac ainsi que des maux d'estomac ou des crampes d'intensité légère, on recommande de l'administrer avec des aliments ou du lait. Il faut conseiller aux patients de consulter un médecin si les effets secondaires gastro-intestinaux surviennent constamment, persistent ou semblent s'aggraver.

L'ibuprofène, comme d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, peut inhiber l'agrégation plaquettaire, mais cet effet est moindre sur le plan quantitatif que celui observé avec l'AAS. On a constaté que l'ibuprofène prolonge le temps de saignement chez les sujets en bonne santé, mais les valeurs demeurent dans les limites normales. Étant donné que la prolongation du temps de saignement peut être excessive chez les patients présentant des troubles hémostatiques sous-jacents, il faut éviter l'administration de l'ibuprofène chez les personnes sous anticoagulothérapie ou atteintes de troubles intrinsèques sous-jacents de la coagulation.

On a signalé des acouphènes, une baisse de l'acuité visuelle et/ou une vision trouble, un scotome, et/ou un changement dans la vision des couleurs. La présence de tels symptômes dicte l'arrêt du traitement par l'ibuprofène. Les patients présentant tout trouble de la vision doivent subir un examen ophtalmologique.

L'âge avancé, l'hypertension, la prise de diurétiques, le diabète, l'athérosclérose cardiovasculaire, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose et toute affection pouvant être associée à la déshydratation semblent augmenter le risque de toxicité rénale. L'ibuprofène doit donc être administré avec prudence en présence de ces facteurs de risque.

Il faut conseiller aux patients qui prennent de l'ibuprofène de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme suivant : intolérance et/ou saignements gastro-intestinaux, vision trouble ou autre symptôme oculaire, éruption cutanée, acouphènes, étourdissements, gain pondéral, œdème ou difficultés respiratoires.

Lorsque l'ibuprofène est administré en association avec une corticothérapie prolongée que l'on décide d'arrêter, il faut réduire graduellement la dose de corticostéroïdes afin d'éviter l'exacerbation de la maladie ou l'insuffisance surrénale.

L'ibuprofène doit être administré avec prudence chez les patients âgés, car ces derniers sont plus susceptibles de prendre des médicaments en concomitance ou de présenter des affections préexistantes qui peuvent accroître le risque de complications associées à l'ibuprofène. Les personnes âgées semblent plus prédisposées aux réactions touchant le système nerveux central (SNC); un dysfonctionnement cognitif (oublis, problèmes de concentration, sentiment d'isolement) a été observé chez ces patients.

Grossesse : Aucune donnée ne montre particulièrement que l'exposition à des doses analgésiques d'ibuprofène présente un danger pour la mère ou le fœtus pendant la grossesse. Toutefois, on sait que les anti-inflammatoires non stéroïdiens modifient, en général, l'activité de la cyclo-oxygénase, ce qui peut perturber plusieurs fonctions physiologiques des prostaglandines ou des plaquettes pendant l'accouchement, telles que la stimulation des contractions utérines

chez la mère, la fermeture du canal artériel chez le fœtus et l'hémostase liée aux plaquettes. Il faut donc informer les patientes de ne pas prendre d'ibuprofène pendant la grossesse, particulièrement pendant le dernier trimestre, sans d'abord consulter un médecin. On dispose de peu de données cliniques sur les effets de l'ibuprofène pendant la grossesse.

Allaitement : Selon les études pharmacocinétiques, la quantité de médicament présente dans le lait maternel est inférieure à celle du niveau de détection (1 µg/mL) à la suite de l'administration par voie orale de 400 mg d'ibuprofène. La quantité d'ibuprofène à laquelle un nourrisson pourrait ainsi être exposé a été considérée comme négligeable. Cependant, puisque l'innocuité absolue de l'ibuprofène dans ces circonstances n'a pas été établie, il est recommandé aux mères allaitantes de consulter un médecin avant de prendre cet agent.

#### Patients présentant des maladies et des affections particulières

Lors de l'administration de l'ibuprofène, il faudrait tenir compte de plusieurs affections médicales qui peuvent prédisposer les patients aux effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens en général.

L'ibuprofène doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou de néphropathie, en raison du risque d'aggravation de la rétention aqueuse ou de l'œdème. L'administration de l'ibuprofène aux doses maximales risque de perturber légèrement la fonction rénale (diminution du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire). Des cas de nécrose médullaire rénale ont été signalés.

Chez les patients souffrant d'anomalies sous-jacentes, on a également observé l'hémostase, de nature iatrogène ou médicale, et une prolongation accrue du temps de saignement due à

l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite, à divers degrés, par les médicaments de cette classe.

Le recours prolongé à de multiples analgésiques a été associé à une néphropathie par analgésiques. Une mise en garde s'impose donc contre toute consommation prolongée d'analgésiques, surtout lorsqu'ils sont pris en concomitance et sans surveillance médicale. Il faudra recommander aux patients de consulter un médecin si leur état sous-jacent nécessite l'administration d'ibuprofène pendant plus de cinq jours. En général, l'ibuprofène ne devrait pas être pris en concomitance avec l'acétaminophène ou l'AAS.

Les patients atteints d'une affection grave doivent consulter un médecin avant de prendre de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique.

#### Interactions médicamenteuses

Étant donné l'effet antiagrégant plaquettaire de l'ibuprofène, quoique moins puissant et de plus courte durée que celui de l'AAS, son administration en concomitance avec un anticoagulant nécessite, par mesure de précaution, la surveillance d'un médecin.

Anticoagulants de type coumarinique : Plusieurs études contrôlées de courte durée ont été menées chez des personnes prenant des anticoagulants de type coumarinique, mais aucune n'a montré que l'ibuprofène influençait de façon significative le temps de prothrombine ou divers autres facteurs de coagulation. Cependant, on a signalé des saignements chez ces personnes, suivant l'administration de l'ibuprofène et d'autres AINS. Il faut donc éviter d'administrer de l'ibuprofène aux personnes qui prennent des anticoagulants, en raison du risque d'aggravation

des saignements gastro-intestinaux ou de l'effet anticoagulant additif dû à l'action antiplaquettaire réversible de l'ibuprofène.

AAS : Les études menées chez des animaux montrent que l'administration de l'AAS en concomitance avec des AINS, y compris l'ibuprofène, provoque une nette diminution de l'activité anti-inflammatoire ainsi qu'une baisse des concentrations sanguines de l'AINS. On a mené des études sur la biodisponibilité d'une seule dose chez des sujets normaux et on n'a décelé aucun effet de l'AAS sur les concentrations sanguines de l'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été menée.

Autres anti-inflammatoires (AINS) : L'ajout de l'ibuprofène à un schéma posologique à base d'AINS chez des patients atteints d'une maladie, telle que la polyarthrite rhumatoïde, peut accroître le risque d'effets indésirables.

Diurétiques : En raison de la rétention aqueuse qu'il provoque, l'ibuprofène peut réduire les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques; il peut alors être nécessaire d'augmenter la dose du diurétique. Les patients présentant un dysfonctionnement rénal sous diurétiques d'épargne potassique, qui manifestent une insuffisance rénale induite par l'ibuprofène, pourraient être exposés à un risque important d'hyperkaliémie d'issue fatale.

Acétaminophène : Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'administration concomitante d'acétaminophène et d'ibuprofène n'est pas recommandée.

Autres médicaments : Même si l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments liés aux protéines se produisent rarement. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments également dotés d'une grande

affinité pour les sites de liaison des protéines sont administrés en concomitance. Certaines observations laissent croire que l'ibuprofène pourrait interagir avec la digoxine, le méthotrexate, la phénytoïne et les sels de lithium. Toutefois, on ignore à l'heure actuelle la nature des mécanismes en jeu et l'importance clinique de ces observations.

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

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'administration de l'ibuprofène sur ordonnance (voir le tableau 1). **Remarque** : Les effets indésirables énumérés au tableau 1 dont on ignore la cause sont ceux observés sans qu'un lien de cause à effet ait été établi; cependant, dans ces rares épisodes signalés, la possibilité d'un lien de causalité avec l'ibuprofène ne peut être exclue. Les effets indésirables le plus souvent observés lors d'un traitement par l'ibuprofène touchent l'appareil gastro-intestinal.

TABLEAU 1 : Effets indésirables

Effet indésirable	Fréquence – de 3 à 9 %	Fréquence – de 1 à 3 %	Fréquence inférieure à 1 %
<b>Appareil gastro-intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées</li> <li>• épigastralgie</li> <li>• brûlures d'estomac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée</li> <li>• malaise abdominal</li> <li>• nausées et vomissements</li> <li>• indigestion</li> <li>• constipation</li> <li>• crampes et douleurs abdominales</li> <li>• sensation de plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnements ou flatulence)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ulcère gastrique ou duodénal avec saignements et/ou perforation</li> <li>• hémorragie gastro-intestinale</li> <li>• hépatite</li> <li>• méléna</li> <li>• ictère</li> <li>• résultats anormaux aux tests de l'exploration fonctionnelle hépatique (taux d'AST, de bilirubine sérique et de phosphatase alcaline)</li> </ul>
Les élévations, en général modestes, des concentrations sériques des transaminases qui ont été observées n'entraînent habituellement aucune séquelle clinique, mais une hépatite toxique grave, dont l'issue pourrait être fatale, peut survenir.			
<b>Système nerveux central</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• étourdissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• céphalées</li> <li>• nervosité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dépression</li> <li>• insomnie</li> </ul>
On a également signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, des cas de :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• paresthésie</li> <li>• hallucinations</li> <li>• rêves bizarres</li> <li>• méningite virale chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou d'autres connectivites</li> <li>• méningite virale et méningo-encéphalite, dans un cas accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, chez des patients ayant pris l'ibuprofène par intermittence et qui ne présentaient pas d'antécédents de connectivite</li> <li>• dysfonctionnement cognitif chez des patients âgés ayant pris de l'ibuprofène</li> </ul>			
<b>Peau</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rash (y compris de type maculopapulaire)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prurit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• éruptions vésiculobulleuses</li> <li>• urticaire</li> <li>• érythème polymorphe</li> </ul>
On a également signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, des cas de :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• alopecie</li> <li>• syndrome de Stevens-Johnson</li> </ul>			
<b>Cinq sens</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• acouphènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amblyopie (baisse de l'acuité visuelle et/ou vision trouble, scotome et/ou changement dans la vision des couleurs)</li> </ul> <p>Tout patient qui présente des troubles oculaires pendant un traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique.</p>
On a également signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, des cas de :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• conjonctivite</li> <li>• diplopie</li> <li>• névrite optique</li> </ul>			

<b>Métabolisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perte d'appétit</li> <li>• œdème</li> <li>• rétention aqueuse</li> </ul>
Généralement, la rétention aqueuse cesse rapidement à l'arrêt du traitement.	
<b>Hématologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leucopénie et baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite</li> </ul>
On a également signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, de rares cas de :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anémie hémolytique</li> <li>• thrombocytopénie</li> <li>• granulocytopénie</li> <li>• épisodes de saignements (p. ex. : purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie)</li> <li>• un cas d'anémie hémolytique auto-immune. Le patient avait pris 400 mg d'ibuprofène, trois fois par jour, pendant dix jours</li> <li>• un cas d'anémie aplasique d'issue fatale. Le patient avait pris 600 mg d'ibuprofène par jour pendant huit mois.</li> </ul>	
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance cardiaque congestive chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque</li> <li>• hypertension</li> </ul> <p>Certaines affections, telles que l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension, peuvent être aggravées en raison de la rétention sodée et de l'œdème induits par l'ibuprofène chez ces patients.</p>
On a également signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, de rares cas de :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations)</li> </ul>	
<b>Réaction allergique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anaphylaxie (voir Contre-indications)</li> </ul>
On a également signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, de rares cas de :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• fièvre</li> <li>• maladie du sérum</li> <li>• lupus érythémateux</li> </ul>	
<b>Système endocrinien</b>	<p>On a signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, de rares cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gynécomastie</li> <li>• réaction hypoglycémique</li> <li>• retard des règles pouvant aller jusqu'à deux semaines et ménométrorragie chez neuf patientes ayant pris 400 mg d'ibuprofène, trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations</li> </ul>

---

<b>Reins</b>	<p>On a signalé, mais sans avoir établi de lien de cause à effet, des cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• baisse de la clairance de la créatinine</li><li>• polyurie</li><li>• azotémie</li></ul> <p>Comme d'autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut diminuer la fonction rénale et entraîner une rétention sodée. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez les patients présentant un léger dysfonctionnement rénal, qui avaient pris 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nécrose médullaire rénale</li></ul> <p>Un certain nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (voir Précautions)</p>
--------------	--

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### Symptômes

Le tableau clinique précis d'un surdosage accidentel ou intentionnel par l'ibuprofène n'a pas été établi. Les cas de surdosage qui ont été signalés s'accompagnaient souvent de la prise concomitante d'autres médicaments ou d'autres gestes suicidaires. Les divers symptômes observés sont les suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, nystagmus, diplopie, céphalées, acouphènes, dysfonctionnement rénal, coma et hypotension. L'examen de quatre décès associés à un surdosage par l'ibuprofène indique la présence d'autres facteurs concomitants, il est donc difficile de lier l'issue fatale à la seule toxicité de l'ibuprofène.

La mesure de la concentration sanguine de l'ibuprofène après son ingestion peut être utile pour confirmer le diagnostic de surdosage et pour évaluer quantitativement la dose ingérée, mais elle ne permet pas d'établir le pronostic. En général, on peut s'attendre à un rétablissement complet suivant une prise en charge symptomatique appropriée.

Les cas de surdosage suivants ont été signalés. Une heure et demie après l'ingestion de sept à dix comprimés d'ibuprofène à 400 mg, un enfant de 19 mois présentait des signes d'apnée et de cyanose et ne répondait qu'à des stimuli douloureux. Après avoir reçu de l'oxygène, du NaHCO<sub>3</sub>,

une perfusion de dextrose et de soluté physiologique, l'enfant a commencé à réagir et, 12 heures après l'ingestion, il semblait complètement rétabli. La concentration sanguine d'ibuprofène atteignait 102,9 µg/mL 8,5 heures après l'accident. Deux autres enfants, dont le poids se situait à environ 10 kg, ont ingéré chacun l'équivalent de 120 mg/kg. Ils n'ont montré aucun signe d'intoxication aiguë ou de séquelles différées. Chez l'un des enfants, la concentration sanguine d'ibuprofène atteignait environ 700 µg/mL, 90 minutes après l'ingestion. Un homme âgé de 19 ans, qui avait pris 8 000 mg d'ibuprofène, a signalé des étourdissements et un nystagmus. Il s'est rétabli sans séquelles, après hydratation par voie parentérale et trois jours de repos au lit.

À titre d'information, les doses thérapeutiques de 200 à 400 mg d'ibuprofène chez l'adulte atteignent des concentrations sériques maximales moyennes de 22,4 à 35,7 µg/mL.

Traitement : Dans les 4 heures suivant l'ingestion, il pourrait être bénéfique de pratiquer les interventions appropriées pour décontaminer le tractus gastro-intestinal. On recommande d'instaurer par la suite le traitement symptomatique et de soutien habituel. Le médecin doit communiquer avec le centre antipoison de la région pour obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge du surdosage par l'ibuprofène.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

En cas de fièvre ou de douleurs, de légères à modérées

Adultes : 400 mg (1 caplet) au besoin, toutes les 4 heures, ne pas prendre plus de 1 200 mg (3 caplets) en 24 heures, à moins d'une recommandation du médecin.

Enfant : L'administration de l'ibuprofène n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Ne pas prendre ce médicament pendant plus de cinq jours consécutifs pour soulager la douleur ou pendant plus de trois jours pour abaisser la fièvre, à moins d'une recommandation du médecin. Consulter un médecin si le foyer douloureux est rouge ou enflé, si l'état s'aggrave ou si de nouveaux symptômes apparaissent.

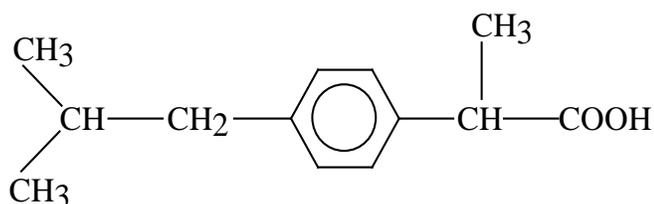
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ibuprofène

Noms chimiques :       1)     Acide 2-(4-isobutylphényl) propionique  
                               2)     Acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)-benzèneacétique

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 206,28

Description : L'ibuprofène est un solide cristallin blanc. Il est non hygroscopique et relativement insoluble dans l'eau. Le composé est très soluble dans les solvants organiques et les alcalis aqueux. (Le sel de sodium est très soluble dans l'eau).

Point de fusion :  $\sim 75\text{ }^{\circ}\text{C}$

### Composition

En plus de l'ingrédient actif, l'ibuprofène, chaque caplet renferme les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, silice sublimée et stéarate de magnésium. Les comprimés renferment également un colorant, soit l'oxyde de fer rouge.

### Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## **PRÉSENTATIONS**

PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA à 400 mg : Chaque comprimé brun rougeâtre, biconvexe, pelliculé et en forme de capsule, portant l'inscription gravée « IBU 400 » sur un côté, renferme 400 mg d'ibuprofène. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 16.

## **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

### **PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA**

**Comprimés d'ibuprofène, USP**

**à 400 mg**

Pour le soulagement temporaire des douleurs menstruelles (dysménorrhée), des maux de dents, des douleurs et algies bénignes aux muscles, aux os et aux articulations, de la fièvre et des maux de tête ainsi que des douleurs arthritiques et rhumatismales.

#### **Posologie de PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA**

Prenez 400 mg (1 caplet), toutes les 4 heures, sans dépasser la dose maximale quotidienne de 1 200 mg (3 caplets), à moins d'une recommandation du médecin ou du dentiste. Prenez ce médicament avec des aliments ou du lait, si vous le souhaitez. Ne prenez pas PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA pendant plus de cinq jours consécutifs pour soulager la douleur ou pendant plus de trois jours (s'il n'y a pas d'amélioration) pour abaisser la fièvre, sans d'abord consulter le médecin ou le dentiste.

#### **Qui doit éviter de prendre PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA?**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes allergique à l'ibuprofène ou aux produits renfermant de l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres salicylates, à d'autres médicaments anti-inflammatoires ou si vous souffrez d'asthme provoqué par l'AAS. Ne prenez pas ce médicament en même temps que de l'AAS, d'autres médicaments renfermant de l'ibuprofène ou tout autre médicament contre la douleur ou la fièvre. PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 12 ans, à moins d'une recommandation du médecin ou du dentiste.

**Quelles précautions doit-on prendre lorsque l'on utilise PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA ?**

Si vous souffrez d'un ulcère gastro-duodéal, d'hypertension, d'asthme, d'insuffisance cardiaque, de maladie rénale ou hépatique ou d'alcoolisme, si vous avez déjà souffert de saignements gastriques, si vous êtes atteint d'une maladie grave, si vous êtes enceinte ou allaitez ou si vous prenez d'autres médicaments, consultez un médecin, un dentiste ou un pharmacien avant de prendre ce médicament.

Consultez un médecin si vous manifestez l'un des effets secondaires suivants pendant le traitement : éruption cutanée ou démangeaisons, étourdissements, modification de la vision, tintement ou bourdonnement dans les oreilles, nausées, vomissements, douleurs abdominales ou diarrhée, brûlures d'estomac, ballonnement, constipation, rétention liquidienne. Indiquez toujours aux professionnels de la santé que vous consultez (médecin, dentiste ou pharmacien) que vous prenez ce médicament.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

**Que doit-on faire en cas de surdosage par PAMPRIN IBUPROFEN FORMULA ?**

Contactez immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même si vous n'avez aucun symptôme.

**Comment doit-on conserver ce médicament?**

Conservez-le à la température ambiante, à l'abri de la forte humidité, de la lumière directe et de la chaleur (40 °C ou 104 °F). Ne gardez pas les médicaments périmés (après la date de péremption).

## **PHARMACOLOGIE**

### Études menées chez les animaux

#### Pharmacocinétique

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

Les études menées chez le rat indiquent que l'absorption de l'ibuprofène est restreinte dans l'estomac et qu'elle se fait surtout à partir de l'intestin. Les études portant sur l'administration d'une seule dose d'ibuprofène marqué au  $^{14}\text{C}$ , chez le rat, le lapin et le chien, montrent une vitesse d'absorption rapide. Lors des études portant sur la distribution tissulaire menées chez le rat, on a observé une vaste distribution et une accumulation de radioactivité dans la thyroïde, les surrénales, les ovaires, les tissus adipeux et la peau après l'administration d'une seule dose et de plusieurs doses de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au  $^{14}\text{C}$ . On a également noté que l'ibuprofène traversait le placenta, les concentrations plasmatiques mesurées ayant été similaires chez les rates gravides et les fœtus<sup>(17)</sup>.

Les études mesurant le taux de liaison aux protéines à des concentrations plasmatiques de 20 µg/mL indiquent que le pourcentage de liaison est de 96 % chez le rat, de 99 % chez le chien, de 95 % chez le babouin et de 99 % chez l'humain<sup>(18)</sup>.

On a trouvé quatre métabolites de l'ibuprofène dans le plasma des lapins, trois dans celui des rats, aucun dans celui des chiens et deux dans celui des babouins et de l'humain, le foie ressortant comme principal responsable du métabolisme<sup>(17-18)</sup>. On a observé que les métabolites étaient éliminés, à divers degrés, dans l'urine et les fèces, ce qui indique qu'il existe entre les espèces une variabilité dans les rapports d'excrétion biliaire et rénale.

### Pharmacodynamie

On ne connaît pas encore de façon définitive le mécanisme d'action de l'ibuprofène, mais il est généralement convenu qu'il intervient dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines empêche la sensibilisation des tissus à l'action d'autres médiateurs de l'inflammation, de la douleur et de la thermorégulation, ce qui explique l'activité de l'ibuprofène et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la douleur, l'inflammation et la fièvre<sup>(10)</sup>.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ibuprofène a été établie chez plusieurs modèles expérimentaux différents : microsomes des vésicules séminales du taureau<sup>(19)</sup>, estomac, duodénum, rein et cerveau du rat<sup>(20)</sup>, préparations de microsomes de substance médullaire du rein et du cerveau du lapin<sup>(21)</sup>.

L'efficacité analgésique de l'ibuprofène a également été établie chez plusieurs modèles animaux : tests des torsions convulsives induites par la phénylbenzoquinone et par l'acétylcholine chez la souris, test de Randall-Selitto sur les coussins enflammés des pattes de rats, épreuves de la plaque chauffante chez la souris et modèle d'arthrite induite par un adjuvant chez le rat<sup>(22-24)</sup>.

Finalement, l'activité antipyrétique de l'ibuprofène a été établie par le test de la fièvre induite par de la levure chez le rat<sup>(22-24)</sup>.

## Études menées chez l'humain

### Pharmacocinétique

#### Absorption

La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été étudiée chez l'humain. Des études menées *in vivo* indiquent que l'ibuprofène administré par voie orale est bien absorbé et que les concentrations plasmatiques maximales sont habituellement atteintes en 1 à 2 heures.

Lors d'une étude portant sur l'administration, par voie orale, d'une seule dose de 200 mg chez six hommes en bonne santé et à jeun, on a mesuré une concentration plasmatique maximale de 15,0 µg/mL en 0,75 heure<sup>(25)</sup>. Lors d'une autre étude portant sur l'administration, par voie orale, d'une seule dose de 400 mg chez des humains, on a mesuré une concentration sérique maximale de 31,9 ± 8,8 µg/mL en 0,5 heure après l'ingestion; au bout de 16 heures, les concentrations sériques avaient chuté à 1 µg/mL<sup>(26)</sup>. Des concentrations sériques maximales similaires ont été atteintes en 1 à 2 heures lors d'autres études portant sur des doses de 200 et de 400 mg<sup>(27-28)</sup>. Lors d'une étude portant sur l'administration de plusieurs doses de 200 mg, trois fois par jour, pendant deux semaines, on n'a noté aucune accumulation de l'ibuprofène<sup>(18)</sup>.

#### Distribution

Des études évaluant le taux de liaison aux protéines, portant sur l'administration de l'ibuprofène ajouté à de l'albumine sérique humaine<sup>(29)</sup> et la dialyse à l'état d'équilibre utilisant le plasma de sujets humains recevant de l'ibuprofène<sup>(18)</sup>, indiquent que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques (taux de liaison supérieur à 99 % à une dose de 20 g/mL).

La distribution tissulaire de l'ibuprofène est également importante chez l'humain. Des études comparant les concentrations sériques à celles du liquide synovial ont montré que l'état d'équilibre après l'ingestion était atteint en 3 à 5 heures environ<sup>(28)</sup>.

### Métabolisme et élimination

L'ibuprofène est largement métabolisé chez l'humain, une fraction d'environ 84 % étant récupérée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites conjugués de type hydroxy et carboxy, avec une fraction d'environ 1 % seulement sous forme inchangée. La courbe d'élimination plasmatique en fonction du temps de l'ibuprofène est biphasique; la demi-vie sérique apparente est d'environ 1 1/2 à 2 heures<sup>(11)</sup>. L'ibuprofène est presque totalement éliminé 24 heures après la prise de la dernière dose.

On a constaté que les deux principaux métabolites de l'ibuprofène chez l'humain n'étaient pas actifs lors du test de l'érythème induit par les ultraviolets chez des cobayes et du test des torsions convulsives induites par l'acétylcholine chez la souris, à des doses de 10 mg/kg et de 15 mg/kg, respectivement<sup>(23)</sup>.

### Pharmacodynamie

Diverses études cliniques ont démontré l'efficacité analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène.

### Maux de dents

Chez les adultes, l'effet d'un médicament sur la douleur consécutive à l'extraction d'une dent sert de norme de référence dans le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée. On a clairement démontré que des doses de 200 et de 400 mg d'ibuprofène procurent un soulagement

de la douleur significativement supérieur au placebo. Comparativement aux analgésiques classiques en vente libre, l'effet de l'ibuprofène à 200 mg est comparable à celui de l'AAS à 650 mg<sup>(2, 30)</sup>.

### Dysménorrhée

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines, tels que l'ibuprofène, sont particulièrement appropriés dans le traitement de la dysménorrhée primaire. On croit maintenant que les douleurs menstruelles sont provoquées par une activité utérine anormale consécutive à l'augmentation de la production et de la libération des prostaglandines endométriales, au moment des menstruations. Plusieurs études cliniques appropriées et bien contrôlées fournissent des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène, à des doses de 200 et de 400 mg, dans le soulagement de la douleur des crampes menstruelles<sup>(31-33)</sup>.

Un résumé des études portant sur l'ibuprofène dans le traitement de la dysménorrhée indique que la dose habituellement administrée est de 400 mg. Les quelques études ayant été menées sur la dose de 200 mg montrent la supériorité de l'ibuprofène à 200 et à 400 mg sur l'AAS à 650 mg<sup>(34)</sup>.

### Douleurs arthrosiques

Plusieurs études cliniques contrôlées fournissent des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène, à des doses de 1 200 mg ou moins par jour, dans le soulagement des douleurs arthrosiques<sup>(35-39)</sup>. Dans l'ensemble, ces études appuient l'indication du soulagement temporaire des douleurs bénignes de l'arthrite et, conjointement avec les études portant sur une

seule dose d'analgésique, appuie l'indication plus large « du soulagement temporaire des douleurs et des maux bénins ».

### Céphalées

L'ibuprofène a également été utilisé avec succès dans la prise en charge des céphalées. La dose de 200 mg d'ibuprofène s'est révélée significativement supérieure au placebo et à l'AAS à 650 mg dans le traitement des céphalées en casque<sup>(5)</sup>. On n'a noté aucune différence dans la fréquence des effets indésirables signalés dans les différents groupes de traitement. Des résultats similaires ont été observés lors d'une étude menée chez des patients souffrant fréquemment de céphalées en casque, ayant été dirigés vers un centre spécialisé dans le traitement des céphalées<sup>(40)</sup>.

### Lésion des tissus mous

Plusieurs études ont également documenté l'efficacité de l'effet analgésique de l'ibuprofène dans le traitement des lésions des tissus mous, telles que les douleurs musculaires ou les traumatismes sportifs<sup>(41-42)</sup>.

### Fièvre

Les études portant sur l'efficacité de l'ibuprofène dans le traitement de la fièvre chez les adultes ont montré qu'il s'agissait d'un antipyrétique efficace, dont l'effet peut durer jusqu'à 8 heures après l'administration d'une dose de 7,5 mg/kg<sup>(7-9)</sup>.

## TOXICOLOGIE

On a mené des études de toxicité chez diverses espèces animales, y compris la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le chien beagle.

### Études de toxicité aiguë

Les études de toxicité portant sur une seule dose indiquent que l'ibuprofène, à des doses létales, exerce un effet dépressur sur le système nerveux central des rongeurs et qu'à de fortes doses, son effet est ulcérogène chez tous les animaux. L'ulcérogénèse peut survenir lors de l'administration du médicament par voie orale ou parentérale, ce qui indique que le mécanisme en jeu peut être, à la fois, de nature généralisée et topique.

On a étudié la toxicité aiguë de l'ibuprofène chez les rongeurs, en utilisant de nombreux modèles.

On a administré, par intubation orale, par voie intrapéritonéale ou par voie sous-cutanée, une seule dose d'ibuprofène de teneurs différentes à des groupes de 10 souris et de 10 rats albinos mâles. Pendant une période de 14 jours, on a observé les réactions macroscopiques et noté les décès. Les valeurs de la  $DL_{50}$  établies par cette méthode ont été de 800 mg/kg par voie orale et de 320 mg/kg par voie intrapéritonéale chez la souris et de 1 600 mg/kg par voie orale et de 1 300 mg/kg par voie sous-cutanée chez le rat. Les signes d'empoisonnement aigu ont été la prostration chez la souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez le rat. Dans les trois jours, indépendamment de la voie d'administration, la mort est survenue par suite d'ulcère gastrique perforant chez les souris et d'ulcération intestinale chez les rats<sup>(17)</sup>.

Le tableau 1 présente les valeurs de DL<sub>50</sub> similaires ayant été établies chez d'autres souches de rats et de souris.

<b>Tableau 1 – Toxicité aiguë chez les rongeurs (DL<sub>50</sub>)</b>		
<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Valeurs de la DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris albinos <sup>(17,22)</sup>	orale	800 – 1 000
	intrapéritonéale	320
Rat albinos <sup>(17)</sup>	orale	1 600
	sous-cutanée	1 300
Rat Sprague Dawley <sup>(43)</sup>		1 050
Rat Long Evans <sup>(44)</sup>		1 000

Lors d'une étude comparant plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'ibuprofène, on a sacrifié des rats mâles afin de pratiquer une autopsie de l'estomac et d'examiner les ulcérations gastriques, 3 ou 24 heures après l'administration par voie orale d'une seule dose d'ibuprofène, à diverses teneurs<sup>(45)</sup>. Selon un système standard de pointage, on a calculé un score moyen pour chaque teneur. Le pouvoir ulcérigène est représenté par la dose ulcérigène minimale. Chez le rat, on a établi que la dose ulcérigène minimale de l'ibuprofène, administrée par voie orale, variait de 6 à 13 mg/kg.

Une autre étude portant sur l'apparition de lésions gastro-intestinales a été menée chez le rat, comparant les doses ulcérigènes de l'ibuprofène et d'autres AINS, après l'administration par voie orale ou intraveineuse<sup>(44)</sup>. Tous les tests de cette étude ont été menés chez des rats Long Evans, mâles et femelles. Avant l'administration du médicament, les animaux ont été maintenus à jeun pendant 8 heures. Après avoir reçu le traitement, ils ont été nourris normalement et sacrifiés 17 heures plus tard. On a examiné leurs muqueuses gastriques et intestinales, à la recherche

d'ulcères. On a calculé la dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités (DU<sub>50</sub>). On a établi la DU<sub>50</sub> de l'ibuprofène, administré par voie orale, à 70 mg/kg et celle de l'ibuprofène, administré par voie intraveineuse, à 210 mg/kg. La DU<sub>50</sub> entraînant des lésions intestinales a été de 88 mg/kg après l'administration par voie orale et de 172 mg/kg après l'administration par voie intraveineuse. Le « degré de gravité » des lésions gastriques a été plus élevé lors de l'administration par voie orale que par voie intraveineuse, à toutes les doses étudiées. Le tableau 2 présente les résultats d'études similaires menées sur le pouvoir ulcérogène de l'ibuprofène.

<b>Tableau 2 – Études d'ulcérogénicité portant sur une seule dose, chez les rongeurs</b>			
<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DU<sub>50</sub><sup>†</sup> (mg/kg)</b>	<b>DUM<sup>††</sup> (mg/kg)</b>
Rat Long Evans <sup>(44)</sup>	orale	70	50
	i.v.	210	
Rat Sprague Dawley <sup>(45)</sup>	orale		6 - 13

† Dose ulcérogène chez 50 % des animaux traités

†† Dose ulcérogène minimale

On a également étudié la toxicité aiguë chez les chiens.

Diverses doses d'ibuprofène ont été administrées à des chiens, à raison d'une seule dose par animal. On a effectué, par la suite, des analyses hématologiques et biochimiques d'échantillons de sang et d'urine et on a cherché la présence de sang occulte dans les fèces<sup>(17)</sup>. On a effectué un examen macroscopique des principaux organes après le sacrifice des animaux. Aucun effet délétère n'a été observé après l'administration de doses de 20 ou de 50 mg/kg. L'administration de doses de 125 mg/kg ou plus a entraîné des vomissements, la diarrhée, de l'albuminurie, des selles sanguinolentes et des lésions de l'antra pylorique et du pylore.

### Études de toxicité portant sur plusieurs doses

On a également mené des études d'ulcérogénicité portant sur l'administration de plusieurs doses d'ibuprofène.

On a administré de l'ibuprofène par voie orale à des rats, pendant un certain nombre de jours consécutifs, puis on les a sacrifiés pour pratiquer une autopsie. L'effet ulcérigène de l'ibuprofène administré par voie orale a été évalué et établi selon divers systèmes de pointage, comme le pourcentage d'animaux présentant des ulcères après la prise d'une dose particulière ou la DU<sub>50</sub>.

Lors d'une de ces études types, on a administré, par voie orale, des doses comparables d'AINS à des rats Long Evans, une fois par jour, pendant 5 jours<sup>(44)</sup>. Puis, on a examiné les muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle à la recherche d'ulcérations. On a ensuite calculé la DU<sub>50</sub>, la DUM et le rapport de puissance des médicaments étudiés. Les doses ulcérigènes minimales d'ibuprofène ont été de 25 mg/kg pour l'estomac et de 50 mg/kg pour les intestins.

Le tableau 3 présente les résultats d'études similaires menées sur le pouvoir ulcérigène de diverses doses d'ibuprofène.

<b>Tableau 3 – Études de toxicité portant sur plusieurs doses administrées par voie orale</b>			
<b>Espèce</b>	<b>Dose quotidienne (mg/kg)</b>	<b>Durée</b>	<b>Facteur ulcérigène</b>
Rat albinos <sup>(46)</sup>	400	30 heures	Ulcères chez 100 % des animaux
Rat albinos <sup>(22)</sup>		4 jours	DU <sub>50</sub> = 455 mg/kg/jour DU <sub>28</sub> = 240 mg/kg/jour
Rat Long Evans <sup>(44)</sup>		5 jours	DUM = 25-50 mg/kg/jour
Rat Sprague Dawley <sup>(47)</sup>	5,8 - 225	10 jours	Aucun

Rat albinos <sup>(17)</sup>	7,5	26 semaines	Aucun
	180	26 semaines	Ulcères chez 20 % des animaux
Chien <sup>(17)</sup>	4	30 jours	Aucun
	8	30 jours	100 %
	16	30 jours	100 %

Lors de ces études, aucun autre organe n'a semblé être touché de façon significative par l'administration prolongée du médicament. Lors d'une étude d'une durée de 30 jours<sup>(48)</sup>, des rats Wistar recevant une dose d'ibuprofène de 157 mg/kg/jour ont présenté des taux de transaminases sériques deux fois plus élevés environ que ceux des rats témoins non traités. Lors de cette même étude, l'administration de doses plus faibles d'ibuprofène n'a pas eu d'effets significatifs sur l'activité de ces enzymes.

Lors d'études de toxicité chronique menées chez des chiens, on n'a pas noté de signes cliniques ou macroscopiques de toxicité lors de l'administration de doses de 4, de 8 ou de 16 mg/kg/jour, pendant 30 jours<sup>(17)</sup>. Cependant, chez tous les chiens ayant reçu des doses de 8 ou de 16 mg/kg/jour, l'autopsie a révélé des érosions ou des ulcères gastriques. Chez les chiens ayant reçu des doses de 4 mg/kg/jour, aucune lésion n'a été observée.

Lors d'une étude portant sur l'évaluation plus exhaustive de la toxicité chronique de l'ibuprofène chez le chien, on a évalué les effets de l'administration, par voie orale, de doses de 0, de 2, de 4 ou de 16 mg/kg/jour, pendant 26 semaines<sup>(17)</sup>. Des analyses d'échantillons sanguins, urinaires et fécaux ont été réalisées, à intervalles réguliers. À la fin de l'étude, on a effectué des examens histologiques sur des organes et tissus choisis. Pendant la période de 26 semaines, on a observé

certains signes réversibles de troubles gastro-intestinaux, caractérisés par des épisodes fréquents de vomissements et de diarrhée, des pertes occasionnelles de sang frais et une perte de poids, chez deux chiennes, mais pas chez les mâles recevant 16 mg/kg d'ibuprofène. On a noté, de façon irrégulière, la présence de sang occulte dans les échantillons fécaux, mais les analyses d'urine, les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique et les autres valeurs hématologiques et biochimiques n'ont pas subi de modifications significatives. L'examen macroscopique des organes n'a rien révélé d'anormal, sauf des ulcérations des organes du tractus gastro-intestinal de tous les chiens recevant la dose de 16 mg/kg/jour. Les chiens ayant reçu les doses de 2 et de 4 mg/kg/jour n'ont présenté aucun effet indésirable ni lésion gastro-intestinale.

### Cancérogénicité

Lors d'une étude évaluant le potentiel cancérigène de l'ibuprofène, on a administré une dose d'au moins 100 mg/kg/jour d'ibuprofène à des souris, pendant 80 semaines, et d'au moins 60 mg/kg/jour à des rats, pendant 2 ans<sup>(49)</sup>. Le pourcentage d'animaux présentant des tumeurs de toutes sortes n'était pas différent de celui du groupe témoin. Les études confirment que chez le rat et la souris, l'ibuprofène ne provoque pas de tumeur du foie ou d'autres organes. De plus, malgré un traitement prolongé, aucune autre lésion hépatique induite par le médicament n'a été observée chez les deux espèces.

### Études sur la reproduction et la tératogénicité

Des études sur la tératogénicité de l'ibuprofène ont été menées chez des lapins et des rats<sup>(17)</sup>. Les résultats des expériences montrent que l'ibuprofène n'exerce aucun effet tératogène chez le lapin lorsqu'il est administré à des doses toxiques, ni aucune activité embryotoxique ou

tératogène chez les rates gravides, même lorsqu'il est administré à des doses ulcérogènes. Les effets de l'ibuprofène sur les bandes circulaires du canal artériel des fœtus de brebis indiquent que l'exposition au médicament peut entraîner la contraction du canal<sup>(50)</sup>. Un tel effet peut être anticipé avec l'ibuprofène, en raison de ses propriétés connues relatives à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Brooks CD, Schiagel CA, Sikhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res* 1973; 15: 180-190.
2. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 1977; 35: 898-903.
3. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharm Ther Den* 1980; 5: 69-72.
4. Jain AK, Ryan Jr C, McMahon FD, Kuebel JO, Walters PJ, Novech C. Analgesic efficacy of low doses of ibuprofen in dental extraction pain. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 249.
5. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle extraction headache. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 199.
6. Ihles JD. Relief of post-operative pain by ibuprofen: a report of two studies. *Can J Surg* 1980; 23: 288-290.
7. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assoc Physicians India* 1973; 21: 579-584.
8. Sheth UK, Gupta K, Pault T, Pispati K. Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 1908; 20: 672-675.
9. Simila S, Kouvalainen K, Keinänen S. Oral antipyretic therapy: evaluation of ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1976; 581-583.
10. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of thereapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; 674-689, 700-703.
11. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Amer J Med* 1984; 77(1A): 40-46.
12. Albert KS, Gillespie Wr, Wagner JG, Lau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokientics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77(1A): 47-50.
- 12A. Kauffman RE, Fox B, Gupta N. Ibuprofen antipyresis and pharmacokinetics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 139 (abstract).
13. Juhl RP, Van Thill DH, Dittert LW, Albert KS, Smith RG. Ibuprofen and sulindac kinetics in alcoholic liver disease. *Clin Pharmacol Therap* 1983; 34: 104-109.
14. Arthritis Advisory Committee. Transcript of proceedings. Review of ibuprofen for non-prescription sale. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Bethesda. August 18, 1983.

15. Barry WH, Meinzingler MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984; 77(1A): 47-50.
16. Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Drug React AC Pois Rev* 1984; 3: 1-21.
17. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
18. Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3: 589-598.
19. Cushman DW, Cheung HS. Effect of substrate concentration on inhibition of prostaglandin synthetase of bull seminal vesicles by anti-inflammatory drugs and fenamic acid analogs. *Biochim Biophys Acta* 1976; 424: 449-459.
20. Fitzpatrick FA, Wynaida MA. In vivo suppression of prostaglandin biosynthesis by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Prostaglandins* 1976; 12: 1037-1051.
21. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawaska-Mysik G, Ymuda A. Aspirin induced asthma: hypersensitivity to fenoprofen and ibuprofen in relation to their inhibitory action on prostaglandin generation by different microsomal enzymic preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 10-18.
22. Aparicio L. Some aspects of the pharmacology of butibufen, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 227: 130-141.
23. Adams SS, McCullough KF, Nicholson JS. The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969; 178: 115-129.
24. Romer D. Pharmacological evaluation of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 247s-251s.
25. Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS. Some biological properties of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid. *J Pharm Sci* 1967; 56: 1686.
26. Kaiser DG, Martin RS. Electron-capture GLC determination of ibuprofen in serum. *J Pharm Sci* 1978; 67: 627-630.
27. Kaiser DG, Vangiessen GJ. GLC determination of ibuprofen (+)-2-(P-isobutylphenyl) propionic acid in plasma. *J Pharm Sci* 1974; 63: 219-221.
28. Glass RC, Swannel AJ. Concentrations of ibuprofen in serum and synovial fluid from patients with arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 453-454.
29. Kober A, Sjöholm I. The binding sites of human serum albumin for some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Mol Pharmacol* 1980; 8: 421-426.
30. Cooper SA. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med* 1984; 77(1A): 70-75.

31. Molla AL, Donald JF. A comparative study of ibuprofen and paracetamol in primary dysmenorrhea. *J Int Med Res* 1974; 2: 395-399.
32. Shapiro SS, Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30: 324-334.
33. Gookin KS, Forman ES, Vecchio TJ, Wiser WL, Morrison JC. Comparative efficacy of ibuprofen, indomethacin and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1983; 76: 1361-1362.
34. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A): 87-94.
35. Miller AC, Buckler JW, Sheldrake FE. Clinical studies of ibuprofen. *Curr Med Res Opin* 1975; 3: 589-593.
36. deBlecourt JJ. A comparative study of ibuprofen (Brufen) and indomethacin in uncomplicated arthroses. *Curr Med Res Opin* 1975; 3: 477-480.
37. Chahade WH, Federico WA, Joseph H, Cohen M. The evaluation of the analgesic activity and anti-inflammatory activity of ibuprofen in comparison with aspirin in patients suffering from osteoarthritis of the hips, knee and/or cervical, dorsal and/or lumbar spinal column in a double blind study. *Revista Brasileira de Medicina* 1976; 33: 347-350.
38. Tylson VC, Glynn A. A comparative study of benoxaprofen and ibuprofen in osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol* 1980; 7 (Suppl 6): 132-138.
39. Ruoff G, Williams S, Cooper W, Procaccini RL. Aspirin-acetaminophen vs ibuprofen in a controlled multi-centre double blind study with patients experiencing pain associated with osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1982; 31: 821-831.
40. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23: 206-210.
41. Muckle DS. Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft tissue injuries. *Rheumatol Rehab* 1974; 13: 141-147.
42. Naustion AR. Study of the analgesic activities of ibuprofen compared with paracetamol. *Proceeding of the 13th International Congress of Rheumatology, Kyoto, Japan* 1973.
43. Fukawa K, Kanazuka T, Ohba S, Kawano O, Hibi M, Misaki N, Swabe T. Studies on an anti-inflammatory agent. III. Pharmacological investigations of a new non-steroidal anti-inflammatory agent 2-OXO-3(4-(1-OXO-2-isoindolynyl)-phenyl)-butanamide (GO650). *Arzneimittelforsch* 1982; 32:225-230.
44. Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Corradino C. A toxicological and pharmacological study of ibuprofen guaiacol ester (AF 2259) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 54: 332-339.
45. Atkinson DC, Leach EC. Anti-inflammatory and related properties of 2-(2,4-dichlorophenoxy) phenylacetic acid (fenclofenac). *Agent Actions* 1976; 6: 657-666.
46. Parmer NS, Ghosh MN. Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 1981; 69: 25-32.

47. Paroli E, Nenceni P, Anania MC. Correlations of DNA, RNA and protein levels in duodenal mucosa with anti-inflammatory potency and disposition to gut damage of non-steroidal agents. Comparative behaviour of glucametacine, indomethacin, phenylbutazone and ibuprofen. *Arzneimittelforsch* 1978; 28: 819-824.
48. Dudkeiwicz J. Ibuprofen-induced gastrointestinal changes. *Acta Physiol Pol (Poland)* 1981; 32: 693-701.
49. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970; 10 (Supp 10): 9-26.
50. Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57: 825-831.

Date de préparation: 15 mars 2007