

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **SOULAGEMENT PLATINE DES DOULEURS MUSCULAIRES ET DORSALES**

**Caplets de 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène**

#### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

**Relaxant musculaire / analgésique**

**Vita Health Products Inc.  
150 Beghin Avenue,  
Winnipeg, MB  
Canada, R2J 3W2**

**Date de préparation:  
Le 17 janvier 2011**

**Control No.: 128349**

## Table des matières

	<u>Page</u>
Pharmacologie clinique.....	3
Avertissements:.....	7
Precautions.....	11
Symptômes et traitement d'une surdose.....	16
Dosage et administration.....	18
Composition .....	21
Posologie.....	21
Renseignements pour le consommateur.....	22
Essais cliniques .....	25
Toxicologie .....	28
Bibliographie.....	32

## Pharmacologie clinique

Une étude de biodisponibilité a démontré que le méthocarbamol et l'ibuprofène administrés ensemble (par voie orale) sont en substance bioéquivalents au méthocarbamol et à l'ibuprofène quand ils sont administrés séparément. Cela indique que l'absorption et la biodisponibilité pour chaque médicament est indépendante de la présence de l'autre. Il n'y a aucune interaction pharmacologique entre le méthocarbamol et l'ibuprofène. Le méthocarbamol est un relaxant musculaire et l'ibuprofène est un analgésique avec les propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

### Méthocarbamol:

Le méthocarbamol est un médicament qui soulage efficacement les spasmes musculaires et la douleur causée par des troubles musculo-squelettiques résultant de traumatisme ou d'inflammation.<sup>17, 70</sup> Tous les médicaments comprenant l'association méthocarbamol et aspirine ont contribué aux effets thérapeutiques dans le cas de problèmes musculo-squelettiques aigus tels que les spasmes, la douleur et les endolorissements.<sup>69, 18</sup>

Le méthocarbamol est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal quand on l'administre par voie orale. Les études menées chez les animaux ont révélé que cette absorption s'effectue dans l'intestin grêle.<sup>10</sup> Les études menées chez les humains qui ont reçu du méthocarbamol radiomarké (C14) ont indiqué que de 97 à 99 % de la radioactivité a été récupérée dans les urines au cours de 3 jours après l'administration.<sup>8</sup> Une étude comparative de biodisponibilité a démontré qu'après la prise par voie orale de méthocarbamol en association avec de l'ibuprofène, la concentration plasmatique de pointe s'est produite au bout d'environ 45 minutes. La demie-vie plasmatique du méthocarbamol administré en monothérapie était de l'ordre de  $1,25 \pm 0,27$  heure, alors que celle de l'association méthocarbamol et ibuprofène était de l'ordre de  $1,30 \pm 0,29$  heure.

Une étude de proportionnalité de doses uniques de 500 mg, de 1 500 mg et de 3 000 mg chacune a démontré que la cinétique du méthocarbamol n'est pas linéaire. Cependant, les taux d'élimination suggèrent qu'il ne devrait pas y avoir d'accumulation en cas d'administration répétée toutes les six heures.<sup>20</sup>

Il existe des données qui indiquent que le corps humain arrive à métaboliser le méthocarbamol, sans doute dans le foie, par les processus de désalkylation, d'hydroxylation ainsi qu'à l'aide d'acide glucuronique et de sulfate. On a identifié deux types de métabolites :

- le 3-(2-hydroxyphénoxy),propane-1,2-diol-1-carbamate et
- le 3-(4-hydroxy-2-méthoxyphénoxy)-propane-1,2-diol-1-carbamate.

Par ailleurs, des quantités infimes de méthocarbamol sous forme inchangée ont été récupérées dans les fèces.<sup>8</sup>

On ne connaît pas précisément le mécanisme d'action du méthocarbamol. On croit qu'il agit sur le système nerveux central par dépression des réflexes polysynaptiques.

### Ibuprofène:

L'ibuprofène, comme tous les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.<sup>42, 45, 19</sup> Il existe de forte évidence pour appuyer l'hypothèse que l'action de l'ibuprofène (comme tout autre AINS) est liée à la diminution de la biosynthèse de prostaglandine.<sup>34, 2, 41</sup>

Les prostaglandines sont les acides gras à l'origine naturelle qui se trouvent dans la plupart des tissus. On croit qu'elles constituent un facteur commun dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Il semble que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation, comme l'histamine, la sérotonine et les cytokinines. L'enzyme qui joue un rôle de catalyseur du processus de biosynthèse de la prostaglandine est la prostaglandine dite endopéroxyde synthase-2, également connue sous le nom de cyclooxygénase. Il existe des indices probants selon lesquels le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine.<sup>82</sup> D'autres effets pharmacologiques ont également été constatés comme, par exemple, le lysosome et la stabilisation de la membrane cellulaire. Cependant, le lien entre ces effets et les valeurs analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène n'est pas encore clairement établi.

L'absorption d'ibuprofène se fait rapidement et presque complètement. Chez les adultes, la concentration sérique de pointe est atteinte en 1 à 2 heures.<sup>4, 29</sup> Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité, on a observé que la concentration plasmatique de pointe moyenne de l'ibuprofène administré en monothérapie s'est produite au bout d'environ 1,6 heure. Elle est de l'ordre de 1,3 heure lorsque l'ibuprofène et le méthocarbamol sont administrés de manière concomitante. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène administré en monothérapie était de l'ordre de  $2,11 \pm 0,43$  heures et de  $2,08 \pm 0,37$  heures lorsqu'il était administré avec le méthocarbamol. La nourriture réduit le taux d'absorption du médicament sans affecter l'étendue de l'absorption.<sup>4</sup>

Le volume de distribution du médicament chez les adultes est de  $0,1 - 0,2$  L/kg.<sup>3</sup>

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est hautement lié à l'ensemble du plasma humain ainsi qu'au site II de l'albumine purifiée.<sup>77</sup> Une administration répétée ne semble pas produire d'accumulation plasmatique importante de l'ibuprofène ni de ses métabolites.<sup>4</sup>

Chez les humains, la concentration du médicament dans le liquide synovial d'un tissu enflammé s'est produite dans les 5 à 12 heures qui ont suivi son administration par voie orale.<sup>35, 37</sup> Chez les enfants (âge moyen de onze ans), la concentration de pointe dans le liquide synovial s'est produite de 5 à 6 heures après la prise du médicament par voie orale.<sup>36</sup>

Des recherches ont révélé que le cytochrome P450 (CYP) 2C9 constitue l'agent catalytique le plus important dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de la classe R(-) et S(+)

l'ibuprofène.<sup>9</sup> Environ 80 % de la dose est récupérée dans les urines, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués.<sup>3</sup> Chez les rats, l'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes de métabolisme du médicament.<sup>39</sup>

Il n'existe pas de données indiquant que l'ibuprofène est métabolisé ou éliminé de façon différentielle chez les personnes âgées. Une évaluation pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets gériatriques (âgés de 65 à 78 ans) a révélé qu'il n'y a pas de différence significative clinique dans les profils cinétiques de l'ibuprofène de ces groupes d'âge, comparativement à des sujets plus jeunes (âgés de 22 à 35 ans).<sup>28</sup> De plus, on n'a observé aucune différence statistique significative entre les deux populations quant au schéma d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.<sup>28</sup>

#### Transport dans le placenta et le lait maternel:

La haute liaison aux protéines ainsi que le faible pH du lait maternel par rapport au plasma tendent à inhiber l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel.<sup>78</sup>

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel à la suite de l'ingestion de 5 doses de 400 mg par dose (une dose toutes les 6 heures) était inférieure au niveau de détection, à savoir 1 µg/mL.<sup>5</sup> Cependant, une étude subséquente utilisant une épreuve biologique plus sensible a révélé que l'ibuprofène était rapidement excrété dans le lait maternel, soit 30 minutes suivant l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène en concentrations de 13 ng/mL. Un coefficient lait:plasma de 1:126 a été déterminé et il a été calculé que l'exposition d'un nourrisson allaité était d'environ 0,0008 % de la dose maternelle.<sup>78</sup> On ne sait pas si l'ibuprofène pénètre le placenta humain, mais des études menées sur des animaux ont démontré que le méthocarbamol traverse le placenta.<sup>10</sup>

Une étude comparative de biodisponibilité menée auprès d'humains chez qui on a administré une dose unique de l'association médicamenteuse à l'étude (500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène), ainsi qu'une dose de 500 mg de méthocarbamol en monothérapie ou de 200 mg d'ibuprofène en monothérapie, a produit les paramètres pharmacologiques présentés dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Association médicamenteuse à l'étude administrée par voie orale	Médicament unique administré par voie orale
Méthocarbamol T <sub>max</sub> moyen	0,72 ± 0,35 heure	1,01 ± 0,52 heure
Ibuprofène T <sub>max</sub> moyen	1,36 ± 1,04 heure	1,65 ± 0,96 heure
Méthocarbamol T <sub>1/2</sub> moyen	1,30 ± 0,29 heure	1,25 ± 0,27 heure
Ibuprofène T <sub>1/2</sub> moyen	2,08 ± 0,37 heure	2,11 ± 0,43 heure
Méthocarbamol C <sub>max</sub> moyen	8 686,37 ± 2 635,47 ng/mL	7 698,73 ± 2 657,59 ng/mL
Ibuprofène C <sub>max</sub> moyen	20376,2 ± 5592,44 ng/mL	1 8435,6 ± 4 582,87 ng/mL
Méthocarbamol k <sub>e</sub> /hr.	0,556 ± 0,116	0,579 ± 0,116
Ibuprofène k <sub>e</sub> /hr.	0,344 ± 0,065	0,342 ± 0,067

Les résultats de cette étude démontrent que le méthocarbamol à 500 mg et l'ibuprofène à 200 mg administrés en association sont bioéquivalents à 500 mg de méthocarbamol et à 200 mg d'ibuprofène administré en monothérapie.

### **Indications :**

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Pour le soulagement efficace de la douleur associée aux spasmes musculaires, telles que les maux de dos, les douleurs cervicales, les foulures et les entorses.

Une étude randomisée à double insu a démontré que trois doses de 400 mg chaque dose d'ibuprofène administrées toutes les 4 heures soulagent les douleurs musculaires de façon plus efficace que 1 000 mg d'acétaminophène ou un placebo.<sup>21</sup>

Une étude randomisée à double insu a démontré que 400 mg d'ibuprofène sont beaucoup plus efficaces dans le soulagement du mal de tête que 1 000 mg d'acétaminophène ou qu'un placebo.<sup>49</sup> Une autre étude contrôlée par placebo, randomisée et à double insu a révélé que 400 mg d'ibuprofène commencent à procurer un important effet analgésique sur le mal de tête dans les 30 minutes suivant la prise du médicament.<sup>50</sup> Une étude récente a également confirmé que, dans le cas de maux de tête épisodiques subites, 400 mg d'ibuprofène commencent à procurer un soulagement de la douleur, défini et mesuré selon un premier soulagement perceptible, un soulagement significatif, un pourcentage de soulagement complet et une efficacité analgésique totale supérieurs à ceux d'un comprimé de 1 000 mg d'acétaminophène.<sup>51</sup>

Les effets de l'ibuprofène ont été mis à l'épreuve dans d'autres types de douleurs y compris les maux de dents,<sup>71</sup> la céphalée de tension,<sup>76</sup> les lésions des tissus mous,<sup>72, 44</sup> les douleurs post-chirurgicales,<sup>66, 67</sup> la dysménorrhée<sup>59, 61, 62, 63, 64, 65</sup> et la migraine.<sup>54</sup> Dans tous les cas cités ci-dessus, la substance s'est révélée efficace en matière de soulagement de la douleur.

Le méthocarbamol a été étudié sur des modèles de relaxation musculaire, y compris le traitement contre le tétanos,<sup>73</sup> les spasmes musculaires<sup>75</sup> et les douleurs musculaires<sup>17, 26, 55, 70</sup> et, lorsqu'il a été administré conjointement avec des analgésiques,<sup>23, 38, 69</sup> a produit des résultats positifs. Dans le cas des patients gynécologiques en soins postopératoires, le méthocarbamol a contribué à réduire la nécessité d'administrer des substances narcotiques et d'autres sédatifs prescrits pour soulager la douleur et les malaises.<sup>26</sup>

### **Contre-indications**

La list suivante comprend les contre-indications de l'association médicamenteuse de méthocarbamol/ibuprofène.

1. Hypersensibilité connue au méthocarbamol ou à l'ibuprofène. Il existe une possibilité de

réaction croisée entre l'ibuprofène et différents AINS, ainsi que chez les patients sensibles aux autres dérivés du carbamate et au méthocarbamol.

2. Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire active du système gastro-intestinal.<sup>56</sup>
3. L'association médicamenteuse à l'étude ne doit pas être administrée aux patients présentant une déficience hépatique grave ou une maladie hépatique évolutive.<sup>56</sup>
4. Fonction rénale gravement affaiblie ou en détérioration (clairance de la créatinine de < 30 mL/min).<sup>56</sup> Les personnes dont le degré d'affaiblissement de la fonction rénale est moins important risquent de voir leur fonction rénale se détériorer davantage lorsque qu'elles prennent des AINS d'ordonnance. Il est donc important de les surveiller.
5. Le méthocarbamol et l'ibuprofène ne doivent pas être utilisés par des patients atteints du syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ou chez lesquels l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou autres manifestations allergiques sont déclenchées par l'AAS ou d'autres anti inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles ont été observées chez ces personnes. En outre, les personnes souffrant des conditions énumérées ci-dessus risquent une réaction grave même si elles ont pris des AINS dans le passé sans qu'aucun effet secondaire ne se soit manifesté.
6. Il n'est pas recommandé de prendre le méthocarbamol et l'ibuprofène en même temps que d'autres AINS en raison de l'absence de données indiquant les bienfaits synergiques et du risque d'effets secondaires additifs de l'administration simultanée de tels produits.

### **Avertissements:**

#### **Système gastro-intestinal:**

Un effet toxique gastro-intestinal grave, comme un ulcère gastroduodéal, une perforation ou des saignements gastro-intestinaux,<sup>68</sup> parfois graves et dans certains cas mortels, peut survenir à n'importe quel moment, avec ou sans symptômes, chez les patients qui prennent des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs du tractus gastro-intestinal supérieur tels que la dyspepsie sont fréquents et se manifestent habituellement en début de traitement. Les médecins doivent surveiller l'apparition d'ulcérations et de saignements chez les patients qui prennent des anti-inflammatoires nonstéroïdiens, même en l'absence de symptômes antérieurs du tractus gastro-intestinal.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques mettant en cause de tels agents, des ulcères symptomatiques du système gastro-intestinal supérieur, des saignements abondants ou une perforation se sont manifestés chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque s'étend au-delà d'un an et peu augmenter. L'incidence de telles complications s'accroît avec la dose.

La combinaison du méthocarbamol et de l'ibuprofène devrait être administrée sous étroite surveillance médicale aux patients qui sont prédisposés aux irritations gastro-intestinales, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres troubles inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn.<sup>56</sup> Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les bienfaits d'un traitement par rapport aux risques éventuels.

Les médecins doivent informer leurs patients des signes et des symptômes d'une toxicité gastrointestinale grave tout en leur recommandant de les consulter dès l'apparition d'une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes suggestifs d'une ulcération gastro-intestinale ou de saignements. Étant donné que de telles complications peuvent survenir sans signes précurseurs, les médecins doivent surveiller les patients traités pour des problèmes chroniques en vérifiant régulièrement leur taux d'hémoglobine et en étant vigilants à l'égard des signes et des symptômes suggérant l'existence d'un ulcère ou d'une hémorragie; ils doivent également expliquer aux patients l'importance d'un tel suivi.

Si un ulcère est soupçonné ou confirmé, ou si des saignements gastro-intestinaux se produisent, il faut immédiatement interrompre le traitement au moyen de Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales; le traitement approprié doit être instauré et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis d'identifier un groupe de patients qui ne présente pas de risque d'ulcère ou d'hémorragie. Des antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et d'autres facteurs tels qu'une consommation excessive d'alcool, l'usage de tabac, l'âge, le fait d'être une femme et l'utilisation concomitante d'un stéroïde oral ou d'un anticoagulant ont été associés à une augmentation du risque. À ce jour, les études ont démontré que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal. Bien qu'aucune donnée n'existe permettant d'identifier les différences au niveau des risques inhérents à chaque AINS, cela pourrait être éventuellement démontré.

#### Méningite aseptique :

Dans certains cas, on a observé chez des patients traités aux AINS (ibuprofène) les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, connectivités mixtes, etc.) semblent y être prédisposées. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance et surveiller toute manifestation de telles complications.

#### Grossesse:

Il n'existe pas de données adéquates portant sur l'utilisation du méthocarbamol ou de l'ibuprofène durant la grossesse. Il serait donc judicieux d'éviter de prendre ce produit en fin de grossesse. Des études de reproduction effectuées sur des rats et des lapins n'ont démontré aucune évidence de troubles de croissance. Cependant, les études de reproduction animale ne prédisent pas nécessairement la réponse humaine. En raison des effets connus des AINS sur le système



cardiovasculaire du fœtus, l'utilisation d'ibuprofène en fin de grossesse doit être évitée. Comme pour les autres médicaments qui bloquent la synthèse de la prostaglandine, une augmentation de l'incidence de dystocie et un retard de la parturition ont été observés chez les rats. Il est donc déconseillé de prendre de l'ibuprofène pendant la grossesse.

#### Fonction rénale :

L'administration prolongée d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens à des animaux a provoqué de la nécrose papillaire rénale ainsi que d'autres pathologies rénales. Chez les humains, certains cas de néphrite interstitielle aiguë, d'hématurie, de protéinurie et à l'occasion, de syndrome néphrotique, ont été signalés.

On a observé une deuxième forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections pré-rénales entraînant une diminution du débit ou du volume sanguin rénal, où les prostaglandines du rein jouent un rôle d'appoint dans le maintien de l'irrigation rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut provoquer une diminution liée à la dose de la formation de prostaglandines et peut précipiter une décompensation rénale patente. Les patients chez qui cette réaction risque davantage de se manifester sont ceux dont la fonction rénale est affaiblie, qui présentent une insuffisance cardiaque ou un trouble hépatique, ainsi que ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption du traitement anti-inflammatoire est généralement suivie d'un retour à l'état antérieur au traitement.

Comme d'autres AINS, l'ibuprofène bloque la synthèse de la prostaglandine rénale, ce qui peut compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire a diminué chez les patients dont la fonction rénale est légèrement compromise et qui ont pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été signalés. Il existe un certain nombre de facteurs qui semblent accroître le risque de toxicité rénale. Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs menés auprès de 7 624 patients traités à l'ibuprofène, 2 822 patients traités à l'AAS et 2 843 patients ayant pris un placebo, les effets indésirables liés à la fonction rénale ont été de l'ordre de 0,6 % chez les patients traités à l'ibuprofène, 0,3 % pour le groupe prenant de l'AAS et 0,1 % dans le groupe du placebo. L'analyse comprenait des données provenant d'essais où des doses supérieures à 1 200 mg ont été administrées à des patients traités pour des maladies sérieuses pendant des périodes plus longues que celles indiquées pour les médicaments en vente libre.<sup>83</sup> L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par voie rénale; c'est pourquoi ce produit doit être utilisé avec grande précaution par des patients atteints d'insuffisance rénale. Dans ces cas, on pourra envisager l'administration de doses plus faibles de Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales et surveiller de près les patients. Le méthocarbamol peut également affecter la fonction rénale si le traitement dépasse les 5 jours.

En cas de traitement prolongé, la fonction rénale doit être contrôlée périodiquement.

#### Appareil génito-urinaire:

On sait que certains AINS causent des symptômes urinaires persistants (douleurs à la vessie, dysurie, fréquence urinaire, hématurie ou cystite). L'apparition de ces symptômes peut se manifester à tout moment après le début d'un traitement aux AINS. Certains cas se sont

considérablement aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si de tels symptômes se manifestent, le traitement à l'ibuprofène/au méthocarbamol doit être interrompu immédiatement afin de favoriser le rétablissement. Cela doit être fait avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

#### Fonction hépatique:

Comme avec tout autre anti-inflammatoire non-stéroïdien, de légères hausses dans les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent se produire chez 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être de nature transitoire dans le cas d'un traitement prolongé. Si un patient présente des symptômes ou des signes de dysfonctionnement hépatique, ou si son épreuve fonctionnelle hépatique révèle des résultats anormaux, il faut l'examiner afin de surveiller l'apparition possible de réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, telles que la jaunisse et des cas d'hépatite mortelle ont été signalés à la suite de traitements au moyen d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, on doit cesser de prendre ce médicament si les épreuves de fonction hépatique produisent toujours des résultats anormaux, si des signes et des symptômes cliniques associés à des troubles hépatiques se développent, ou si des manifestations systémiques se produisent (par ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.).

Lors de traitements de longue durée, il convient de contrôler périodiquement les épreuves fonctionnelles hépatiques. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'une fonction rénale compromise, sa prise doit être surveillée très étroitement.

Chez 311 716 patients traités à l'ibuprofène, la fréquence d'action hépatique aiguë était de l'ordre de 1,6 patients sur 100 000. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS, seule l'utilisation simultanée de médicaments hépatotoxiques et de l'ibuprofène et la présence de polyarthrite rhumatoïde ont eu une influence, de façon indépendante, sur l'apparition d'une lésion hépatique aiguë.<sup>24</sup> Sur la base de ces données, l'utilisation à cours terme d'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique ne devrait pas générer de préoccupations majeures en matière de développement d'une maladie hépatique.

#### Utilisation chez les personnes âgées:

Les patients de plus de 65 ans ainsi que les patients fragiles ou faibles sont plus susceptibles de souffrir d'une variété d'effets indésirables causés par les AINS : l'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. En outre, les patients sont moins tolérants aux ulcérations et aux saignements. La plupart des troubles gastro-intestinaux mortels s'est présentée dans cette population. Les patients plus âgés sont également exposés au risque de saignement et d'ulcération oesophagienne inférieure.<sup>56</sup>

Pour ces patients, il conviendra d'administrer une dose de départ plus faible que celle qui est habituellement recommandée; celle-ci sera ajustée individuellement, au besoin et sous surveillance étroite.

La dose en vente libre recommandée de 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant un maximum de 7 jours semble être sécuritaire pour les personnes âgées de plus de 65 ans.<sup>52, 53</sup>

#### Utilisation chez les enfants:

Aucune étude portant sur l'utilisation du méthocarbamol et de l'ibuprofène chez des enfants n'a été menée. En outre, l'innocuité et l'efficacité du méthocarbamol n'a pas été établie (exception faite du traitement contre le tétanos) chez les enfants de moins de 12 ans. Pour cette raison, Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales ne devrait pas être administré à ce groupe d'âge.

#### Équilibration électrolytique et liquidienne :

On a observé de la rétention liquidienne et de l'oedème chez les patients traités à l'ibuprofène. Ainsi, comme pour de nombreux autres AINS, la possibilité de déclencher une insuffisance cardiaque congestive chez les patients plus âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est compromise devrait être prise en compte. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions les prédisposant à une rétention liquidienne doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène. Un traitement aux AINS entraîne un risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients atteints d'affections telles que le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, chez les patients plus âgés et chez les patients recevant un traitement associé à des bêtabloquants adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques.

Les électrolytes sériques doivent être mesurés périodiquement durant un traitement de longue durée, en particulier chez les patients à risque.

#### **Precautions**

Fonction cardiovasculaire : Des cas d'insuffisance cardiaque congestive chez des patients dont la fonction cardiaque est marginale, ou qui présentent une élévation de la tension artérielle ou des palpitations ont été signalées à la suite de l'administration de l'ibuprofène.<sup>56</sup>

Ophtalmologie : Une vision trouble ou affaiblie a été signalée à la suite de l'utilisation d'ibuprofène. Si de tels symptômes apparaissent, le traitement doit être interrompu et le patient doit subir un examen ophtalmologique. Un tel examen devrait être effectué périodiquement chez tous les patients qui reçoivent ce médicament pendant une longue période.

Système nerveux central : Lorsqu'ils utilisent ce produit, un certain nombre de patients peuvent éprouver une sensation de somnolence, d'étourdissement ou de vertige, peuvent faire de l'insomnie ou peuvent être sujets à des dépressions. À l'apparition de tels effets indésirables, les patients doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance.

Anticoagulants : Dans le cadre d'une étude, une inertie de l'hypoprothrombinémie liée à l'administration simultanée de la warfarine et de l'ibuprofène a été signalée.<sup>40</sup> D'autres études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les ulcères ou les hémorragies. Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, un patient qui est traité simultanément au moyen de Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales et à la warfarine doit faire l'objet d'une surveillance étroite de manière à déterminer s'il n'y a pas lieu de modifier la posologie de l'anticoagulant.<sup>56</sup>

Hypoglycémiantes oraux : L'ibuprofène est susceptible d'augmenter les effets hypoglycémiantes de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale.<sup>56</sup>

Infections : Comme dans le cas d'autres anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut dissimuler les signes habituels d'une infection.

Neurodépresseurs du SNC : Le méthocarbamol est susceptible de causer de la somnolence et des étourdissements. Les patients doivent être particulièrement vigilants lorsqu'ils doivent opérer des véhicules ou de la machinerie. Étant donné que le méthocarbamol peut produire un effet neurodépresseur général du SNC, les patients doivent être prévenus des effets combinés résultant de l'utilisation simultanée de Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales et de l'alcool ou d'autres neurodépresseurs du SNC.

L'utilisation du méthocarbamol est susceptible de produire des faux positifs urinaires à l'acide hydroxy-5 indole-acétique et à l'acide 2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-hydroxyacétique (VMA).

Allaitement : Des traces du méthocarbamol ont été détectées dans le lait maternel des chiennes. Si on suppose que des petites quantités de méthocarbamol sont également excrétées dans le lait maternel humain, il est peu probable que des effets cliniques indésirables soient observés chez les nourrissons. Des nouveau-nés présentant un tétanos néonatal ont été traités, soit par voie orale soit par voie intraveineuse, à des doses plus importantes de méthocarbamol sans aucune conséquence néfaste sur leur santé.<sup>33</sup> Une étude a démontré que, 30 minutes après l'ingestion d'un comprimé de 400 mg d'ibuprofène, la concentration de l'ibuprofène dans le lait maternel était de l'ordre de 13 ng/mL.<sup>78</sup> Le ratio lait:plasma était 1:126. Cela signifie que le taux d'exposition du nourrisson à la dose maternelle est de 0,0008 %. On ne sait pas s'il y a pénétration de l'ibuprofène dans le placenta humain, ni à quel degré. Aucun effet indésirable n'a été détecté chez les enfants de 6 mois qui ont reçu des doses d'ibuprofène.

Hématologie : Les médicaments bloquant la biosynthèse de la prostaglandine interfèrent avec la fonction plaquettaire à différents degrés; par conséquent, les patients qui risquent de présenter des effets indésirables causés par une telle action doivent être étroitement surveillés lorsqu'ils prennent de l'ibuprofène. Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'utilisation d'AINS sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences graves.<sup>56</sup>

## Interactions médicamenteuses

Méthotrexate<sup>48</sup> : Il a été suggéré que l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la sécrétion tubulaire in vitro du méthotrexate. Cela pourrait augmenter la toxicité du méthotrexate. En cas d'administration concomitante du méthotrexate et de l'ibuprofène, il convient de faire preuve de vigilance.

Lithium<sup>57</sup> : Les taux plasmatiques du lithium doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite chez les patients qui subissent un traitement d'association à base d'ibuprofène et de lithium. Il existe des indications selon lesquelles l'ibuprofène réduit la clairance rénale du lithium, tout en augmentant les niveaux plasmatiques de lithium.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS : L'utilisation concomitante de l'ibuprofène et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison de l'apparition possible d'effets indésirables additifs. Des recherches menées sur des animaux montrent que l'administration simultanée de l'aspirine et d'AINS, y compris l'ibuprofène, provoque une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire ainsi qu'une baisse des concentrations sanguines par rapport aux médicaments n'appartenant pas à la catégorie de l'aspirine. Selon des études de biodisponibilité de doses uniques menées auprès de volontaires en santé, l'aspirine n'a pas eu d'effet sur les taux sanguins d'ibuprofène. Aucune étude de corrélation clinique n'a été menée sur ce sujet.

Acétaminophène : Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante de l'acétaminophène et de l'ibuprofène n'est pas conseillée puisque cela peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.

Digoxine<sup>30</sup> : L'ibuprofène semble augmenter la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant avec de l'ibuprofène.

Antihypertenseurs : Chez certains patients qui suivent un traitement contre l'hypertension légère à modérée, l'ibuprofène est susceptible d'influer sur la maîtrise de la tension artérielle.

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Dans le cadre de deux méta-analyses,<sup>6,7</sup> ce rapport a été observé pour les AINS en tant que catégorie et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a eu d'effet significatif sur la tension artérielle dans aucune des deux méta-analyses. Dans un même ordre d'idées, une étude par Davies et coll.<sup>13</sup> a démontré que l'administration de 1 600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'a pas été atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants adrénergiques. Dans une étude par Houston et coll.<sup>14</sup>, il n'y a eu aucun effet au cours d'un traitement de trois semaines à l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive de vérapamil, mais on ne sait pas si cette absence d'interaction concerne également d'autres catégories d'inhibiteurs calciques.

Lorsqu'il y a réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale.<sup>22</sup> En tant que classe, la combinaison d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 17 patients suivant un traitement à l'hydrochlorothiazide et au fosinopril chez qui on a administré 2 400 mg d'ibuprofène par jour pendant un mois, 4 sujets ont développé des symptômes cliniques suggérant une diminution importante de la fonction rénale.<sup>16</sup> Par contre, dans une étude menée par Minuz<sup>43</sup> on n'a observé aucun impact sur l'effet antihypertenseur d'énalapril, sur la rénine plasmatique ni sur l'aldostérone suivant un traitement de deux jours à l'ibuprofène, à raison de 1 200 mg/jour.

Par ailleurs, la relation qui existe entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas tout à fait claire. Avant de prescrire ce médicament, il serait bon d'analyser et d'évaluer les bénéfices d'une administration concomitante et de les comparer aux risques potentiels. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement de longue durée, il serait prudent de contrôler périodiquement la tension artérielle. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi de la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement analgésique à court terme.

Diurétiques : En raison de ses propriétés de rétention liquidienne, l'administration de l'ibuprofène à de fortes doses est susceptible de réduire les effets diurétiques et antihypertenseurs des médicaments diurétiques. Dans ce cas, il faudrait envisager une augmentation de leur dose. Les patients présentant une insuffisance rénale qui sont traités au moyen de diurétiques épargnant le potassium ne doivent pas prendre de l'ibuprofène.

Des études cliniques, de même que des observations aléatoires ont montré que, chez certains patients, l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazides. Cette réaction a été imputée à l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine rénale. Durant un traitement concomitant à l'ibuprofène, le patient doit faire l'objet d'un suivi pour détecter des signes d'insuffisance rénale, de même que pour s'assurer de l'efficacité de l'action des diurétiques.

Antiacides<sup>11</sup> : Une étude portant sur la biodisponibilité a indiqué qu'il n'y avait pas d'interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsqu'il était administré avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Antagonistes des récepteurs H-2 : Dans le cadre d'essais menées auprès de sujets volontaires, l'administration simultanée de la cimétidine ou de la ranitidine et de l'ibuprofène n'a pas eu d'effets importants sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

Anticoagulants de type coumarine<sup>40, 15</sup> : De nombreuses études ont indiqué que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'événements gastro-intestinaux indésirables, tels que les ulcérations et les saignements. Puisque que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, un traitement concurrent d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant ne soit nécessaire. Aucune des nombreuses études de courte durée sur échantillon contrôlé n'a démontré que l'ibuprofène influençait le temps

de prothrombine ni des facteurs de coagulation lorsque administré à des personnes prenant des anticoagulants de type coumarine. Néanmoins, le médecin doit être prudent lorsqu'il administre de l'ibuprofène à des patients qui prennent des anticoagulants.

Autres interactions médicamenteuses : Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, des interactions avec d'autres médicaments liés aux protéines se produisent rarement. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une grande affinité avec des sites de fixation des protéines, sont utilisés en association. Selon certaines observations, il a été suggéré que l'ibuprofène a un potentiel d'interaction avec le furosémide, le pindolol, la digoxine et la phénytoïne. Toutefois, les mécanismes et l'importance clinique de ces observations ne sont toujours pas connus. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé conjointement avec du probénécide, de la thyroxine, des stéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines.

## **Effets indésirables**

### Ibuprofène<sup>56</sup>

Système gastro-intestinal : Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'ibuprofène concernent le système gastro-intestinal. Incidence de 3 à 9 % : nausées, douleurs épigastriques, brûlures gastriques. Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, malaises abdominaux, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes et douleur abdominales, sensation de plénitude du tractus gastro-intestinal (gonflement ou flatulence). Incidence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec hémorragie ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méleana, hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale, SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline.

Réactions allergiques : Incidence de moins de 1 % : anaphylaxie. Relation causale inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Réactions du système nerveux central : Incidence de 3 à 9 % : étourdissements. Incidence de 1 à 3 % : maux de tête, nervosité. Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie. Relation causale inconnue : paresthésies, hallucinations, irrégularités des rêves. Une méningite aseptique et une méningo-encéphalite, dans un cas accompagnée d'éosinophile et de liquide cérébro-spinal ont été signalées chez des patients qui ont pris de l'ibuprofène de façon intermittente et n'étaient pas atteints d'une maladie du tissu conjonctif.

Réactions dermatologiques : Incidence de 3 à 9 % : éruptions cutanées (y compris de type maculopapulaire). Incidence de 1 à 3 % : prurit. Moins de 1 % : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème polymorphe. Relation causale inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Réactions cardiovasculaires : Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez des patients dont la fonction cardiaque est marginale, élévation de la tension artérielle. Relation causale inconnue : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Réactions sur les cinq sens : Incidence de 1 à 3 % : acouphène. Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision brouillée ou troubles de la vue, scotome ou changement de la vision des couleurs). Tout patient atteint de troubles de la vision durant l'administration de l'ibuprofène doit subir un examen ophtalmologique. Relation causale inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Réactions hématologiques : Incidence de 1 à 20 % : leucopénie et diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Relation causale inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, hémorragies épisodiques (par ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Réactions rénales : Incidence de 3 à 9 % : diminution de la clairance de créatinine, polyurie, azotémie.

Réactions hépatiques : Incidence de 3 à 9 % : hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale, AST, bilirubine sérique et phosphatase alcaline.

Réactions endocriniennes : Lien causal inconnu : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Un retard des règles allant jusqu'à 2 semaines et une dysménorrhée se sont manifestés chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg t.i.d., pendant trois jours avant les règles.

Réactions métaboliques : Incidence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, oedème, rétention liquidienne. La rétention liquidienne est rétablie une fois l'administration du médicament interrompue.

Méthocarbamol : peut provoquer les effets suivants : de la somnolence<sup>58</sup>, des étourdissements<sup>58</sup>, une vision brouillée<sup>74</sup>, de la confusion mentale, le vertige<sup>58</sup> de l'anorexie, des maux de tête, de la fièvre, des nausées, des réactions allergiques comme l'urticaire, le prurit, des démangeaisons, des éruptions cutanées, une conjonctivite accompagnée de congestion nasale<sup>60</sup>.

L'administration orale du méthocarbamol peut, après un certain temps, provoquer chez certains patients des changements de la couleur des urines, qui peuvent devenir brunes, noires, bleues ou vertes.<sup>81</sup>

### **Symptômes et traitement d'une surdose**

Aucun effet toxique ni aucun décès n'a été lié à une surdose de méthocarbamol. Un adulte a survécu à la prise délibérée de 22 à 30 g de méthocarbamol, et ce, sans présenter d'effets toxiques graves. Un autre adulte a pris entre 30 et 50 g de méthocarbamol et a également survécu. Dans les deux cas, le principal symptôme était la somnolence. Il faut cependant noter que trois cas de décès liés à la combinaison du méthocarbamol avec de l'alcool et d'autres médicaments ont été signalés.

Des recherches cliniques démontrent que la prise de l'ibuprofène à de fortes doses est susceptible de provoquer une série de réactions telles que des douleurs abdominales, des nausées, des



vomissements, de la léthargie et de la somnolence. D'autres symptômes du système nerveux central (SNC) comprennent, notamment : maux de tête, acouphène, dépression du SNC, étourdissements, somnolence, crises épileptiques, apnée et stupeur. Rarement, ces symptômes peuvent évoluer et provoquer le coma. Un examen médical peut détecter de l'hyperthermie ou de l'hypothermie, une respiration anormale qui va de l'hyperventilation à la dépression du système respiratoire, de l'hypotension, de la tachycardie sinusale ou de la bradycardie sinusale, y compris une activité neurologique et neuromusculaire anormale accompagnée d'ataxie, du nystagmus et des crises épileptiques. Il est probable qu'un dysfonctionnement rénal, sous forme d'oligurie ou d'anurie, en résulte. Des preuves cliniques suggèrent une évolution de ces symptômes en hémorragies due à l'hypoprothrombinémie ou à la thrombocytopenie. L'administration d'importantes doses d'ibuprofène peut considérablement élever l'écart d'anions d'acidose métabolique.

### Traitement en cas de surdose

Une surdose considérable d'ibuprofène n'induit normalement pas de risques de morbidité ou de mortalité. Cependant, les doses très fortes sont très toxiques mais les décès n'en sont que très rares. Le traitement approprié dépend des signes cliniques et des symptômes spécifiques et consiste généralement en un traitement de soutien.

Les effets indésirables liés à une surdose d'ibuprofène dépendent de la quantité de médicament ingérée et du temps qui s'est écoulé depuis l'ingestion; étant donné que la réponse individuelle peut varier, il est nécessaire d'évaluer chaque cas séparément. Généralement, une dose ne dépassant pas 200 mg/kg ne provoquera pas de toxicité et une observation à domicile est recommandée. Si des symptômes apparaissent, ils surviendront généralement dans les 4 heures suivant l'empoisonnement; le patient devra être mené aussitôt dans un centre de soins médicaux.

Pour ce qui est des surdoses à la suite de la prise de doses supérieures à 200 mg/kg, le patient doit être envoyé à un centre médical pour décontamination gastro-intestinale à l'aide de charbon activé (1 g/kg). Cependant, il est peu probable qu'une petite quantité du médicament soit récupérée si le temps entre l'ingestion de l'ibuprofène et celle de l'intervention médicale dépasse les 60 minutes. En raison des crises épileptiques dues à une surdose d'ibuprofène chez les enfants, il ne faut pas provoquer de vomissements. L'apparition des symptômes survient habituellement dans les 4 heures suivant l'ingestion. Par conséquent, le patient doit faire l'objet d'un suivi durant au moins cette période de temps.

Dans le cas de surdoses à la suite de la prise de doses supérieures à 400 mg/kg (ibuprofène), il est impératif de faire suivre le patient dans un contexte hospitalier. Il faut également administrer plusieurs tests de laboratoire dont le contrôle des gaz sanguins artériels, des niveaux d'électrolytes, de l'azote uréique du sang, de la créatinine ainsi que de la fonction hépatique.

Chez les patients pédiatriques, le calcul de la quantité d'ibuprofène ingéré par rapport au poids corporel pourrait aider à prévoir et à évaluer les risques de toxicité. Malgré l'efficacité de cette règle, il est indispensable d'évaluer la situation au cas par cas. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. On peut provoquer des vomissements chez les patients pédiatriques ayant pris de 100 à 200 mg/kg du médicament; par ailleurs, il faudra les

garder sous observation pendant au moins quatre heures. Pour ce qui est des enfants ayant ingéré de l'ibuprofène à des quantités allant de 200 à 400 mg/kg, il faut immédiatement procéder au vidange gastrique, tout en assurant une observation médicale pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent être examinés par un médecin sur-le-champ, surveillés étroitement et un traitement de soutien appropriée doit être instauré. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements avec de l'ipéca dans le cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

Traitement en cas de surdose au méthocarbamol : Dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'ingestion du méthocarbamol, le lavage gastrique ou l'induction de vomissements sont susceptibles de réduire le risque d'absorption du méthocarbamol. D'autres mesures comprennent le maintien d'une voie appropriée d'aération, le contrôle des urines et des signes vitaux, ainsi que l'administration de liquides par voie intraveineuse, selon le cas. Il n'existe aucune expérience de traitement en cas de surdose de méthocarbamol à la diurèse forcée ou à la dialyse. En outre, nous ne savons pas si l'hémodialyse constitue un des traitements possibles en cas de surdose de méthocarbamol.

En cas de surdose, vous devez immédiatement communiquer avec votre Centre antipoison régional.

### **Dosage et administration**

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 à 2 caplets toutes les 4 à 6 heures. Ne pas dépasser 6 caplets par jour sauf sur l'avis d'un médecin.

## Renseignements pharmaceutiques

Substances médicamenteuses Méthocarbamol et ibuprofène

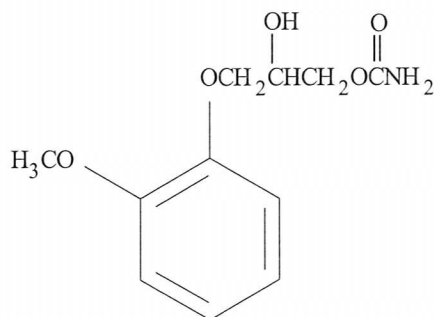
Méthocarbamol:

Denomination propre ou commune: Méthocarbamol

Nom chimique: carbamate de 3-(2-méthoxyphénoxy)-1,2-propanediol

Autre nom: carbamate de 2-hydroxy-3-(o-méthoxyphénoxy)-propyle

Formule développée:



Formule moléculaire: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>

Poids moléculaire: 241,25

Caractéristiques physiques: Poudre ou cristaux blancs

Solubilité: Solubilité de 2,5 g/100mL dans l'eau à 20°C  
Soluble dans l'alcool et le propylène glycol.

Valeurs du pKa et du pH : pH 6-8 dans une solution aqueuse à 1%

Point de fusion: 92 à 94°C

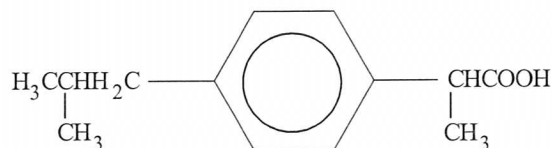
Ibuprofène:

Dénomination propre ou commune: Ibuprofène

Nom chimique: Acide 2-(p-isobutylphényl)-propionique

Autres noms: 1) Acide  $\alpha$ -méthyl-4-(2-méthylpropyl)-benzèneacétique  
Acide p-isobutyl-hydratropique

Formule développée:



Formule moléculaire: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire: 206,28

Caractéristiques physiques: Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs avec une odeur particulière.

Solubilités: Faible solubilité dans l'eau; 1 partie pour 1,5 partie d'alcool, 1 partie pour 1 partie de chloroforme, 1 partie pour 2 parties d'éther et 1 partie pour 1,5 partie d'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxyde alcalin et de carbonates.

Valeurs du pKa et du pH : pH: 4,6 à 6,0, dans une solution de 1 sur 20

Point de fusion: 75 à 77°C

## **Composition**

En plus du méthocarbamol et de l'ibuprofène, les caplets contiennent : alcool isopropylique, bleu n° 2 AD &C, cellulose microcristalline, dichlorométhane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, povidone, silice, stéarate de magnésium, talc.

## **Stabilité et entreposage**

Les caplets de Soulagement Platine pour les douleurs musculaires et dorsales doivent être entreposés dans des contenants fermés à la température ambiante (15 à 30 °C). Protéger de la lumière.

## **Posologie**

Le Soulagement Platine pour les douleurs musculaires et dorsales est un comprimé pelliculé biconvexe et bicouche, blanc et bleu, en forme de caplet, sur lequel « IM » est marqué en creux d'un côté et rien n'est marqué de l'autre. Chaque unité contient du méthocarbamol à 500 mg (côté bleu) et de l'ibuprofène à 200 mg (côté blanc).

Les caplets d'Analgésique et relaxant musculaire sont offerts en plaquettes alvéolées de 9,18 et 27 caplets et en flacons de 16, 40, 50, 80 et 100 caplets.

## Renseignements pour le consommateur

Notice d'accompagnement  
Veuillez conserver pour une consultation future

Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales  
Caplets d'ibuprofène et de méthocarbamol

Relaxant musculaire/Analgésique

Pour le soulagement rapide et efficace des douleurs liées aux spasmes musculaires, telles que les maux de dos, les tensions musculaires au cou, les entorses et les foulures.

**Posologie adulte:** 1 ou 2 caplets toutes les quatre à six heures, au besoin. Ne pas dépasser six caplets en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

**Attention: Garder hors de la portée des enfants.** Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à la santé d'un enfant. Ne pas donner à un enfant âgé de moins de 12 ans, ou dépasser la dose recommandée sans consulter un médecin. Les personnes qui prennent déjà l'acide acétylsalicylique (AAS) ou l'ibuprofène, ou qui sont allergiques à l'AAS, aux salicylates ou aux anti-inflammatoires ne doivent pas prendre Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales. Consulter un médecin avant de prendre Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales si vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, d'une maladie des reins ou du foie, de toute autre maladie grave ou si vous prenez tout autre médicament. Il faut consulter un médecin avant de prendre Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales si vous êtes enceinte ou vous allaitez. En cas de douleurs abdominales, brûlures gastriques, nausées ou vomissements, ballonnement, diarrhée ou constipation, tintement ou bourdonnement dans les oreilles, nervosité, insomnie, toute modification de vision, rétention liquidienne, prurit, éruptions cutanées ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicable lors de la prise de Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales il faut cesser immédiatement d'en prendre et contacter un médecin. En cas de surdose, appeler immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de symptômes.

**Avertissement:** Peut causer la somnolence ou les étourdissements. Il faut exercer la prudence pour faire fonctionner une machine ou conduire un véhicule. Éviter la consommation d'alcool. Consulter un médecin si les symptômes persistent pendant plus de 5 jours.

La monographie du produit est disponible aux professionnels de la santé sur demande.

**Ingrédients médicinaux:** Chaque caplet contient 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène.

**Ingrédients non médicinaux :** alcool isopropylique, bleu n° 2 AD &C, cellulose microcristalline, dichlorométhane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, povidone, silice, stéarate de magnésium, talc.

Conserver à la température ambiante (15-30°C) dans un endroit sombre et sec.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

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

1. Faites un rapport en ligne à l'adresse [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
2. Téléphonnez au numéro sans frais 1 866 234-2345
3. Complétez le formulaire de rapport Vigilance au Canada et envoyez :
  - Par télécopieur  
au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste à l'adresse : Programme Vigilance du Canada  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701D  
Ottawa, ON K1A 0K9

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

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Vita Health Products Inc.,  
150 Beghin Avenue,  
Winnipeg, MB, Canada, R2J 3W2  
Telephone: 1-800-665-8820

## PHARMACOLOGIE

### Méthocarbamol<sup>8, 10, 27</sup>

Des études pharmacocinétiques humaines montrent que le pic sanguin est rapidement atteint, soit en moins de deux heures.

Dans une étude comparative de biodisponibilité, la dose de 500 mg de méthocarbamol administrée individuellement a permis l'atteinte du pic plasmatique après 1 heure environ et au bout de 45 minutes environ lorsqu'elle est administrée conjointement avec de l'ibuprofène. La concentration maximale était de 7 698 ng/mL pour le méthocarbamol administré seul, comparé à 8 686 ng/mL dans le cas de l'association médicamenteuse. Après 6 heures environ, la quantité de méthocarbamol dans le plasma a chuté sous le seuil des 700 ng/mL, que le médicament ait été administré seul ou en association.

Selon des études à court terme visant à mesurer les niveaux de méthocarbamol dans les viscères d'animaux, les concentrations les plus élevées ont été observées au niveau du foie et des reins. Des études pharmacocinétiques menées chez des chiens ont montré qu'une dose unique est éliminée de l'organisme en trois jours environ. Des études expérimentales sur animaux ont également prouvé que le méthocarbamol traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-méningée.<sup>10</sup>

Une certaine accumulation de méthocarbamol administré aux doses habituelles peut être observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique. Au bout de six heures, les concentrations plasmatiques du méthocarbamol chez les patients cirrhotiques étaient environ six fois plus élevées que la normale. Aucun changement dans le métabolisme du méthocarbamol n'a été noté chez six patients présentant une insuffisance rénale chronique ni chez un groupe composé de sujets jeunesâgés.

Selon des études expérimentales sur animaux, la prolongation synergique de l'effet de l'hexobarbital par le méthocarbamol semble indiquer une action sur les centres supraspinaux du cerveau.<sup>60</sup>

### Ibuprofène

#### Chez les animaux

Chez les rats, après l'administration de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au C14, le pic plasmatique a été atteint dans l'intervalle de temps le plus récemment examiné ou avant (20 minutes dans le groupe recevant 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe recevant 150 mg/kg) et des pics ont été observés après 45 minutes de traitement dans presque tous les tissus examinés. La concentration plasmatique et tissulaire a diminué à des niveaux extrêmement bas six heures après l'administration de la dose de 20 mg/kg et 17 heures après l'administration de la dose de 150 mg/kg. En tout, 16 à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène ont été excrétés dans l'urine.<sup>12</sup>

Une dose semblable a été administrée à des chiens sur des périodes allant jusqu'à six mois sans



que l'accumulation du médicament ou de ses métabolites n'ait été mise en évidence.<sup>12</sup>

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

Comme beaucoup d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, en empêchant la disposition de plaquettes dans l'artère lors de la greffe aortopulmonaire chez le chien.<sup>25</sup> Chez les lapins, le médicament est injecté par voie intraveineuse avec de l'acide arachidonique et possède une action protectrice contre l'embolie pulmonaire fatale, action qui peut se rapporter à l'inhibition plaquettaire.<sup>31, 32</sup> Diverses prostaglandines et le thromboxane A2 (TXA2) constituent des facteurs importants dans l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclooxygénase diminue la production et la libération du TXA2, réduisant de ce fait l'agrégation plaquettaire.<sup>46</sup> L'ibuprofène peut également réduire la fluidité de la membrane plaquettaire, qui réduit l'agrégation,<sup>47</sup> mais on ignore dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse du TXA2 joue un rôle dans cet effet.

### Chez les humains

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine des patients ayant reçu le médicament pendant un mois. Les métabolites ont été identifiés en tant qu'acide 2-4'(2-hydroxy-2-méthylpropyl) phénylpropionique (métabolite A) et acide 2-4'(2-carboxpropyl) phénylpropionique (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrété dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, 1/10 en tant qu'ibuprofène inchangé et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pu être identifié dans l'urine.<sup>12</sup>

### Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, sur le temps de saignement et sur le temps de coagulation chez les sujets sains

Des études d'agrégation plaquettaire ont été menées en utilisant la méthode de Sekhar. L'agrégation plaquettaire a chuté de manière importante à une dose quotidienne d'ibuprofène de 1 800 mg administrée sur une période de 28 jours.

On a aussi noté que l'ibuprofène influence l'agrégation provoquée par l'ADP à un degré moindre que celle imputable au collagène. L'agrégation plaquettaire causée par une recalcification du plasma citraté riche en plaquettes (réaction causée par la thrombine) n'a pas été influencée par le traitement d'ibuprofène. De même, l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur le temps de coagulation du sang total, sur le temps de recalcification plasmatique ou sur le temps de prothrombine. Le temps de saignement déterminé deux heures après l'administration d'ibuprofène a montré une importante augmentation liée à la dose.

### Essais cliniques

On a mené une étude ouverte, équilibrée, croisée, randomisée, comportant deux groupes, deux phases, et deux séries de traitements, visant à comparer la bioéquivalence de Soulagement Platine des douleurs musculaires et dorsales de Vita Health Products Inc. (200 mg d'ibuprofène et 500 mg de méthocarbamol) et les comprimés de Robax Platinum (méthocarbamol et

ibuprofène) 500/200 mg, Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada, chez 23 sujets adultes en bonne santé à jeun,

Les résultats de cette étude de biodisponibilité comparative se trouvent sommarisés ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Ibuprofène (200 mg administré comme 1 x 200/500 mg d'ibuprofène/méthocarbamol) À partir de données mesurées non-corrigées pour puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Comprimés de 200 mg d'ibuprofène & 500 mg de méthocarbamol  (Vita Health Products Inc.)	Robax Platinum <sup>®</sup> (caplets <sup>†</sup> de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500/200 mg  (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada)	Moyenne géométrique des coefficients en %	Intervalle de confiance de 90%
AUC <sub>T</sub> (µg h/mL)	48,95 51,72 (32,1)	47,55 50,89 (31,3)	103,09	97,06 – 109,18
AUC <sub>I</sub> (µg h/mL)	53,11 55,86 (31,0)	52,15 55,49 (27,9)	99,46	95,89 – 108,13
C <sub>max</sub> (µg/mL)	15,90 16,57 (26,3)	16,41 17,08 (25,3)	96,79	88,98 – 105,41
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,85 (46,4)	1,77 (53,7)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	1,75 (24,4)	1,95 (39,9)		

<sup>†</sup> Robax Platinum<sup>®</sup> en caplets (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) acheté au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

<sup>€</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Méthocarbamol (500 mg administré comme 1 x 200/500 mg d'ibuprofène/méthocarbamol) À partir des données mesurées non-corrigées pour puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Caplets de 200 mg d'ibuprofène & 500 mg de méthocarbamol (Vita Health Products Inc.)	Caplets <sup>†</sup> de Robax Platinum <sup>®</sup> (500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène) (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada)	Moyenne géométrique des coefficients en %	Intervalle de confiance de 90%
AUC <sub>T</sub> (µg h/mL)	20 993,80 22 515,01 (33,9)	21 621,47 23 123,24 (36,6)	97,38	90,79 – 103,84
AUC <sub>I</sub> (µg h/mL)	22 780,42 24 056,27 (30,9)	23 427,53 24 793,01 (34,0)	97,29	91,23 – 103,64
C <sub>max</sub> (µg/mL)	7 873,69 8 364,96 (32,2)	7 915,61 8 517,87 (35,5)	99,14	89,74 – 110,26
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,94 (59,3)	1,10 (57,3)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	1,61 (16,3)	1,67 (20,1)		

<sup>†</sup> Robax Platinum<sup>®</sup> en caplets (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) acheté au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

<sup>€</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Les intervalles de confiance de 90% des variables pharmacocinétiques primaires transformés dans le Registre sont dans la rangée de bioéquivalence acceptable (80-125%); donc, la formulation générique de Vita Health Products Inc. est bioéquivalente à celle du produit Innovateur (Robax Platinum).

## Toxicologie

### Ibuprofène et méthocarbamol

#### Toxicité aïgue chez l'animal

Chez le rat, la dose létale médiane (LD<sub>50</sub>) a été déterminée avec la combinaison de médicaments oraux (méthocarbamol 2,5 et ibuprofène 1) et avec les doses de méthocarbamol et d'ibuprofène suivantes, administrées en monothérapie :

	<u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Méthocarbamol / ibuprofène (2,5/1)	2 367,7
Méthocarbamol	3 576,2
Ibuprofène	762,9

La LD<sub>50</sub> de médicaments administrés en association était de 2 367,7 mg/kg. Elle contenait 676,5 mg d'ibuprofène et 1 691,2 mg de méthocarbamol. Le composant d'ibuprofène de l'association médicamenteuse avoisine la LD<sub>50</sub> de 762,9 mg/kg d'ibuprofène, ce qui laisse présager que l'ibuprofène est le seul responsable de la toxicité/mortalité des animaux recevant l'association médicamenteuse. Les résultats indiquent également que, chez le rat, l'association d'ibuprofène et de méthocarbamol (1:2,5) n'influe pas sur la toxicité aiguë de chaque constituant administré par voie orale.

### Méthocarbamol

#### Toxicité subaïgue

Chez le chien, aucun signe de toxicité concomitante n'a été observé au cours de la période d'observation de 30 jours suivant l'administration par voie orale de doses quotidiennes de 200, 400, 600 et 1 000 mg/kg. À raison d'une dose quotidienne de 1 200 mg/kg, on a noté un tremblement transitoire, ainsi que la perte du réflexe de redressement et de la salivation. Une ataxie, légèrement plus persistante, a également été observée.<sup>79</sup>

#### Toxicité chronique

Chez le rat, l'administration par voie orale de doses quotidiennes allant jusqu'à 1 600 mg/kg pendant 13 semaines a produit des effets toxiques uniquement aux doses les plus élevées. À des doses de 1 600 mg/kg/jour, on a constaté une extension des membres postérieurs et une démarche myopathique durant les 6 à 8 premières semaines de l'étude. Des doses quotidiennes de 800 mg/kg et plus ont entraîné une réduction importante du poids corporel. Aucun changement histologique n'a été signalé.<sup>79</sup>

## Ibuprofène

### Études de toxicité d'une dose unique

Des études de toxicité d'une dose unique ont été menées chez des souris,<sup>4</sup> des rats,<sup>4</sup> et des chiens.<sup>12</sup>

Les valeurs de doses létales médianes (LD<sub>50</sub>) pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Souris <sup>4</sup> :	Voie orale	800 mg/kg
	Voie intrapéritoneale	320 mg/kg
Rat:	Voie orale	1600 mg/kg
	Voie sous-cutanée	1300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez les souris, et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et la gêne respiratoire chez les rats. La mort est survenue dans les 3 jours suivant l'administration de l'ibuprofène, en raison d'ulcères gastriques perforés chez les souris, et en raison d'une ulcération intestinale chez les rats, quelle que soit la voie d'administration.

Chez le chien, après l'administration d'ibuprofène à raison de doses uniques de 125 mg/kg et plus, des effets ont été observés y compris vomissements, albuminurie transitoire, perte de sang fécal, érosions antrales et pyloriques. Aucun effet secondaire n'a été observé avec des doses de 20 ou de 50 mg/kg.

### Études à doses multiples

La concentration à effet nul a été déterminée à l'aide de groupes de 10 rats et 10 rates auxquels on a administré, par voie orale, des doses de 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène et de cellulose hydroxyéthylrique (0,4 %), et ce, pendant 26 semaines. Les 20 mâles et les 20 femelles du groupe témoin ont reçu de la cellulose hydroxyéthylrique (0,4 %). Les rats ont été pesés trois fois par jour et des prises de sang ont été effectuées durant la dernière semaine de traitement. Les rats ont été euthanasiés le jour suivant l'administration de la dernière dose et les organes internes ont été examinés.

Les rats recevant l'ibuprofène pendant 26 semaines se sont développés normalement, excepté les mâles recevant 180 mg/kg/jour, qui ont eu un gain de poids nettement inférieur à celui des animaux du groupe témoin. Un rat recevant 180 mg/kg/jour est mort des suites de lésions intestinales, et la mort était vraisemblablement reliée au traitement. Les mâles et les femelles recevant 180 mg/kg/jour étaient anémiques; la leucocytémie et les activités des transaminases glutamiques pyruviques plasmatiques n'ont subi aucune modification importante. En règle générale, le ratio poids organe – poids corporel des mâles ayant reçu des doses quotidiennes de 180 mg/kg était supérieur à la normale. Pour certains organes, cela s'expliquait par le fait que les

mâles pesaient moins que ceux du groupe témoin. Les organes ayant augmenté de volume étaient le foie, le rein et la rate. Les mêmes organes avaient également augmenté de volume chez les femelles recevant 180 mg/kg/jour, bien que ces femelles aient eu le même poids corporel que celles du groupe témoin. En outre, les poids combinés de la vésicule séminale et de la prostate étaient inférieurs à la normale et une augmentation du poids utérin a été observée. Le poids de la glande thyroïde des mâles recevant 180, 60 et 20 mg/kg/jour a connu une légère augmentation, la même pour les trois doses; toutefois, aucune augmentation semblable n'a été observée chez les femelles. Aucun changement histologique important n'a été observé au niveau des tissus des rats, excepté la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles recevant 180 mg/kg/jour.

L'expérience décrite ci-dessus a été adaptée pour déterminer si les effets du traitement d'ibuprofène chez des rats étaient réversibles à la fin du traitement.<sup>12</sup> Par conséquent, des rats ont reçu des doses d'ibuprofène de 180, 60 ou 20 mg/kg/jour pendant 13 semaines au lieu de 26 semaines. La moitié des animaux dans chaque groupe ont été euthanasiés et les rats restants ont été suivis sans traitement pendant trois semaines, puis ont été euthanasiés à leur tour. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus au terme de la phase de traitement de 13 semaines étaient similaires à ceux obtenus précédemment avec les rats traités pendant 26 semaines. Chez les mâles recevant 180 mg/kg/jour, on notait une augmentation du volume des reins, de la rate et des testicules; chez les animaux traités avec des doses moindres, les organes conservaient un poids normal. Les femelles traitées avec chacune des trois doses présentaient une augmentation du volume des reins et cette augmentation dépendait de la dose reçue. On a observé une augmentation du volume du foie et des ovaires chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation de la rate et des ovaires chez celles traitées avec 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés ne présentait d'anomalies histologiques. Pendant trois semaines suivant l'arrêt du traitement, le ratio poids organe – poids corporel est presque complètement retourné à la normale. Les rats recevant 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la semaine 4 du traitement; une fois examinés après la dernière dose, ils présentaient des lésions intestinales. Ces effets n'ont pas été observés aux doses inférieures, ce qui confirme les résultats de la première expérience.

Étant donné que la dose la plus élevée de 180 mg/kg/jour n'était que modérément toxique, un groupe supplémentaire de rats a été traité avec 540 mg/kg/jour.<sup>12</sup> Tous ces rats sont morts ou ont été euthanasiés in extremis après 4 jours de traitement. Tous ont présenté une ulcération intestinale accompagnée d'une péritonite; certains ont également présenté une légère dilatation tubulaire rénale.

Chez le rat, le principal effet toxique de l'ibuprofène était de nature intestinale. L'ibuprofène modifie le ratio poids organe – poids corporel de certains organes tels que le foie, les reins, les gonades et organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été signalée et que l'effet soit réversible. L'augmentation du volume du foie et des reins peut être imputable à l'hypertrophie reliée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que la gravité de l'effet sur d'autres organes est inconnue. L'ibuprofène, administré à des doses létales, cause des lésions rénales modérées, en plus des atteintes intestinales.

### Potentiel carcinogène

En tout, 30 rats et 30 rates ont reçu des doses quotidiennes de 180 mg/kg d'ibuprofène par voie orale sur une période de 55 semaines, ainsi que des doses quotidiennes de 60 mg/kg pendant les 60 semaines suivantes. Le seul effet pathologique observé était l'ulcération intestinale. Aucune tumeur n'a été mise en évidence, ce qui nous permet de conclure que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez le rat. <sup>1,4</sup>

### Études tératogènes chez le lapin

Des lapins blancs néo-zélandais ont reçu des doses quotidiennes de 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg d'ibuprofène, du jour 1 au jour 29 de la gestation. Le poids foetal moyen est demeuré inchangé; la taille de la portée est demeurée inchangée aux doses les plus faibles. Des malformations congénitales ont été observées dans les groupes traités et non traités, sans modèle constant, sauf pour une portée de 4 jeunes petits atteints de cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins. <sup>12</sup>

### Études tératogènes chez le rat

Des femelles albinos nouvellement accouplées ont été traitées avec de l'ibuprofène à raison de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour, du jour 1 au jour 20 de la gestation; l'ibuprofène n'a entraîné aucun effet embryotoxique ou tératogène, et ce, même lorsqu'il était administré à des doses ulcérogènes. <sup>12</sup>

### Pénétration dans le foetus animal

Des lapines et des rates en fin de gestation ont été traitées avec de l'ibuprofène marqué au C<sup>14</sup> à raison de doses uniques de 60 et 20 mg/kg, respectivement. Les lapines ont été euthanasiées trois heures après le traitement et les rates, 1,5 heure après; et c'est alors que le sang maternel et le sang foetal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été décelées chez la mère et le foetus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites ont pu facilement traverser la barrière placentaire pour se retrouver dans la circulation foetale. <sup>12</sup>

Des indications du transfert du méthocarbamol au foetus ont été mises en évidence chez diverses espèces. Cependant, plusieurs études sur le méthocarbamol menées auprès de diverses espèces n'ont révélé aucun effet tératogène potentiel. <sup>79</sup>

## Bibliographie

1. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickenson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RF, Nicholson JS, Williams GA: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. I. Pharmacology and metabolism. *Rheumatol Phys Med. Suppl. Rheum Phys Med.* 1970;10: Suppl 10: 9-26.
2. Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS: Some biological properties of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid. *J. Pharm Sci* 1967, 56: 1686.
3. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics in Rheum Diseases* 1979; 5: No 2, 359-379.
5. Albert KS, Gernaat RN: The pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984 77 (1A): 40-46.
6. Johnson AG, Nguen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
7. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
8. Bruce RB, Turnbull LB, Newman JH: Metabolism of methocarbamol in the rat, dog and human. *J Pharm Sc* 1971; 60(1): 104-106.
9. Leeman TD, Transon C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450<sub>TB</sub> (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
10. Campbell AD, Coles FK, Eubank LL, Huf EG: Distribution metabolism of methocarbamol. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 131: 18-25.
11. Gonarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis HE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5): 413-416
12. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol App Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
13. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.



14. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihonen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
15. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977; 66:1060.
16. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JA, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
17. Dent RW, Ervin DK: Relief of acute musculoskeletal symptoms with intravenous methocarbamol: A placebo controlled study. *Curr Ther Res* 1976; 20(5): 661-665.
18. Dick-Smith JB. Ibuprofen, aspirin and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis – a double-blind clinical trial. *Med J Aust.* 1969; 2(17): 853-859.
19. Dornan J, Reynolds WJ. Comparison of ibuprofen and acetylsalicylic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J.* 1974; 110(12): 1370-2.
20. Dose proportionality study to evaluate the single dose pharmacokinetics of methocarbamol in healthy male volunteers receiving 500 mg, 1500 mg, and 3000 mg orally [Study No. 11]. Data on file.
21. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS) - a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
22. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
23. Gready DM. Parafon Forte versus Robaxisal in skeletal muscle disorders: a double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1976; 20(5): 666-673.
24. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316
25. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorta-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.
26. Hudgins AP: Clinical evaluation of methocarbamol. *Clin Med* 1959; 2321-2324.

27. Huf EG, Coles FK, Eubank LL: Comparative plasma levels of mephenesin, mephenesin carbamate and methocarbamol. *P.S.E.B.M.* 1959; 102: 276-7.
28. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
29. Janssen GME, Venema JF: Ibuprofen: plasma concentration in man. *J Int Med Res* 1985; 13: 68-73.
30. Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
31. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
32. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
33. Lampert M, Villarreal J, Lopez V, Garcia R, Lozano J, Teran J, Ahan K, Rubin F. Methocarbamol in the management of tetanus. *Texas State J Med*; 62: 55-59.
34. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochem Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
35. Makela A-L, Lempiainen M, Ylijoki H: Ibuprofen levels in serum and synovial fluid. *Scand J Rheumatology* 1981, 39 (Suppl): 15-17.
36. Makela A-L, Lempiainen M, Yrjana T: Ibuprofen in the treatment of Juvenile rheumatoid arthritis: metabolism and concentration in synovial fluid. *Br J Clin Pract* 1979, 6 (Suppl): 23-27.
37. Makela A-L, Lempiainen M, Yrjana T: Ibuprofen in the treatment of JRA: Metabolism and concentration in synovial fluid. *Br J Clin Pract* 1980, Suppl 6: *Brufen Under Review*, Wiesbaden, 23.
38. Middleton RSW: A comparison of two analgesic muscle relaxant combinations in acute back pain. *Br J Clin Pract* 1984; 38(3): 107-9.
39. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The Metabolism of Ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; Sep; 3(9): 589-598.
40. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975; 18: 862-871.

41. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Adv Intern Med* 1979; 24: 1-22.
42. Motrin (Ibuprofen) past, present and future. Proceedings of a symposium, Scottsdale, Arizona, December 2 and 3, 1983. *Am J Med.* 1984 Jul 13; 77(1A): 1-125.
43. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: Antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
44. Muckle DS: Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft-tissue injuries. *Rheumatol and Rehabil.* 1974; 13(3): 141-147.
45. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff FB, Ruddon RW, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
46. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
47. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
48. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Expert Ther* 1983; 226(1): 1-6.
49. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Non-prescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
50. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
51. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liqigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
52. Furey SA, Vargas R, McMahon FG. Renovascular effects of non-prescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 143-148.

53. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin, and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-97.
54. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeila E, Santavouri P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
55. Preston EJ, Miller CB, Herbertson RK: A double-blind, multicentre trial of methocarbamol and cyclobenzaprine in acute musculoskeletal conditions. *Today's Ther Trends* 1984; 1(4): 1-11.
56. Product Monograph – Advil, 2002.
57. Ragheb M: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
58. A.H. Robins: A double blind, parallel, placebo controlled, clinical experience trial of Robaxin in setting of minimum restriction to obtain safety data among the probable OTC patient population. Protocol No. 17, Reference No. AHR-90-0100. April 20, 1990.
59. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978; 20(5): 246-252.
60. Truitt EB, Little JM: A pharmacologic comparison of methocarbamol (AHR-85), the monocarbamate of 3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol with chemically related inter neuronal depressant drugs. *J Pharmacol Ther* 1958; 122: 239.
61. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.
62. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3): 327-334.
63. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, Scott JR.: Dysmenorrhea: treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4): 456-460.
64. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.
65. Morrison JC, Ling FW, Forman EK, Bates GW, Blake PG, Vecchio TJ, Linden CV, O'Connell MJ. Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8): 999-1002.

66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.
67. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.
68. Thompson M, Anderson M: Studies of Gastrointestinal blood loss during Ibuprofen therapy. *Rheumatol Phys Med.* 1970; 10: Suppl 10: 104-7.
69. Tisdale SA, Ervin DK: Controlled clinical trial of robaxisal. *Curr Ther Res* 1978; 23(2): 166-172.
70. Tisdale SA Jr, Ervin DK: A controlled study of methocarbamol (Robaxin<sup>®</sup>) in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr Ther Res* 1975; 17(6): 525-530.
71. Green JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
72. Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6: 158.
73. Utterback RA, Tenney PH: Methocarbamol in the therapy of tetanus. *Arch Neurol* 1963; 9: 555-560.
74. Skeletal Muscle Relaxants (Systemic) Methocarbamol. USPDI 20<sup>th</sup> Edition, 2002.2779-2780.
75. Valtonen EJ: A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr Med Res Opinion* 1975; 3(6): 382-385.
76. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MA: Efficacy of Ibuprofen in Muscle Contraction Headache. *J Clin Therap* 33(2): 199, February 1983.
77. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989, 46: 9-17.
78. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
79. Robaxin – Monograph (U.S.).
80. Skeletal Muscle Relaxants 12:20. Methocarbamol. AHFS Drug Information 2002; 1364-1366.

81. Methocarbamol DrugDex Drug Evolution, Revised December 1999.
82. Adams SS, McCullough KF, Nicholson JS: The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic, and anti-pyretic agent. Arch Int Pharmacodyn 1969, 178: 155-129.
83. Rushford WAI: A double-blind crossover comparison of ibuprofen and distalgesic – G.P. Study. The Boots Company Ltd. Research Report.
84. Robax Platinum Caplets, 500 mg Methocarbamol and 200 mg Ibuprofen Tablets, Product Monograph. Wyeth Consumer Healthcare Inc. Control No. 08806. December 16, 2003.