

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos
Comprimés de méthocarbamol à 500 mg et d'ibuprofène à 200 mg**

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Myorésolutif/Analgésique

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction :
1^{er} mai 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 164010

Table des matières

Pharmacologie clinique	3
Indications	8
Contre-indications	8
Mises en garde	9
Précautions	13
Interactions médicamenteuses	14
Effets indésirables	16
Symptômes et traitement du surdosage	18
Posologie et administration	20
Renseignements pharmaceutiques	21
Composition	23
Présentation des formes posologiques	23
Renseignements pour le consommateur	24
Pharmacologie	27
Toxicologie	28
Bibliographie	33

Pharmacologie clinique

Une étude de biodisponibilité a montré que la prise (orale) de méthocarbamol et d'ibuprofène en association est bioéquivalente à la prise individuelle de chacun de ces deux agents, ce qui indique que l'absorption et la biodisponibilité de ces médicaments sont indépendantes de la présence de l'un et l'autre. Il n'existe pas d'interaction pharmacologique entre le méthocarbamol et l'ibuprofène. Le méthocarbamol est un agent myorésolutif et l'ibuprofène est un analgésique doté de propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Études de biodisponibilité comparatives

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres de biodisponibilité de deux types de combinaison de méthocarbamol et d'ibuprofène — Caplets analgésiques et myorésolutifs de la société International Pharmaceutical Generics Ltd. et Caplets Robax Platine[®] de la société Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada (contenant 200 mg d'ibuprofène et 500 mg de méthocarbamol) —, mesurés chez 24 sujets de sexe masculin adultes en bonne santé, à jeun, dans le cadre d'une étude de bioéquivalence pivot, croisée, ouverte, à répartition aléatoire, équilibrée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, dans laquelle les sujets ont reçu une dose unique des médicaments.

Résumé des données de biodisponibilité comparatives				
IBUPROFÈNE				
(1 x 200/500 mg)				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Caplets analgésiques et myorésolutifs*	Robax Platine [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	IC _{90%} [#]
ASC _T (ng•h/mL)	44746,770 48119,898 (45,34)	43713,589 46591,878 (41,77)	102,81	97,77 – 108,11
ASC _∞ (ng•h/mL)	46854,648 50153,0384 (43,68)	45976,502 48758,770 (40,27)	102,37	97,43 – 107,55
C _{max} (ng/mL)	13219,325 14088,767 (35,90)	14044,568 14651,097 (31,95)	95,12	87,21 – 103,76
t _{max} [§] (h)	1,958 (43,03)	1,594 (54,89)		
t _{1/2} [§] (h)	1,794 (21,84)	1,875 (27,20)		

* Caplets analgésiques et myorésolutifs (International Pharmaceutical Generics Inc., Canada)

[†] Caplets Robax Platine[®] (Wyeth Consumer Healthcare Inc., achetés au Canada)

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

[#] D'après une estimation des moindres carrés.

Résumé des données de biodisponibilité comparatives
MÉTHOCARBAMOL
(1 x 200/500 mg)

D'après les données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Caplets analgésiques et myorésolutifs*	Robax Platine [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	IC _{90%} [#]
ASC _T (ng•h/mL)	23822,495 24816,648 (27,24)	23805,209 24959,892 (29,29)	99,33	91,94-107,31
ASC _∞ (ng•h/mL)	24565,451 25545,197 (26,72)	24433,322 25574,421 (28,84)	99,77	92,58- 107,52
C _{max} (ng/mL)	10296,228 10839,226 (33,17)	9100,474 9557,558 (32,06)	113,03	98,03 -130,31
t _{max} [§] (h)	0,886 (53,82)	0,885 (53,30)		
t _{1/2} [§] (h)	1,492 (22,06)	1,630 (21,22)		

* Caplets analgésiques et myorésolutifs (International Pharmaceutical Generics Inc., Canada)

[†] Caplets Robax Platine[®] (Wyeth Consumer Healthcare Inc., achetés au Canada)

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

[#] D'après une estimation des moindres carrés.

Méthocarbamol

Le méthocarbamol est un agent efficace pour soulager les spasmes et la douleur musculaires causés par des troubles musculosquelettiques résultant d'un traumatisme ou d'une inflammation^{17,70}. Chacun des agents de cette combinaison, c'est-à-dire le méthocarbamol et l'acide salicylique, contribue aux effets thérapeutiques dans le cas de problèmes musculosquelettiques aigus tels que les spasmes, la douleur et l'endolorissement^{69,18}.

Le méthocarbamol est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal après administration orale. Les études menées chez l'animal indiquent que l'absorption a lieu dans le grêle¹⁰. Chez l'être humain, les études montrent qu'après l'administration de méthocarbamol marqué au ¹⁴C, 97 % à 99 % de la radioactivité est récupérée dans les urines au bout de 3 jours⁸. Une étude de biodisponibilité comparative a montré que les concentrations plasmatiques maximales faisant suite à l'administration orale de méthocarbamol en association avec de l'ibuprofène sont atteintes au bout d'environ 45 minutes. La demi-vie plasmatique du méthocarbamol administré seul a été évaluée à $1,25 \pm 0,27$ h ; après administration du produit combiné, la demi-vie plasmatique du méthocarbamol a été évaluée à $1,30 \pm 0,29$ h.

Dans une étude sur la proportionnalité entre la dose et l'exposition, il est ressorti de l'administration de doses uniques de 500 mg, 1500 mg et 3000 mg que la cinétique du méthocarbamol n'est pas linéaire. Cependant, les taux d'élimination suggèrent que l'administration chronique toutes les 6 heures ne devrait pas entraîner d'accumulation du médicament²⁰.

Le métabolisme du méthocarbamol, a-t-on montré, se fait chez l'être humain par désalkylation, hydroxylation ainsi que par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison, probablement dans le foie. Deux métabolites ont été identifiés, soit :

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

D'infimes quantités de méthocarbamol intact ont également été récupérées dans les fèces⁸.

On ignore le mécanisme d'action précis du méthocarbamol, mais on croit que cet agent agit sur le système nerveux central, où il produirait une dépression des réflexes polysynaptiques.

Ibuprofène

Comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène est un médicament doté de propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires^{42,45,19}. Des données fort probantes appuient l'hypothèse selon laquelle le mécanisme d'action de l'ibuprofène (comme celui des autres AINS) repose sur la diminution de la biosynthèse des prostaglandines^{34,2,41}.

Les prostaglandines sont des acides gras d'origine naturelle qui se retrouvent dans de nombreux 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 5-hydroxytryptamine et diverses kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape déterminante de la biosynthèse des prostaglandines est la prostaglandine-endoperoxyde-synthase, également connue sous le nom de cyclooxygénase. Il existe des preuves importantes selon lesquelles le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines⁸². D'autres effets pharmacologiques ont également été observés, par exemple la stabilisation des membranes lysosomiale et plasmique, mais le lien entre ces effets et les effets analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène n'est pas encore clairement établi.

L'absorption de l'ibuprofène est rapide et presque complète, les concentrations plasmatiques de pointes étant atteintes en moins de une à deux heures chez l'être humain^{4,29}. Après l'administration orale d'ibuprofène seul, les concentrations plasmatiques de pointe ont été observées au bout d'environ 1,6 heure lors d'une étude de biodisponibilité comparative, tandis qu'après l'administration d'ibuprofène combiné à du méthocarbamol, celles-ci ont été observées au bout de 1,3 heure environ. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène administré seul a été évaluée à $2,11 \pm 0,43$ h ; après administration du produit combiné, la demi-vie plasmatique de l'ibuprofène a été évaluée à $2,08 \pm 0,37$ h. Les aliments diminuent la vitesse, mais non pas l'ampleur de l'absorption⁴.

Chez l'adulte³, le volume de distribution observé après l'administration orale est de 0,1 à 0,2 L/kg.

Aux concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est hautement lié aux protéines plasmatiques humaines ainsi qu'au site II de l'albumine purifiée⁷⁷. L'administration de doses répétées n'entraîne pas d'accumulation appréciable d'ibuprofène ou de ses métabolites dans le plasma⁴.

Chez l'être humain, des concentrations décelables du médicament ont été observées dans le liquide synovial de tissus enflammés environ 5 à 12 heures après l'administration orale^{35,37}. Chez les enfants (de 11 ans en moyenne), les concentrations maximales dans le liquide synovial ont été observées 5 à 6 heures après l'administration orale³⁶.

Le cytochrome P₄₅₀ (CYP2C9) a été identifié comme étant le plus important catalyseur de la formation de tous les métabolites oxydatifs du R-(–)-ibuprofène et du S-(+)-ibuprofène⁹. Environ 80 % de la dose est récupérée dans les urines, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués³. Il ne semble pas que l'ibuprofène induise la formation d'enzymes du métabolisme des médicaments chez le rat³⁹.

Aucune donnée n'indique que l'ibuprofène est métabolisé ou éliminé différemment chez les personnes âgées. En effet, d'après les résultats d'une évaluation de la pharmacocinétique de l'ibuprofène menée chez des personnes âgées (de 65 à 78 ans) et chez des sujets plus jeunes (adultes de 22 à 35 ans), il n'existe pas de différence cliniquement significative entre les profils pharmacocinétiques observés chez chacun de ces groupes d'âge²⁸. Qui plus est, aucune différence statistiquement significative n'a été observée non plus entre ces deux populations relativement à l'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites²⁸.

Présence du produit dans le lait maternel et pénétration transplacentaire

Deux facteurs tendent à s'opposer à l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel : d'une part, le taux de liaison élevé du composé aux protéines plasmatiques, et d'autre part, le fait que le pH du lait maternel est moins élevé que celui du plasma⁷⁸.

La quantité d'ibuprofène excrétée dans le lait maternel après l'administration orale de 5 doses de 400 mg à intervalles de 6 heures chacune était sous la limite de détection (soit 1 µg/mL)⁵. Toutefois, une étude subséquente ayant eu recours à une méthode de dosage plus sensible a révélé que l'ibuprofène se retrouve rapidement dans le lait maternel après l'administration orale d'une dose de 400 mg, la concentration observée ayant été de 13 ng/mL au bout de 30 minutes. On a évalué que le rapport entre la concentration d'ibuprofène dans le lait maternel et la concentration plasmatique s'établit à 1:126, et que la proportion de la dose maternelle à laquelle le nourrisson serait exposé lors des tétés serait de 0,0008 %⁷⁸. On ignore si l'ibuprofène traverse le placenta, mais des études menées chez l'animal montrent que tel est le cas du méthocarbamol¹⁰.

Le tableau ci-après présente divers paramètres pharmacologiques de l'ibuprofène et du méthocarbamol, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative au cours de laquelle des sujets humains ont reçu une dose unique du produit combiné (500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène) ou une dose unique des produits individuels (c.-à-d. 500 mg de méthocarbamol ou 200 mg d'ibuprofène).

Paramètre	Administration orale du produit combiné	Administration orale des produits individuels
Méthocarbamol : t_{\max} moyen	0,72 ± 0,35 h	1,01 ± 0,52 h
Ibuprofène : t_{\max} moyen	1,36 ± 1,04 h	1,65 ± 0,96 h
Méthocarbamol : $t_{1/2}$ moyenne	1,30 ± 0,29 h	1,25 ± 0,27 h
Ibuprofène : $t_{1/2}$ moyenne	2,08 ± 0,37 h	2,11 ± 0,43 h
Méthocarbamol : C_{\max} moyenne	8686,37 ± 2635,47 ng/mL	7698,73 ± 2657,59 ng/mL
Ibuprofène : C_{\max} moyenne	20376,2 ± 5592,44 ng/mL	18435,6 ± 4582,87 ng/mL
Méthocarbamol : k_{el}	0,556 ± 0,116 h ⁻¹	0,579 ± 0,116 h ⁻¹
Ibuprofène : k_{el}	0,344 ± 0,065 h ⁻¹	0,342 ± 0,067 h ⁻¹

Les résultats de cette étude montrent que l'administration de 500 mg de méthocarbamol et de 200 mg d'ibuprofène sous forme de produit combiné est bioéquivalente à l'administration de la même dose de chacun des deux agents séparément.

Indications

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

D'après une étude à répartition aléatoire et double insu, l'administration de 3 doses de 400 mg d'ibuprofène à intervalles de 4 heures chacune soulage davantage les douleurs musculaires consécutives à l'exercice que l'administration de 1000 mg d'acétaminophène ou d'un placebo²¹.

Une étude à répartition aléatoire et double insu a montré que l'administration de 400 mg d'ibuprofène soulage davantage les céphalées que l'administration de 1000 mg d'acétaminophène ou d'un placebo⁴⁹. Une autre étude à répartition aléatoire et double insu, contrôlée par placebo, a montré que l'ibuprofène commence à produire un effet analgésique considérable sur la céphalée dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose de 400 mg⁵⁰. Une étude récente a confirmé que, dans le cas des céphalées de tension épisodiques, l'administration de 400 mg d'ibuprofène produit un soulagement nettement plus précoce que l'administration de 1000 mg d'acétaminophène — le début du soulagement étant défini et mesuré en tant que premier soulagement perceptible, soulagement satisfaisant et pourcentage de soulagement complet —, et que globalement, l'efficacité analgésique du premier est supérieure à celle du second⁵¹.

Les effets de l'ibuprofène ont été étudiés dans d'autres types de douleur, dont les maux de dents⁷¹, les céphalées de tension⁷⁶, les blessures des tissus mous^{72,44}, les douleurs post-chirurgicales^{66,67}, la dysménorrhée^{59,61,62,63,64,65} et la migraine⁵⁴. Dans tous les cas cités ci-dessus, le produit a soulagé la douleur de manière comparable.

Le méthocarbamol a été étudié dans divers modèles destinés à mettre ses propriétés myorésolutives en évidence, comme le traitement du tétanos⁷³, le soulagement des spasmes musculaires⁷⁵ et le soulagement des douleurs musculaires^{17,26,55,70}, ainsi qu'en combinaison avec divers analgésiques^{23,38,69}. Dans tous les cas, les résultats ont été positifs. En gynécologie, l'administration postopératoire de méthocarbamol a réduit l'utilisation de narcotiques et d'autres sédatifs employés pour le soulagement de la douleur et de l'inconfort²⁶.

Contre-indications

Les contre-indications suivantes concernent l'administration de méthocarbamol et d'ibuprofène sous forme de produit combiné.

1. Hypersensibilité connue au méthocarbamol ou à l'ibuprofène. Il existe un potentiel de réaction croisée entre l'ibuprofène et différents AINS, ainsi que chez les patients sensibles aux autres carbamates et au méthocarbamol.
2. Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire active du tractus gastro-intestinal⁵⁶.

3. Le produit combiné ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie active⁵⁶.
4. Insuffisance ou détérioration graves de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min)⁵⁶. Les personnes souffrant d'insuffisance rénale moins prononcée sont exposées à une aggravation de leur état en cas de prise d'AINS et doivent donc être surveillées de près.
5. Patients atteints de syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ou chez lesquels asthme, anaphylaxie, urticaire, rhinite ou autres manifestations allergiques sont déclenchées par l'AAS ou par d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles ont été observées chez de telles personnes. En outre, les personnes souffrant des affections susmentionnées pourraient présenter une réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans qu'aucun effet secondaire se soit manifesté.
6. L'utilisation concomitante de ce produit combiné et d'autres AINS n'est pas recommandée, vu l'absence de données indiquant des bienfaits synergiques et le risque d'effets indésirables additifs.

Mises en garde

Appareil digestif

Une toxicité gastro-intestinale grave, telle qu'un ulcère gastroduodéal, une perforation ou une hémorragie gastro-intestinale⁶⁸, parfois sérieuse et dans certains cas mortelle, peut survenir à n'importe quel moment, avec ou sans symptômes, chez les patients qui prennent des AINS, ibuprofène compris.

Les problèmes mineurs touchant les voies digestives supérieures, comme la dyspepsie, sont fréquents et se manifestent généralement au début du traitement. Le médecin doit demeurer attentif aux signes d'ulcération et d'hémorragie chez les patients qui reçoivent des AINS, même si ceux-ci n'ont jamais eu de symptômes GI auparavant.

La fréquence d'ulcères symptomatiques des voies digestives supérieures, d'hémorragies manifestes ou de perforations observée dans des essais cliniques portant sur de tels agents s'est élevée à environ 1 % dans le cas des patients traités pendant 3 à 6 mois et à environ 2 % à 4 % dans le cas des patients traités pendant un an. Le risque de telles manifestations persiste au-delà d'un an et va probablement en augmentant. La fréquence de ces complications augmente avec la dose.

La combinaison méthocarbamol/ibuprofène doit être administrée sous étroite surveillance médicale chez les patients qui sont sujets à l'irritation gastro-intestinale, en particulier s'ils ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de diverticulose, de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn⁵⁶. Si tel est le cas, le médecin doit mettre en balance les bienfaits du traitement et les risques qu'il comporte.

Les médecins doivent informer leurs patients des signes et symptômes de toxicité GI grave et leur recommander de consulter immédiatement en cas de dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes évocateurs d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales. Étant donné qu'une ulcération ou une hémorragie gastro-intestinales graves peuvent survenir sans signes avant-coureurs, le médecin doit surveiller périodiquement l'hémoglobinémie des patients qui suivent un traitement chronique et être attentif aux signes et symptômes d'ulcération ou d'hémorragie. Il doit en outre informer les patients de l'importance d'un tel suivi.

En cas d'ulcération présumée ou confirmée, ou en cas d'hémorragie GI, l'administration d'Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié doit être amorcé. Le patient devra ensuite être surveillé de près.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a identifié de groupes de patients **qui ne seraient pas exposés** au risque d'ulcération et d'hémorragie. Divers facteurs ont été associés à une augmentation du risque, tels des antécédents de manifestations GI graves ainsi que la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le vieillissement, le sexe féminin et l'administration concomitante de stéroïdes et d'anticoagulants oraux. Les études menées à ce jour indiquent que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables GI. Bien qu'à l'heure actuelle les données ne montrent pas clairement si le risque est différent d'un AINS à l'autre, il se peut que des études à venir le confirment.

Méningite aseptique

Des cas occasionnels de symptômes de méningite aseptique (raideurs cervicales, céphalées intenses, nausées, vomissements, fièvre, ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec certains AINS (ibuprofène). Il semble que les patients souffrant d'affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénose mixte, etc.) y soient prédisposés. Le médecin doit donc être attentif à ces complications chez ce type de patient.

Grossesse

On ne possède pas de données pertinentes sur l'emploi de la combinaison méthocarbamol/ibuprofène chez les femmes enceintes. L'emploi de cet agent devrait être évité près du terme de la grossesse.

Les études sur la reproduction des rats et des lapins n'ont mis en évidence aucun signe d'anomalies du développement. Cependant, les études de reproduction menées chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'être humain. Compte tenu des effets connus des AINS sur l'appareil cardiovasculaire fœtal, l'administration d'ibuprofène devrait être évitée vers la fin de la grossesse. Comme dans le cas d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une augmentation des cas de dystocie et d'accouchement tardif a été observée chez le rat. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée durant la grossesse.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'animal a entraîné une nécrose des papilles rénales ainsi que d'autres anomalies pathologiques rénales. Chez l'homme, des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, de protéinurie et, parfois, de syndrome néphrotique ont été signalés.

Une seconde forme de toxicité rénale a été observée chez des patients atteints d'une affection prérénale menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. En effet, dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale. Or chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines, provoquant ainsi une décompensation avérée de la fonction rénale. Les plus exposés sont les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption de l'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivie d'un retour à l'état antérieur au traitement.

Comme les autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut entraîner une diminution de la fonction rénale et une rétention de sodium. Une diminution du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire a été observée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale qui avaient pris 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. Des cas de nécrose des papilles rénales ont été signalés. Plusieurs facteurs semblent accroître le risque de toxicité rénale. Lors d'essais cliniques comparatifs, la proportion de patients ayant connu des effets indésirables intéressant la fonction rénale s'élevait à 0,6 % chez les 7624 patients ayant reçu de l'ibuprofène, à 0,3 % chez les 2822 ayant reçu de l'AAS et à 0,1 % chez les 2843 patients sous placebo. L'analyse a inclus des données provenant d'essais dans lesquels les doses employées étaient a) supérieures à 1200 mg, b) utilisées plus longtemps que la période recommandée pour le produit en vente libre et c) administrées à des patients gravement malades⁸³. L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par le rein ; par conséquent, cet agent doit être utilisé avec grande prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. En pareils cas, on recommande d'utiliser de plus faibles doses d'Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos et de surveiller le patient de près. Le méthocarbamol peut lui aussi affecter la fonction rénale si le traitement dure 5 jours ou plus.

En cas de traitement au long cours, la fonction rénale doit être surveillée périodiquement.

Voies génito-urinaires

Certains AINS sont connus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, pollakiurie), de l'hématurie ou une cystite. Ces symptômes peuvent survenir n'importe quand après le début du traitement. Certains cas se sont aggravés avec la poursuite du traitement. En cas de symptômes urinaires, l'administration de l'association méthocarbamol/ibuprofène doit être interrompue immédiatement, afin que le patient puisse récupérer. Ceci doit être fait avant tout examen urologique ou autres traitements.

Fonction hépatique

Comme dans le cas des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, jusqu'à 15 % des patients sous ibuprofène peuvent présenter une hausse limite de l'une ou plusieurs des enzymes hépatiques. Ces anomalies peuvent évoluer au cours du traitement, demeurer essentiellement stables ou encore être simplement passagères. Tout patient présentant des signes ou symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique ou dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux doit faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'émergence d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, comprenant la jaunisse et certains cas d'hépatite mortelle, ont été signalés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, l'administration de ce médicament doit être interrompue si les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique demeurent anormaux ou empiront, si le patient présente des signes et symptômes cliniques d'hépatopathie ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex., éosinophilie, une éruption cutanée, etc.).

La fonction hépatique doit être surveillée périodiquement en cas de traitement au long cours. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance hépatique, le patient qui le reçoit doit faire l'objet d'une surveillance minutieuse.

La fréquence de lésions hépatiques aiguës observée chez 311 716 patients s'étant fait prescrire de l'ibuprofène était de 1,6/100 000. Chez les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs ayant eu un effet indépendant sur la fréquence des lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi concomitant de médicaments hépatotoxiques et la présence de polyarthrite rhumatoïde²⁴. D'après ces données, l'emploi à court terme d'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique ne devrait pas faire craindre l'hépatopathie.

Emploi chez les personnes âgées

Les patients de plus de 65 ans et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter certains des divers effets indésirables provoqués par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. D'ailleurs, la plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de la portion inférieure de l'œsophage⁵⁶.

On conseille donc d'envisager de réduire la dose de départ chez ces patients, d'ajuster la posologie selon les besoins de chacun et de surveiller de près l'état du malade.

La dose de 1200 mg par jour pendant ≤ 7 jours dans le cas du produit en vente libre, serait, a-t-on signalé, sans danger pour les personnes de 65 ans ou plus^{52,53}.

Emploi chez les enfants

L'association méthocarbamol/ibuprofène n'a pas été étudiée chez les enfants. De plus, sauf dans le cas du traitement du tétanos, l'innocuité et l'efficacité du méthocarbamol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans ; par conséquent, Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos ne doit pas être administré aux enfants de ce groupe d'âge.

Équilibre hydro-électrolytique

Des cas de rétention liquidienne et d'œdème ont été observés chez des patients traités par l'ibuprofène. Par conséquent, comme dans le cas de plusieurs autres AINS, on doit garder à l'esprit la possibilité que cet agent déclenche une insuffisance cardiaque chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est compromise. L'ibuprofène doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection qui les prédispose à une rétention liquidienne. L'administration d'AINS comporte un risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de maladies telles que le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les personnes âgées et enfin chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un bêtabloquant, par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou par certains diurétiques.

Les électrolytes sériques doivent être surveillés périodiquement lors d'un traitement au long cours, en particulier chez les patients à risque.

Précautions

Fonction cardiovasculaire : Des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une fonction cardiaque limite, d'hypertension et de palpitations ont été signalés par suite de l'administration d'ibuprofène⁵⁶.

Ophthalmologie : Des cas de vue brouillée ou réduite ont été signalés avec l'utilisation d'ibuprofène. Si de tels symptômes surviennent, interrompre l'administration de ce produit et effectuer un examen ophtalmologique. Tout patient traité par ce produit pendant une période prolongée devrait passer régulièrement des examens ophtalmologiques.

Système nerveux central : Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé ce produit. Si tel est le cas, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent de la vigilance mentale.

Anticoagulants : Une étude a signalé que l'administration d'ibuprofène n'avait pas d'incidence sur l'hypoprothrombinémie causée par la warfarine⁴⁰. D'autres études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et hémorragie. Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, l'administration concomitante d'Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos et de warfarine nécessite une surveillance étroite, afin de s'assurer que la posologie de l'anticoagulant n'a pas à être modifiée⁵⁶.

Hypoglycémiantes oraux : L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiantes des agents antidiabétiques oraux et de l'insuline⁵⁶.

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

Dépresseurs du SNC : Comme le méthocarbamol peut causer de la somnolence et des étourdissements, les patients doivent être mis en garde contre le risque de conduire un véhicule motorisé ou de faire fonctionner des machines. Et comme il peut avoir des effets déprimeurs généraux sur le SNC, les patients qui prennent Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos doivent être avertis des effets combinés de l'alcool et des autres déprimeurs du SNC.

Le méthocarbamol peut donner des résultats faussement positifs dans le dépistage urinaire de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) et de l'acide vanillylmandélique.

Allaitement : On a décelé la présence de méthocarbamol dans le lait maternel chez le chien. Si l'on présume que de petites quantités sont aussi excrétées dans le lait chez l'être humain, il serait néanmoins douteux que des effets cliniques indésirables se manifestassent chez le nourrisson. En effet, des nouveau-nés souffrant de tétanos néo-natal ont été traités par l'administration de doses orales ou intraveineuses de méthocarbamol bien plus importantes sans effet néfaste du médicament³³. Une étude a observé une concentration d'ibuprofène de 13 ng/mL dans le lait maternel 30 minutes après l'administration orale d'une dose de 400 mg⁷⁸. Le rapport entre la concentration d'ibuprofène dans le lait maternel et la concentration plasmatique s'élevait à 1:126, ce qui représente une exposition équivalant à 0,0008 % de la dose maternelle. On ignore dans quelle mesure, le cas échéant, l'ibuprofène traverse le placenta. Aucun effet indésirable n'a été décelé chez des nourrissons de 6 mois auxquels on avait administré de l'ibuprofène.

Hématologie : Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés ; par conséquent, les patients que ce type d'interaction pourrait affecter doivent être observés de près pendant le traitement par l'ibuprofène. Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique ou l'agranulocytose) associées à l'utilisation des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences graves⁵⁶.

Interactions médicamenteuses

Méthotrexate⁴⁸ : L'ibuprofène et les autres AINS réduisent la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate *in vitro*, ce qui peut augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'ibuprofène en concomitance avec du méthotrexate.

Lithium⁵⁷ : Les concentrations plasmatiques de lithium doivent être mesurées soigneusement chez les patients qui reçoivent du lithium et de l'ibuprofène en concomitance. En effet, il a été montré que l'ibuprofène diminue la clairance rénale du lithium, faisant ainsi augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier.

Acide acétylsalicylique (AAS) et autres AINS : En raison de la possibilité d'effets additifs, l'utilisation d'ibuprofène en sus d'un autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée. Les

études menées chez les animaux montrent que l'administration d'AAS en concomitance avec des AINS, ibuprofène compris, entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire et une réduction des taux sanguins de l'AINS non AAS. Les études de biodisponibilité menées chez des volontaires normaux ayant reçu une dose unique de médicament n'ont pas permis d'établir si l'AAS a un effet sur les concentrations sanguines de l'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée.

Acétaminophène : Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée entre l'acétaminophène et l'ibuprofène, l'utilisation conjointe de ces deux agents est déconseillée, car une augmentation des effets indésirables rénaux pourrait en résulter.

Digoxine³⁰ : Une augmentation des taux de digoxine sérique a été observée avec l'ibuprofène. Il peut être nécessaire de surveiller plus fréquemment les concentrations sériques de glucosides digitaliques et d'en ajuster la posologie pendant l'administration concomitante d'ibuprofène, ainsi qu'après la fin de ce traitement.

Antihypertenseurs : L'ibuprofène peut perturber la maîtrise de la tension artérielle chez certains patients souffrant d'hypertension légère ou modérée.

Les prostaglandines constituent un facteur important pour l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut perturber le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent faire augmenter la tension artérielle chez les patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux analyses méta^{6,7} ont observé cette relation avec les AINS en tant que classe et avec certains AINS en particulier, mais dans aucune des deux l'ibuprofène n'a eu d'effet important sur la tension artérielle. Une étude effectuée par Davies et coll.¹³ a observé des résultats cadrant avec cette absence d'effet, montrant que l'administration d'ibuprofène pendant 14 jours à raison de 1600 mg/jour n'a pas atténué les effets antihypertenseurs de deux β -bloquants. Houston et coll.¹⁴ ont montré l'absence d'effet de l'ibuprofène sur l'efficacité du vérapamil durant un traitement de trois semaines par l'AINS, mais on ignore si cette absence d'interaction s'observe avec d'autres classes de BCC (sic).

Lorsque la pression de perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale²². En tant que classe, les AINS et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, administrés conjointement, peuvent théoriquement avoir le potentiel de réduire la fonction rénale. Une étude a observé une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 patients parmi 17 à avoir reçu de l'ibuprofène pendant un mois à raison de 2400 mg/jour pendant un traitement par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril¹⁶. *A contrario*, Minuz⁴³ n'a observé aucun effet de l'ibuprofène sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ou sur la rénine ou l'aldostérone plasmatiques chez des patients ayant reçu l'AINS pendant deux jours à raison de 1200 mg/jour.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est visiblement pas très bien définie, aussi doit-on mettre en balance les bienfaits d'un traitement combiné avec les risques potentiels avant de prescrire une telle association. Le médecin qui prescrit un traitement au long court par l'ibuprofène serait bien avisé de surveiller la tension artérielle du malade périodiquement, mais si l'agent est prescrit pour une courte période en tant qu'analgésique, cette surveillance n'est pas essentielle.

Diurétiques : Étant donné qu'il possède la propriété de produire une rétention liquidienne, l'ibuprofène, à fortes doses, peut réduire les effets diurétiques et hypotenseurs des diurétiques, par suite de quoi il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de ces derniers. Les insuffisants rénaux qui prennent des diurétiques d'épargne potassique ne doivent pas recevoir d'ibuprofène.

Des études cliniques ainsi que des observations fortuites ont montré que l'ibuprofène peut réduire les effets natriurétiques du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Il faut donc observer de près les signes d'insuffisance rénale et s'assurer de l'efficacité des diurétiques chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par l'ibuprofène.

Antiacides¹¹ : Selon une étude de biodisponibilité, l'absorption de l'ibuprofène n'est pas affectée par l'administration concomitante d'antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Antagonistes H2 : Les concentrations sériques d'ibuprofène n'ont pas été modifiées appréciablement par la coadministration de cimétidine ou de ranitidine dans des études menées chez des volontaires.

Anticoagulants coumariniques^{40,15} : De nombreuses études ont montré que l'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables GI tels qu'ulcération et hémorragie. Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, l'administration concomitante d'ibuprofène et de warfarine nécessite une surveillance étroite, afin de s'assurer que la posologie de l'anticoagulant n'a pas à être modifiée. Bien que plusieurs études contrôlées de courte durée n'aient pu montrer que l'ibuprofène affecte le temps de Quick ou nombre d'autres paramètres de la coagulation de manière importante chez les patients sous anticoagulothérapie coumarinique, le médecin doit se montrer prudent s'il administre de l'ibuprofène à un patient sous anticoagulants.

Autres médicaments : Même si l'ibuprofène se lie abondamment aux protéines plasmatiques, rares sont les interactions avec d'autres médicaments liés eux aussi aux protéines. Quoi qu'il en soit, il faut quand même user de prudence si l'on administre concomitamment d'autres médicaments qui ont une affinité élevée pour les sites de liaison aux protéines. Selon certaines observations, l'ibuprofène pourrait interagir avec le furosémide, le pindolol, la digoxine et la phénytoïne, mais à l'heure actuelle, le mécanisme et la portée clinique de cette interaction ne sont pas connus. Aucune interaction n'a été signalée par suite de l'utilisation conjointe d'ibuprofène et de probénécide, de thyroxine, de stéroïdes, d'antibiotiques ou de benzodiazépines.

Effets indésirables

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

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
-

-
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
 - En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) 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 MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

Ibuprofène⁵⁶

Appareil digestif : Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par l'ibuprofène touchent l'appareil digestif : nausées, douleur épigastrique, brûlures d'estomac (3 %–9 %) ; diarrhée, malaises abdominaux, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, sensation de plénitude gastro-intestinale (balonnement ou flatulence) (1 %–3 %) ; ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, anomalie de la fonction hépatique (SGOT), de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline (< 1 %).

Allergie : Anaphylaxie (< 1 %). Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie du sérum, lupus érythémateux.

Système nerveux central : Étourdissements (3 %–9 %) ; céphalées, nervosité (1 %–3 %) ; dépression, insomnie (< 1 %). Relation de cause à effet inconnue : paresthésies, hallucinations, perturbations oniriques. Méningite et méningo-encéphalite aseptiques, accompagnées dans un cas d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalés chez des patients ayant pris de l'ibuprofène par intermittence, patients qui en l'occurrence ne souffraient d'aucune forme de collagénose.

Dermatologie : Éruptions cutanées (y compris de type maculopapuleux) (3 %–9 %) ; prurit (1 %–3 %) ; éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème polymorphe (< 1 %). Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Fonction cardiovasculaire : Insuffisance cardiaque chez des patients ayant une fonction cardiaque limite, hypertension artérielle (< 1 %). Relation de cause à effet inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Sens : Acouphènes (1 %–3 %) ; amblyopie (vue brouillée et/ou amoindrie, scotomes et/ou dyschromatopsie) (< 1 %). Tout patient se plaignant de troubles oculaires durant un traitement par l'ibuprofène doit subir un examen ophtalmologique. Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologie : Leucopénie et diminution de l'hémoglobémie et de l'hématocrite (1 %–20 %). Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes hémorragiques (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Fonction rénale : Diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, hyperazotémie (3 %–9 %).

Fonction hépatique : Hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique (AST, bilirubine sérique, phosphatase alcaline) (3 %–9 %).

Système endocrinien : Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Neuf cas de règles tardives (jusqu'à 2 semaines) et de saignement utérin dysfonctionnel chez des femmes ayant pris 400 mg *tid* d'ibuprofène pendant 3 jours avant leurs règles.

Métabolisme : Diminution de l'appétit, œdème et rétention liquidienne (1 %–3 %). La rétention liquidienne cède généralement à l'interruption du traitement.

Méthocarbamol : Possibilité de somnolence⁵⁸, d'étourdissements⁵⁸, de vue brouillée⁷⁴, de sensation de tête légère, d'endormissement⁵⁸, de vertiges⁵⁸, d'anorexie, de céphalées, de fièvre, de nausées, de réactions allergiques telle qu'urticaire, de prurit, d'éruptions cutanées, de conjonctivite avec congestion nasale⁸⁰.

Chez certains patients, l'administration orale de méthocarbamol peut, après un certain temps, colorer l'urine en brun, en noir, en bleu ou en vert après son élimination de l'organisme⁸¹.

Symptômes et traitement du surdosage

Aucun cas de toxicité ou de décès causés par le surdosage de méthocarbamol n'a été signalé. Un adulte a survécu à l'ingestion délibérée de 22 à 30 grammes de méthocarbamol sans éprouver d'effet toxique sérieux. Un autre a survécu à l'ingestion de 30 à 50 grammes. Dans les deux cas, les étourdissements ont constitué le principal symptôme. Par contre, trois décès ont été signalés dans lesquels le méthocarbamol avait été pris en concomitance avec de l'alcool et d'autres médicaments.

Les signes cliniques associés à un surdosage important d'ibuprofène comprennent des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la léthargie et de la somnolence. D'autres symptômes intéressent le SNC, entre autres les céphalées, les acouphènes, la dépression du SNC, les étourdissements, la somnolence, les convulsions, l'apnée et la stupeur, qui, dans de rares cas, évoluent vers le coma. L'examen peut révéler les signes suivants : hyperthermie ou hypothermie, respiration anormale allant de l'hyperventilation à la dépression respiratoire, hypotension,

tachycardie ou bradycardie sinusales, et activité neuromusculaire et neurologique anormale, avec ataxie, nystagmus et activité épileptique. Peuvent s'ensuivre un dysfonctionnement rénal avec oligurie ou anurie et, plus tard, des signes cliniques d'hémorragie due à l'hypoprothrombinémie et à la thrombocytopénie. L'ingestion d'une quantité massive peut entraîner une acidose métabolique à trou anionique élevé.

Traitement du surdosage

Le surdosage aigu d'ibuprofène n'entraîne généralement pas de morbidité et de mortalité importantes, mais de sérieux effets toxiques ont été observés par suite de l'ingestion de très fortes doses. Seuls de rares cas de décès ont été observés. Le traitement, de soutien en général, doit viser la correction des signes et symptômes cliniques.

Les effets indésirables associés au surdosage d'ibuprofène dépendent généralement de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion ; toutefois, comme ces effets peuvent varier d'une personne à l'autre, chaque cas de surdosage doit être évalué individuellement. En général, jusqu'à concurrence de 200 mg/kg, l'ingestion ne cause pas de symptômes d'intoxication, aussi recommande-t-on, dans ce cas, une observation à domicile. Si des symptômes doivent apparaître, ceux-ci se manifesteront dans les 4 heures de l'empoisonnement. La victime doit dans ce cas être transportée dans un établissement médical.

Si le surdosage dépasse les 200 mg/kg d'ibuprofène, on doit amener la victime dans un établissement médical, afin qu'elle subisse une décontamination des voies gastro-intestinales avec du charbon activé (1 g/kg). Toutefois, s'il s'est écoulé plus d'une heure depuis le surdosage, il est peu probable que le charbon activé adsorbe une quantité importante de médicament. Compte tenu du risque de convulsions chez les enfants victimes de surdosage d'ibuprofène, le vomissement ne doit pas être provoqué lorsqu'une dose de cette ampleur a été ingérée. Comme il peut s'écouler jusqu'à 4 heures avant que les symptômes du surdosage se manifestent, la victime doit être surveillée pendant au moins aussi longtemps.

Si la dose d'ibuprofène ingérée est supérieure à 400 mg/kg, on recommande que la victime soit mise en observation en centre hospitalier. Les premières épreuves de laboratoire devraient explorer les gaz du sang artériel, le bilan électrolytique, l'azote uréique du sang, la créatinine et la fonction hépatique.

Bien que chaque cas doive être évalué individuellement, il peut être utile, chez l'enfant, de connaître la quantité d'ibuprofène ingérée par kilogramme de poids corporel, afin de prédire le risque de toxicité. Par exemple, il y a peu de chances que l'ingestion de 100 mg/kg produise des effets toxiques. Si la dose ingérée se situe entre 100 et 200 mg/kg, la prise en charge de l'enfant comprendra l'induction du vomissement suivie d'une période d'observation minimale d'au moins quatre heures. En cas d'ingestion de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, l'enfant doit subir un lavage gastrique immédiat et doit ensuite être mis en observation pour au moins quatre heures. Les enfants qui ont avalé plus de 400 mg/kg doivent être immédiatement transportés à l'hôpital afin de recevoir un traitement de soutien approprié et d'être observés de près. En raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique, l'induction du vomissement au moyen de sirop d'ipéca n'est pas recommandée dans les cas de surdosage dépassant 400 mg/kg.

Traitement du surdosage de méthocarbamol : S'ils sont effectués entre une demi-heure et une heure après l'ingestion, le lavage gastrique et/ou l'induction du vomissement peuvent réduire l'absorption du méthocarbamol. Les mesures de soutien comprennent le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, la surveillance du débit urinaire et des signes vitaux et, au besoin, l'administration de liquides i.v. On ne possède pas d'expérience sur le recours à la diurèse forcée ou sur l'emploi de la dialyse dans le traitement du surdosage de méthocarbamol. De même, on ignore si l'hémodialyse est utile dans la prise en charge de pareil surdosage.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Posologie et administration

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Administrer 1 ou 2 caplets aux 4 à 6 heures. Ne pas donner plus de 6 caplets par période de 24 heures, sauf sur avis du médecin.

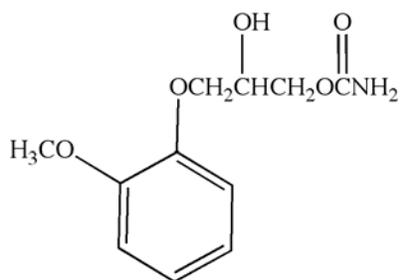
Renseignements pharmaceutiques

Substances médicamenteuses : Méthocarbamol et ibuprofène

Dénomination commune : Méthocarbamol

Dénominations systématiques : 1,2-Propanediol, 3-(2-méthoxyphénoxy)-, 1-carbamate, (±)-
(±)-3-(*o*-Méthoxyphénoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₁H₁₅NO₅

Masse moléculaire : 241,25

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux de couleur blanche.

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

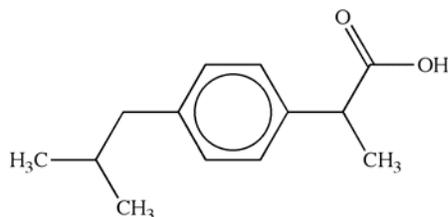
pKa et pH : pH d'environ 6 – 8 (solution aqueuse à 1 %)

Point de fusion : 92 °C – 94 °C

Dénomination commune : Ibuprofène

Dénominations systématiques : Acide (±)-2-(*p*-isobutylphényl)propionique
Acide (±)- α -méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneacétique
Acide (±)-*p*-isobutylhydratropique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₈O₂

Masse moléculaire : 206,28

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs dégageant une odeur caractéristique.

Solubilité : Solubilité aqueuse faible. Soluble à raison de 1 partie d'ibuprofène dans : 1 partie de chloroforme ; 1,5 partie d'alcool ; 1,5 partie d'acétone ou 2 parties d'éther. L'ibuprofène est également soluble dans les solutions alcalines (hydroxydes ou carbonates).

pKa et pH : pH d'environ 4,6 – 6,0 (solution 1:20)

Point de fusion : 75 °C – 77 °C

Composition

En plus du méthocarbamol et de l'ibuprofène, les caplets contiennent les ingrédients suivants : acide stéarique, AD&C bleu n° 2, amidon de maïs, amidon prégélifié, Aquarius BP 19008 cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer (rouge), polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Stabilité et conservation

Conserver Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos à la température ambiante (15 °C – 30 °C) dans un contenant fermé à l'abri de la lumière.

Présentation des formes posologiques

Un comprimé pelliculé bicouche blanc et violet en forme de caplet uni du côté violet et portant la marque « rph » gravée du côté blanc contient 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène.

Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos est offert en flacons de 40 caplets.

Renseignements pour le consommateur

Dépliant de conditionnement

Dépliant de conditionnement
Veuillez conserver ce dépliant pour usage ultérieur

Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos

Caplets d'ibuprofène et de méthocarbamol
Analgésique et relaxant musculaire

Pour un soulagement efficace de la douleur associée aux spasmes musculaires tels que maux de dos, raideurs cervicales, entorses et foulures.

Dose pour les adultes : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures au besoin. Ne pas prendre plus de 6 caplets par période de 24 heures, sauf sur avis du médecin.

Précautions : Converser hors de la portée des enfants. Cet emballage contient assez de médicament pour être gravement nocif à un enfant. Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans ni dépasser la dose recommandée, sauf sur avis contraire du médecin. Ne prenez pas Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos si vous prenez déjà de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou de l'ibuprofène, ou encore si vous êtes allergique à l'AAS, aux salicylates ou aux anti-inflammatoires. Si vous prenez d'autres médicaments, avez un ulcère gastro-duodéal ou souffrez d'hypertension, d'une maladie cardiaque, rénale, hépatique ou de toute autre affection sérieuse, consultez votre médecin avant de prendre Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos. Faites de même si vous êtes enceinte ou allaitez. Cessez de prendre Ibuprofène contre les douleurs musculaires et les maux de dos et consultez immédiatement un médecin si, au cours du traitement, l'un des symptômes suivants se manifeste : douleur abdominale, brûlures d'estomac, nausées et vomissements, ballonnement, diarrhée ou constipation, bourdonnement d'oreilles, nervosité, insomnie, perturbations visuelles quelconques, rétention liquidienne, démangeaisons, éruptions cutanées ou autres effets secondaires ou symptômes inexplicables. En cas de surdosage, appelez un centre antipoison ou un médecin immédiatement, même si vous n'avez aucun symptôme.

Avertissement : Ce médicament peut causer de la somnolence et des étourdissements. Soyez prudent si vous devez conduire un véhicule ou utiliser des machines. Évitez la consommation d'alcool. Si vos symptômes persistent pendant plus de 5 jours, consultez un médecin.

Monographie du produit offerte sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

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

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, AD&C bleu n° 2, amidon de maïs, amidon pré-gélifié, Aquarius BP 19008 cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer (rouge), polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C), à l'abri de la lumière.

Teva Canada Limitée

30, Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Pharmacologie

Méthocarbamol^{8,10,27}

Les études de pharmacocinétique menées chez l'être humain montrent que les taux plasmatiques culminent rapidement, soit en moins de deux heures.

Au cours d'une étude de biodisponibilité comparative, la concentration plasmatique a atteint sa valeur maximale au bout d'environ une heure lorsque la dose, de 500 mg, a été administrée sous forme de méthocarbamol seul, et au bout d'environ 45 minutes lorsqu'elle a été administrée sous forme de méthocarbamol en association avec l'ibuprofène. La C_{\max} a été de 7698 ng/mL dans le cas du méthocarbamol administré seul, comparativement à 8686 ng/mL dans le cas du produit combiné. Les taux plasmatiques de méthocarbamol ont chuté sous les 700 ng/mL après environ 6 heures, que le produit ait été administré seul ou en association avec l'ibuprofène.

Lors d'études avec sacrifice immédiat des animaux sur la concentration de méthocarbamol dans les viscères, il est ressorti que c'est dans le foie et les reins que le méthocarbamol se concentre le plus. Les études pharmacocinétiques chez le chien montrent qu'après l'administration d'une dose unique, il faut environ trois jours pour que le produit soit excrété de l'organisme. Les études menées chez l'animal ont également montré que le méthocarbamol traverse le placenta et la barrière hémato-encéphalique¹⁰.

Il est à prévoir qu'une certaine quantité de méthocarbamol s'accumule aux doses habituelles chez les patients souffrant de cirrhose. En effet, on a observé qu'à $t = 6$ heures chez ces patients, les concentrations plasmatiques de méthocarbamol étaient environ six fois plus élevées que la normale. Aucune modification du métabolisme du méthocarbamol n'a été observée chez six patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, dans un groupe de personnes modérément âgées.

Dans les études menées chez l'animal, la prolongation synergique produite par le méthocarbamol sur le temps de sommeil induit par l'hexobarbital donne à penser que le myorésolutif exerce une action sur les centres supraspinaux du cerveau⁶⁰.

Ibuprofène

Animal

Après l'administration de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C chez le rat, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteints au moment de la première mesure ou avant (20 minutes dans le groupe ayant reçu 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe ayant reçu 150 mg/kg), et dans presque tous les tissus examinés, les concentrations ont culminé en moins de 45 minutes. Respectivement 6 et 17 heures après l'administration des doses de 20 mg/kg et de 150 mg/kg, les concentrations plasmatiques et tissulaires n'étaient plus que très faibles. Entre 16 % et 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène a été excrétée dans l'urine¹².

L'administration d'une dose semblable pendant une période allant jusqu'à 6 mois chez le chien n'a entraîné aucun signe d'accumulation du médicament ou de ses métabolites¹².

Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez l'animal

Comme plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, phénomène dont témoigne la prévention du dépôt de plaquettes dans le pontage aorto-pulmonaire chez le chien²⁵. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire fatale chez des lapins ayant reçu de l'acide arachidonique par voie intraveineuse est peut-être associée, elle aussi, à l'inhibition des plaquettes^{31,32}. Le thromboxane A₂ (TXA₂) et plusieurs prostaglandines sont des facteurs importants de l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclooxygénase diminue la production et la libération de TXA₂, ce qui réduit l'agrégation plaquettaire⁴⁶. Il se peut également que l'ibuprofène réduise la fluidité de la membrane des plaquettes, ce qui diminue l'agrégation⁴⁷, mais on ignore dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse du TXA₂ joue un rôle dans cet effet.

Être humain

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients ayant été traités pendant un mois avec cet agent. Ces métabolites ont été identifiés comme étant l'acide 2,4'-(2-hydroxy-2-méthoxypropyl)phénylpropionique (métabolite A) et l'acide 2,4'-(2-carboxypropyl)phénylpropionique (métabolite B). Chez ces patients, environ 1/3 de la dose a été excrétée sous forme de métabolite B, 1/10 tel quel et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être identifié dans l'urine¹².

Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires normaux

Des études sur l'agrégation plaquettaire ont été effectuées selon la méthode de Sekhar. L'administration de 1800 mg par jour d'ibuprofène pendant 28 jours a causé une importante chute de l'agrégation plaquettaire.

On a également observé que l'ibuprofène exerce une action sur l'agrégation induite par l'ADP et, dans une moindre mesure, sur celle influencée par le collagène. Par contre, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur l'agrégation induite par la recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (réaction induite par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier lors de la recalcification ou sur le temps de Quick du sang entier. Le temps de saignement, mesuré deux heures après l'administration d'ibuprofène, a accusé une importante augmentation dose-dépendante.

Toxicologie

Ibuprofène + Méthocarbamol

Toxicité aiguë chez l'animal

La DL₅₀ orale du produit combiné (méthocarbamol/ibuprofène : 2,5/1 p/p) et des constituants individuels a été déterminée chez le rat et a donné les valeurs suivantes :

Méthocarbamol/ibuprofène (2,5/1) : 2367,7 mg/kg ; Méthocarbamol : 3576,2 mg/kg ;
Ibuprofène : 762,9 mg/kg.

La DL₅₀ du produit combiné se chiffrait à 2367,7 mg/kg. Or comme le produit combiné contenait 676,5 mg d'ibuprofène et 1691,2 mg de méthocarbamol, et que cette quantité d'ibuprofène est proche de la DL₅₀ de l'ibuprofène (762,9 mg/kg), on est porté à croire que la toxicité et la mortalité causées par le produit combiné sont imputables uniquement à l'ibuprofène. Ces résultats indiquent également que le mélange ibuprofène/méthocarbamol (1:2,5 p/p) n'a pas d'incidence sur la toxicité orale aiguë de l'un ou l'autre des constituants chez le rat.

Méthocarbamol

Toxicité subaiguë

L'administration orale de doses de 200, 400, 600 ou 1000 mg/kg/jour n'a produit aucun signe macroscopique de toxicité durant la période d'observation de 30 jours chez le chien. À la dose de 1200 mg/kg/jour, des tremblements passagers ont été observés, de même que de la salivation et une perte du réflexe de redressement. Une ataxie, légèrement plus persistante, a également été observée⁷⁹.

Toxicité chronique

Chez le rat, l'administration orale de méthocarbamol pendant 13 semaines n'a produit d'effets toxiques qu'aux posologies les plus élevées, les doses utilisées ayant été jusqu'à 1600 mg/kg/jour. À cette dose, un affaissement des membres arrière et un dandinement ont été observés durant les 6 à 8 premières semaines de l'étude. L'administration de doses \geq 800 mg/kg/jour a entraîné une diminution significative du poids corporel. Aucune altération histologique n'a été observée⁷⁹.

Ibuprofène

Études de toxicité à doses uniques

Des études de toxicité à doses uniques ont été menées chez la souris⁴, le rat⁴ et le chien¹².

Les valeurs de DL₅₀ de l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont indiquées ci-dessous. Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez la souris et, chez le rat, la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse. Indépendamment de la voie d'administration, des décès sont survenus en l'espace de trois jours, lesquels ont été causés par un ulcère gastrique perforant chez la souris et par une ulcération intestinale chez le rat.

Souris ⁴ :	DL ₅₀ orale	800 mg/kg
	DL ₅₀ intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat :	DL ₅₀ orale	1600 mg/kg
	DL ₅₀ sous-cutnée	1300 mg/kg

L'administration de doses uniques d'ibuprofène de ≥ 125 mg/kg chez le chien a produit les signes suivants, entre autres : vomissements, albuminurie transitoire, perte de sang dans les fèces et érosions de l'antré et du pylore gastriques. Aucun effet néfaste n'a été observé aux doses de 20 ou 50 mg/kg.

Études à doses multiples

La dose sans effet chez le rat a été déterminée par l'administration, pendant 26 semaines, de doses orales de 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène dans une solution d'hydroxyéthylcellulose à 0,4 % à des groupes d'animaux composés de 10 mâles et de 10 femelles. Le groupe témoin était constitué de 20 mâles et de 20 femelles ayant reçu uniquement la solution d'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Les rats ont été pesés trois fois par jour et des prélèvements sanguins ont été effectués lors de la dernière semaine d'administration. Les rats ont été sacrifiés le lendemain de la dernière dose, et leurs organes internes ont été examinés.

Les rats ayant reçu l'ibuprofène pendant 26 semaines se sont développés normalement, sauf dans le cas des mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour, qui ont pris nettement moins de poids que les animaux témoins. Un rat qui recevait 180 mg/kg/jour est décédé des suites de lésions intestinales, décès que l'on croit être lié au traitement. Mâles et femelles du groupe sous 180 mg/kg/jour étaient anémiques ; toutefois, la numération leucocytaire et l'activité de l'ALAT plasmatique n'ont pas été modifiées significativement. Chez les mâles ayant reçu 180 mg/kg/jour, le poids relatif des organes (p/r au poids corporel) était typiquement supérieur à la normale. Pour certains organes, cela s'explique par le fait que le poids des mâles de ce groupe était nettement inférieur à celui des animaux du groupe témoin. Les organes hypertrophiés étaient le foie, les reins et la rate. Les mêmes organes étaient également plus volumineux chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, bien que le poids de celles-ci fût similaire à celui des femelles témoins. À cela s'ajoute que le poids combiné des vésicules séminales et de la prostate était inférieur à la normale et que celui de l'utérus était plus élevé que la normale. Une légère augmentation — la même pour les trois doses — du poids de la thyroïde a été observée chez les mâles ayant reçu 180, 60 ou 20 mg/kg/jour, mais non chez les femelles. Aucune altération histologique significative n'a été observée, si ce n'est la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et chez 3 femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour.

L'expérience décrite ci-dessus a été adaptée, afin de vérifier si les effets de l'ibuprofène étaient réversibles à l'arrêt du traitement¹². Dans ce cas-ci, les rats ont reçu des doses de 180, 60 ou 20 mg/kg/jour pendant 13 semaines plutôt que 26, au bout desquelles la moitié des animaux de chaque groupe ont été sacrifiés, les autres l'ayant été après 3 semaines de sevrage. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus au cours de la phase d'administration du médicament dans cette étude de 13 semaines cadraient avec ceux obtenus antérieurement dans l'étude de 26 semaines. Ainsi les reins, la rate et les testicules des mâles ayant reçu 180 mg/kg/jour étaient-ils plus volumineux, alors que ceux des animaux ayant reçu des doses plus faibles étaient de poids normal. Les femelles des trois groupes posologiques présentaient une hypertrophie rénale d'ampleur dose-dépendante. Une hypertrophie du foie et des ovaires a été observée chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, tandis que dans le groupe à 60 mg/kg/jour, ce sont le foie et les ovaires qui étaient plus volumineux. Aucun des organes hypertrophiés ne présentait d'anomalie histologique. Trois semaines après l'interruption du traitement, le rapport entre le poids des organes et le poids corporel était retourné entièrement, sinon presque, à la normale. À partir de la 4^e semaine, les rats recevant 180 mg/kg/jour ont commencé à être anémiques et, lors de l'examen effectué après l'administration de la dernière dose, on leur a découvert des lésions intestinales. Ces effets n'ont pas été observés chez les animaux ayant reçu des doses plus faibles, ce qui confirme les résultats de la première expérience.

Étant donné que la dose la plus élevée (180 mg/kg/jour) n'était que modérément toxique, des doses de 540 mg/kg/jour ont été administrées à un groupe additionnel de rats¹². Tous ces rats sont morts ou ont été tués *in extremis* après 4 jours de traitement. Tous présentaient une ulcération intestinale avec péritonite, et certains présentaient également une légère dilatation des tubes rénaux.

Les lésions rénales constituent le principal effet toxique de l'ibuprofène chez le rat. L'ibuprofène produit une modification du rapport entre le poids de certains organes (par exemple le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires) et le poids corporel, mais cet effet est réversible et les organes concernés ne présentaient pas d'anomalie histologique. L'hypertrophie du foie et des reins peut être le reflet de la surcharge de travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, mais dans le cas des autres organes, on ignore la signification de cet effet. En doses létales, l'ibuprofène entraîne de légères lésions rénales, en sus des lésions intestinales.

Pouvoir carcinogène

Des rats au nombre de 30 mâles et de 30 femelles ont reçu des doses orales d'ibuprofène de 180 mg/kg/jour pendant une première période de 55 semaines, puis de 60 mg/kg/jour pendant une période additionnelle de 60 semaines. La seule altération pathologique spécifique observée avec un tel traitement a été l'ulcération de l'intestin. Aucun signe d'induction tumorale n'ayant été observé, on en a conclu que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez le rat^{1,4}.

Tératologie chez le lapin

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande ont reçu des doses quotidiennes d'ibuprofène de 0, 7,5, 20 ou 60 mg/kg du 1^{er} au 29^e jour de la grossesse, ce qui n'a pas affecté le poids moyen des fœtus. La taille des portées non plus n'a pas été affectée, du moins aux doses les plus faibles. Bien que des malformations congénitales aient été observées dans les groupes traités comme dans le groupe témoin, leur occurrence n'était pas constante, sauf dans le cas d'une portée de 4 petits

atteints de cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène chez le lapin, même en doses toxiques¹².

Tératologie chez le rat

Des doses d'ibuprofène de 0, 7,5, 20, 60 ou 180 mg/kg/jour ont été administrées du 1^{er} au 20^e jour de la grossesse à des rates albinos blanches tout juste accouplées. Or même en doses ulcérogènes, l'ibuprofène n'a produit ni effets embryotoxiques, ni effets tératogènes¹².

Pénétration dans le fœtus animal

Des lapines et des rates en état de grossesse avancée ont reçu une dose orale unique de 60 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C dans le cas des premières, et de 20 mg/kg dans le cas des secondes. Les lapines ont été sacrifiées trois heures après avoir reçu le médicament, et les rates, 1,5 heure après. Des échantillons de sang maternel et du sang fœtal ont alors été prélevés, dans lesquels des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été décelées, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent d'emblée le placenta, atteignant ainsi la circulation fœtale¹².

Le transfert du méthocarbamol depuis la mère vers le fœtus a été mis en évidence chez plusieurs espèces, mais aucun pouvoir tératogène n'a été observé dans les nombreuses études menées chez diverses espèces animales⁷⁹.

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)-proponic 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, Nguyen 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_{TB} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs 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. Gontarz 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 Appl 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, Kaihlenen 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 concentrations 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 PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
 33. Lampert M, Villarreal J, Lopez V, Garcia R, Lozaro 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. *Biochim 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 Concentrations 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 antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
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 Exper Ther* 1983; 226(1): 1-6.
49. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription 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 liquigels (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, McMahan FG. Renovascular effects of nonprescription 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, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
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. Monographie de produit d'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 a 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 robaxial. *Curr Ther Res* 1978; 23(2): 166-

172.

70. Tisdale SA Jr, Ervin DK: A controlled study of methocarbamol (Robaxin[®]) in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr Ther Res* 1975; 17(6): 525-530.
71. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
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 20th 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. Monographie de produit de Robax Platine, Numéro de contrôle de la présentation: 088606, Date de rédaction: 16 décembre 2003.