

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Caplets d'ibuprofène+méthocarbamol

Comprimés de méthocarbamol et d'ibuprofène

500 mg/200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Relaxant musculaire / Analgésique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
77 Auriga Drive, Unit 4
Ottawa, Ontario
K2E 7Z7

Date de préparation:
le 23 mars 2017

No de contrôle de soumission: 202703

Table of Contents

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	28
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

Caplets d'ibuprofène+méthocarbamol

Comprimés de méthocarbamol et d'ibuprofène

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimé : 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène	Aucun. Pour la liste complète des ingrédients, consulter Formes posologiques, composition et conditionnement

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes et enfants (>12 ans) :

Les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol sont indiqués pour le soulagement efficace de la douleur associée aux spasmes musculaires comme la dorsalgie, les muscles tendus du cou, les tensions et les entorses.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les résultats des études cliniques et l'expérience clinique suggèrent que l'utilisation auprès des personnes âgées est associée à certaines différences au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité. Par conséquent, l'emploi des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol n'est pas recommandé chez cette population de personnes (Voir Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées).

Enfants (< 12 ans) :

Les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol ne sont pas indiqués chez les enfants < 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Sensibilité connue au méthocarbamol ou à l'ibuprofène. Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition ou composant de son contenant. Pour la liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit. On doit tenir compte de la possibilité de réactivité croisée entre les différents AINS, et les patients sensibles aux autres dérivés du carbamate et au méthocarbamol.

- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal, comme une colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.⁵⁶
- On ne doit pas utiliser le médicament d'association chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique importante ou d'hépatopathie évolutive.⁵⁶
- Grave insuffisance rénale ou détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min).⁵⁶ Les personnes dont l'insuffisance rénale est moins importante risquent de voir leur fonction rénale se détériorer lorsqu'on leur prescrit des AINS et doivent donc être suivies de près.
- Patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ou chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels individus. Par ailleurs, les personnes ayant les problèmes médicaux ci-dessus risquent d'avoir une réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables.
- L'emploi avec d'autres AINS n'est pas recommandé, en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergiques et du potentiel d'effets secondaires additifs.
- On ne doit pas administrer d'ibuprofène aux enfants (de 12 ans et plus) souffrant de maladie rénale ni aux enfants qui ont perdu une grande quantité de liquides en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une insuffisance d'apport liquidien.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de lupus érythémateux disséminé, puisqu'une réaction de type anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, surtout si l'ibuprofène a déjà été administré par le passé.
- L'emploi de l'ibuprofène est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Utiliser avec circonspection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres pathologies les prédisposant à la rétention liquidienne. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et équilibre hydroélectrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Faire preuve de prudence chez les patients qui sont susceptibles aux irritations du tractus gastro-intestinal, plus particulièrement chez ceux qui ont des antécédents de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires des voies gastro-intestinales, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants de type coumariniques*).
- La prudence est de mise chez les patients qui sont le plus à risque de toxicité rénale,

comme ceux qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).

- En présence de symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, miction fréquente), d'hématurie et de cystite, on doit immédiatement cesser la prise du médicament. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).>

Généralités

Comme pour d'autres anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'infection.

Le méthocarbamol produirait de faux résultats lors des dosages d'acide-5-hydroxyindolacétique urinaire (5-HIAA) et d'acide vanilmandélique urinaire (AVM).

Carcinogénèse et mutagenèse

Sans objet.

Fonction cardiovasculaire

L'insuffisance cardiaque congestive avec une fonction cardiaque marginale, une hypertension et des palpitations ont été signalées après l'administration d'ibuprofène.⁵⁶

Dépendance/Tolérance

Sans objet.

Oreilles/Nez/Gorge

Les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux ne devraient pas utiliser ce médicament.

Endocrine et métabolisme

Sans objet.

Rétention liquidienne et équilibre hydroélectrolytique :

Rétention liquidienne et œdème ont été observés chez des patients traités par l'ibuprofène. Par conséquent, à l'instar de plusieurs AINS, on doit tenir compte de la possibilité de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou ceux dont la fonction cardiaque est compromise. L'ibuprofène doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états de santé prédisposant à la rétention liquidienne.

Avec le traitement par AINS il y a risque possible d'hyperkaliémie, surtout chez les patients souffrant de maladies comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale; les patients âgés, ou chez les patients recevant, en concomitance, un traitement par des inhibiteurs des récepteurs B-adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de certains diurétiques. On doit procéder à la détermination des électrolytes sériques périodiquement pendant le traitement à long terme, surtout chez les patients à risque.

Système gastro-intestinal

Une grave toxicité gastro-intestinale, comme ulcération peptique, perforation et hémorragie gastro-intestinale, ⁶⁸ parfois grave et fatale dans certains cas, peut survenir en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par les AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles mineurs du tube digestif supérieur, comme la dyspepsie, sont courants, se manifestant généralement tôt après le début du traitement. Les médecins doivent demeurer aux aguets de tout signe d'ulcération et de saignement chez les patients traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, même en l'absence de symptômes antérieurs du tube digestif.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur de tels produits, des ulcères gastro-intestinaux supérieurs symptomatiques, des saignements manifestes ou une perforation sont survenus 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 se poursuit au-delà d'un an et peut possiblement augmenter. L'incidence de ces complications augmente avec l'augmentation de la dose.

On doit administrer l'association méthocarbamol/ibuprofène sous étroite surveillance médicale aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, surtout s'ils présentent des antécédents d'ulcère peptique, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.⁵⁶ Dans ces cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement par rapport aux dangers possibles.

Le médecin doit informer les patients des signes et/ou symptômes de grave toxicité gastro-intestinale et leur dire de communiquer sans tarder avec un médecin s'ils ressentent une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes suggérant une ulcération ou un saignement de l'appareil digestif. Puisque de graves ulcération et saignements du tube digestif peuvent survenir sans symptômes précurseurs, les médecins doivent suivre les patients sous traitement chronique en vérifiant leur taux d'hémoglobine à intervalle régulier et en demeurant vigilant pour déceler tout signe et symptôme d'ulcération et de saignement; ils doivent informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si une ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux surviennent, on doit immédiatement cesser le traitement par les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol et instituer le traitement approprié tout en surveillant étroitement le patient.

À ce jour, aucune des études n'a identifié de groupe de patients qui ne soit pas à risque de développer une ulcération et un saignement. Les antécédents de graves manifestations gastro-intestinales et d'autres facteurs, comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et l'emploi concomitant de stéroïdes et d'anticoagulants oraux ont été associés au risque accru. Jusqu'à maintenant, toutes les études démontrent que tous les AINS peuvent provoquer les effets indésirables du tube digestif. Même si les données existantes n'identifient par clairement les différences entre les divers AINS, il est possible qu'on en fasse état dans le futur.

Voies génito-urinaires

Certains AINS sont reconnus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale,

dysurie, fréquence urinaire), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après l'initiation du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lors de la poursuite du traitement. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit mettre fin immédiatement au traitement par l'association ibuprofène/méthocarbamol pour permettre au système de récupérer. On doit agir de la sorte avant d'effectuer des évaluations urologiques ou d'entamer tout traitement.

Hématologie

Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients pouvant être affectés de façon défavorable par une telle action doivent être sous surveillance lorsqu'on leur administre de l'ibuprofène.

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'administration des AINS sont rares, mais peuvent néanmoins entraîner des conséquences graves.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations à la limite de la normale d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement inchangées, ou s'avérer passagères avec la poursuite du traitement. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes suggérant une dysfonction hépatique, ou chez lequel une anomalie d'une épreuve de la fonction hépatique est survenue, doit être évalué pour déceler le développement d'une réaction hépatique grave pendant le traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, y compris une jaunisse et des cas d'hépatite fatale, ont été signalées avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats anormaux des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et symptômes compatibles suggérant une hépatopathie apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), on doit mettre fin au traitement par ce médicament.

Des épreuves de la fonction hépatique devraient être effectuées périodiquement pendant le traitement à long terme. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, on doit le faire sous étroite surveillance.

L'incidence de lésions hépatiques aiguës parmi les 311 716 patients qui ont reçu une ordonnance d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde.²⁴ D'après ces données, l'emploi à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas être problématique quant à l'apparition d'une quelconque hépatopathie.

Système immunitaire

On a, à l'occasion, avec certains AINS (ibuprofène), observé des symptômes de méningite aseptique (raideur au cou, maux de tête importants, nausée et vomissements, fièvre ou troubles de

la conscience). Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, maladies des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés. Le médecin traitant doit donc être vigilant chez ces patients afin de déceler tout signe pouvant être indicateur de cette complication.

Neurologique

Certains patients peuvent ressentir une somnolence, des étourdissements, des vertiges ou de l'insomnie avec la prise de ce produit. Si les patients ressentent ces effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence s'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance.

Le méthocarbamol peut possiblement provoquer de la somnolence et des étourdissements. Le patient doit être prévenu de ne pas conduire ou opérer de machinerie. Puisque le méthocarbamol peut exercer un effet dépresseur général du SNC; on doit donc conseiller aux patients qui prennent des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol d'être prudents quant aux effets combinés avec de l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC.

Ophthalmologie

Une vision trouble et/ou réduite a été observée avec l'administration d'ibuprofène. Si ces symptômes surviennent, l'administration du médicament devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Les patients recevant ce médicament pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers.

Considérations périopératoires

Sans objet.

Psychiatrique

Certains patients peuvent éprouver de la dépression avec l'emploi de l'ibuprofène.

Fonction rénale

On a fait état de nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies anormales des reins après l'administration à long terme d'anti-inflammatoires aux animaux. Chez les humains, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients présentant un état précurseur de troubles rénaux entraînant une réduction de la circulation sanguine ou du volume sanguin au niveau des reins, alors que les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires peut provoquer une réduction liée à la dose de formation de prostaglandines et ainsi précipiter une décompensation rénale apparente. Les patients les plus à risque de présenter cette réaction sont ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'abandon du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivi d'un retour à l'état qui prévalait avant d'entamer le traitement.

Tout comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut réduire la fonction rénale et provoquer une rétention sodique. Le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont diminués chez les patients atteints de légère

insuffisance rénale ayant pris 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. On a signalé des cas de nécrose papillaire. Un nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale. Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs impliquant 7 624 patients traités par l'ibuprofène, 2 822 traités par l'AA et 2 843 traités par placebo, des réactions indésirables impliquant la fonction rénale ont été signalées par 0,6 % du groupe ibuprofène, 0,3 % du groupe AAS et 0,1 % du groupe placebo.

L'analyse comprenait des données tirées d'études qui employaient des doses supérieures à 1200 mg, utilisées pendant de plus longues périodes que les recommandations pour le médicament en vente libre et par des patients traités pour de graves pathologies.⁸³ L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; par conséquent, on doit faire preuve de grande prudence chez les patients souffrant d'insuffisance de la fonction rénale. Dans de tels cas, on doit considérer l'utilisation de doses moins élevées des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol et suivre les patients de près. Le méthocarbamol peut également affecter la fonction rénale si le traitement dure pendant 5 jours ou plus.

Pendant le traitement à long terme, on doit évaluer la fonction rénale à intervalles réguliers.

Appareil respiratoire

Sans objet.

Sensibilité/Résistance

Les patients qui présentent une sensibilité à un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Fonction sexuelle/Reproduction

Sans objet.

Peau

Sans objet.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne possède aucune donnée adéquate concernant l'emploi de méthocarbamol/ibuprofène chez la femme enceinte. Il est recommandé d'éviter l'emploi pendant les derniers mois de la grossesse.

Des études de reproduction sur les rats et les lapins n'ont mis en évidence aucune anomalie au niveau du développement. Par contre, les études sur la reproduction des animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez les humains. On doit éviter l'emploi d'ibuprofène pendant le troisième trimestre de la grossesse, en raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus. À l'instar d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et un délai de parturition sont survenus chez le rat. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement : Le méthocarbamol a été décelé dans le lait maternel des chiennes. Présument que de petites quantités de méthocarbamol sont également excrétées dans le lait maternel humain, il

est peu probable qu'on aperçoive des effets cliniques indésirables chez le nourrisson. Des nouveau-nés atteints de tétanos ont été traités avec des doses plus élevées de méthocarbamol soit par voie intraveineuse ou orale, sans qu'on observe d'effets médicamenteux nocifs.³³ Une étude a démontré une concentration d'ibuprofène de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion de 400 mg.⁷⁸ Un rapport lait:plasma de 1:126 a été établi, se traduisant par une exposition du nourrisson de 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas dans quelle mesure, le cas échéant, l'ibuprofène traverse la barrière placentaire. Aucun effet indésirable n'a été détecté chez les enfants de 6 mois auxquels on a administré de l'ibuprofène.

Enfants (< 12 ans) : L'association méthocarbamol/ibuprofène n'a pas été étudiée chez les enfants. De plus, l'innocuité et l'efficacité du méthocarbamol (autre que dans la prise en charge du tétanos) chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies; par conséquent, les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol ne doivent pas être administrés aux enfants de ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans ou les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables provoquées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la fréquence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et aux saignements. La plupart des manifestations gastro-intestinales fatales concernent cette population de patients. Les patients plus âgés sont également plus à risque d'ulcération et de saignements de l'œsophage inférieur.⁵⁶

On doit envisager, chez de tels patients, d'entamer le traitement avec une dose plus faible, qui sera ajustée selon l'individu, au besoin et sous étroite surveillance.

La posologie en vente libre de 1200 mg d'ibuprofène par jour pendant jusqu'à 7 jours a été jugée sécuritaire pour les personnes de 65 ans et plus.^{52, 53}

Surveillance et tests de laboratoire

Pour la Surveillance et tests de laboratoire en lien avec l'emploi des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol, voir *Équilibre hydroélectrolytique, Système gastro-intestinal (GI), Hématologie, Hépatique, Fonction rénale et Sous-populations : Personnes âgées.*

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Ibuprofène⁵⁶

Les réactions indésirables suivantes ont été documentées chez des patients traités par des doses ≥ 1200 mg/jour.

À noter : Les réactions figurant ci-après sous la rubrique « Relation causale inconnue » sont celles qui sont survenues dans des circonstances où la relation causale ne pouvait être clairement établie. Toutefois, en ce qui concerne ces signalements, la possibilité que la réaction puisse être attribuable à l'ibuprofène ne peut être exclue.

Gastro-intestinal

Les réactions indésirables le plus souvent observées avec le traitement prescrit d'ibuprofène concernent le système gastro-intestinal.

Incidence de 3 à 9 % : nausée, douleur épigastrique, brûlements d'estomac.

Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausée et vomissements, indigestion, constipation, douleur ou crampes abdominales, plénitude du tube digestif (ballonnements ou flatulence).

Incidence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodénal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, anomalies de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline sériques).

Allergies

Incidence de moins de 1 % : anaphylaxie.

Relation causale inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements.

Incidence de 1 à 3 % : mal de tête, nervosité.

Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie.

Relation causale inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Méningite aseptique et méningo-encéphalite, dans un cas accompagnées d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène par intermittence et qui ne présentaient aucune maladie des tissus conjonctifs.

Dermatologique

Incidence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapuleuse).

Incidence de 1 à 3 % : prurit.

Incidence de moins de 1 % : éruptions vésiculobulleuse, urticaire, érythème polymorphe.

Relation causale inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Cardiovasculaire

Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est marginale, hypertension.

Relation causale inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Organes des sens

Incidence de 1 à 3 % : acouphène.

Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision brouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs). Tout patient présentant des problèmes oculaires pendant le traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique.

Relation causale inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologique

Incidence de 1 à 20 % : leucopénie et réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

Relation causale inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Rénal

Relation causale inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Tout comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut réduire la fonction rénale et provoquer une rétention sodique. Le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont diminués chez les patients atteints de légère insuffisance rénale ayant pris 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. On a signalé des cas de nécrose papillaire. Un nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Hépatique

Incidence de 3 à 9 % : hépatite, jaunisse, anomalies de la fonction rénale (SGOT, concentrations sériques de bilirubine et de phosphatase alcaline).

Endocrinien

Relation causale inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique.

Des retards menstruels de jusqu'à deux semaines et des saignements utérins anormaux sont survenus chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg trois fois par jour

pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolique

Incidence de 1 à 3 % : appétit réduit, œdème, rétention liquidienne.

La rétention liquidienne répond généralement rapidement à l'abandon du traitement.

Le méthocarbamol

peut causer de l'assoupissement,⁵⁸ des étourdissements,⁵⁸ une vision brouillée,⁷⁴ une sensation de tête légère, de la somnolence,⁵⁸ des vertiges,⁵⁸ de l'anorexie, des maux de tête, de la fièvre, des nausées, et des réactions allergiques comme de l'urticaire, du prurit, un rash, des éruptions cutanées, ou une conjonctivite accompagnée de congestion nasale.⁸⁰

L'administration par voie orale de méthocarbamol peut, chez certains patients, faire en sorte de l'urine, une fois éliminée de l'organisme, tourne au brun, noir, bleu ou vert après un certain temps.⁸¹

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol en concomitance avec tout autres AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé. Les interactions documentées ou possibles avec les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol oraux et l'insuline, les antihypertensives, les diurétiques, le méthotrexate, lithium et d'autres médicament se liant aux protéines.

Puisque le méthocarbamol peut exercer un effet dépressur généralisé du SNC, on doit informer les patients qui prennent des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol des effets combinés avec l'alcool et d'autres dépressur du SNC.

Interactions médicament-médicament

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'emploi concomitant avec l'ibuprofène n'est pas conseillé. Il peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'emploi de l'ibuprofène en concomitance avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé en raison de la possibilité d'effets secondaires additifs. Les études chez l'animal ont démontré que l'aspirine donnée avec un AINS, y compris l'ibuprofène, réduit nettement l'activité anti-inflammatoire et abaisse les concentrations sanguines du médicament qui n'est pas de l'aspirine. Les études de biodisponibilité portant sur une dose unique administrée à des volontaires normaux n'ont pas réussi à démontrer un quelconque effet de l'aspirine sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude corrélative n'a été menée.

Antiacides¹¹

Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y a aucune interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsque ce dernier est administré conjointement avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Antihypertenseurs

L'ibuprofène peut interférer avec le contrôle de la tension artérielle chez certains patients sous traitement pour une hypertension légère ou modérée.

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut affecter le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent provoquer une élévation de la tension artérielle chez les patients sous antihypertenseurs. Deux méta-analyses,^{6, 7} ont observé cette relation pour les AINS en tant que classe de médicament et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas significativement affecté la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conformément au manque d'effet observé, une étude par Davies et coll.¹³ a démontré que l'ibuprofène à 1600 mg/jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux inhibiteurs β -adrénergiques. Houston et coll.¹⁴ n'ont démontré aucun effet d'un traitement de trois semaines par l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si ce manque d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de la perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont tous deux d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale.²² En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut théoriquement avoir le potentiel de réduire la fonction rénale. Une étude a révélé une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril ayant reçu 2400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois.¹⁶ Par contre, Minuz⁴³ n'a observé aucun effet sur les propriétés antihypertensives de l'énalapril ou sur la rénine plasmatique ou l'aldostérone après deux jours de traitement par l'ibuprofène à raison de 1200 mg/jour.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est clairement pas bien définie. On devrait analyser les bienfaits d'une médication concomitante et les comparer aux risques potentiels avant de prescrire une telle association. Si l'ibuprofène est recommandé pour un emploi à long terme, alors, une surveillance à intervalle régulier de la tension artérielle pourrait s'avérer utile. La surveillance de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène n'est recommandé que pour un emploi à court terme en tant qu'analgésique.

Anticoagulants coumariniques^{40, 15}

De nombreuses études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme l'ulcération et les saignements. Puisque les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, le traitement concomitant par l'ibuprofène et la warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la posologie d'anticoagulant n'est nécessaire⁵⁶. Plusieurs études contrôlées à court terme n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène affecte significativement le temps de prothrombine ou divers autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des individus sous traitement par des anticoagulants coumariniques.

Toutefois, le médecin doit demeurer prudent lorsqu'il administre de l'ibuprofène à des patients sous anticoagulants.

Digoxine³⁰

Selon les observations, l'ibuprofène augmente les concentrations sériques de digoxine. Il peut être nécessaire d'effectuer un suivi plus étroit et d'ajuster plus souvent la dose des glucosides digitaliques pendant et après un traitement concomitant par l'ibuprofène.

Diurétiques

En raison des propriétés de rétention liquidienne de l'ibuprofène, de fortes doses peuvent réduire les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques. Il pourrait être nécessaire d'augmenter la posologie du diurétique. Les insuffisants rénaux qui prennent des diurétiques d'épargne potassique ne devraient pas prendre de l'ibuprofène.

Des études cliniques, ainsi que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant le traitement concomitant avec l'ibuprofène, le patient devrait être surveillé de près afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale et d'assurer l'efficacité diurétique.

Antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine

Dans le cadre d'études auprès de volontaires humains, la coadministration de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

Hypoglycémiants

L'ibuprofène pourrait accroître les effets hypoglycémiants des antidiabétiques oraux et de l'insuline.⁵⁶

Lithium⁵⁷

On doit surveiller étroitement les taux plasmatiques de lithium chez les patients qui sont traités par l'ibuprofène et le lithium en concomitance. Il a été démontré que l'ibuprofène réduit la clairance rénale du lithium et augmente les taux plasmatiques de lithium.

Méthotrexate⁴⁸

On a rapporté que l'ibuprofène, ainsi que d'autres AINS, réduit la sécrétion des tubules rénaux du méthotrexate *in vitro*. Ceci peut accroître la toxicité du méthotrexate. On doit faire preuve de circonspection lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec le méthotrexate.

Autres médicaments

Malgré l'importante liaison de l'ibuprofène aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines surviennent rarement. Toutefois, on doit faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont aussi une grande affinité pour les sites de liaison protéinique, sont utilisés en concomitance. Certaines observations semblent suggérer un potentiel d'interaction entre l'ibuprofène et le furosémide, le pindolol, la digoxine, et la phénytoïne.

Toutefois, les mécanismes et l'importance clinique de ces observations demeurent, pour le moment, inconnus. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé conjointement avec le probénécide, la thyroxine, les stéroïdes, les antibiotiques ou les benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

Aucune interaction n'a été établie avec les herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Consultez votre médecin si vos symptômes persistent pendant plus de 5 jours.

Les points à considérer pour l'établissement d'un schéma posologique sécuritaire des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol pour les patients individuels s'appliquent aux :

- patients âgés, de plus de 65 ans, qui sont frêles ou affaiblis dans quels cas on doit envisager d'initier le traitement avec une dose initiale plus faible que celle qui est normalement recommandée (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées*).

Posologie recommandée et ajustement de la dose

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 à 2 caplets toutes les 4 à 6 heures. On ne doit pas prendre plus de 6 caplets dans une période de 24 heures, sauf sur indication d'un médecin.

Dose oubliée

Vous devez prendre la dose oubliée dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Administration

Voir *Posologie recommandée et ajustement de la dose*.

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

On n'a signalé aucun cas de toxicité ou de décès lié à une surdose par le méthocarbamol. Un adulte a survécu à l'ingestion délibérée de 22 à 30 g de méthocarbamol sans qu'une toxicité sérieuse ne soit observée. Un autre a survécu à la prise de 30 à 50 g. Le principal symptôme était

la somnolence dans les deux cas. Cependant, 3 décès ont été rapportés lorsque le méthocarbamol était associé à l'alcool et à d'autres médicaments.

Les observations cliniques associées à une surdose importante d'ibuprofène incluent : douleur abdominale, nausée, vomissements, léthargie et somnolence. D'autres symptômes du SNC incluent : mal de tête, acouphène, dépression du SNC, étourdissement, assoupissement, crises convulsives, apnée et stupeur, progressant, en de rares occasions, vers le coma. L'examen peut révéler une hyper- ou hypothermie, une respiration anormale, variant de l'hyperventilation à la détresse respiratoire, une hypotension, une tachycardie ou une bradycardie sinusale et une activité neurologique et neuromusculaire anormale accompagnée d'ataxie, de nystagmus et d'activité convulsive. Par la suite, une dysfonction rénale avec oligurie ou anurie peut se manifester et des données cliniques de saignements attribuables à une hypoprothrombinémie et une thrombocytopénie peuvent survenir par la suite. On peut également observer une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique après une ingestion de grande importance.

Traitement de la surdose

La surdose aiguë d'ibuprofène ne provoque généralement pas de morbidité importante ou de mortalité, bien que des cas de toxicité grave aient été signalés à la suite de surdoses très importantes. Les décès ont été rares. Le traitement vise à alléger les signes et symptômes cliniques; on a généralement recours à un traitement de soutien.

Les effets indésirables des suites d'une surdose d'ibuprofène dépendent habituellement de la quantité de médicament ingéré et du temps écoulé; toutefois, puisque la réponse de chacun au médicament peut varier, chaque cas de surdose doit être évalué individuellement. En général, l'ingestion de 200 mg/kg ou moins ne provoquera pas de symptômes de toxicité, et on recommande une observation à domicile. Si des symptômes doivent se présenter, ils se manifesteront dans les 4 heures de l'empoisonnement, et le patient devrait être transporté dans un centre médical.

Pour les surdoses >200 mg/kg (ibuprofène), on doit référer le patient vers un centre médical et une décontamination gastro-intestinale par l'administration de charbon activé (1 g/kg) doit être instituée. Il faut toutefois tenir compte que peu de médicament risque d'être capturé si le temps depuis l'ingestion dépasse une heure. Puisque les crises convulsives peuvent se présenter chez les enfants qui ont pris une surdose d'ibuprofène, on ne doit pas induire les vomissements à ce degré de surdose. Les symptômes se manifestent habituellement dans les 4 heures suivant l'ingestion; il importe donc de garder le patient sous observation pendant au moins cette période de temps.

En cas de surdoses dépassant 400 mg/kg (ibuprofène), il est indiqué de garder la patient sous observation à l'hôpital. Les épreuves de laboratoire initiales devraient inclure une gazométrie sanguine, l'évaluation des taux d'électrolytes, d'azote uréique sanguin et de créatinine et des tests de la fonction hépatique.

Chez les patients pédiatriques, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel de l'enfant peut être utile pour prédire les effets potentiels de toxicité, mais chaque cas doit être évalué. Il est peu probable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg produise une quelconque toxicité. Les patients pédiatriques ingérant de 100 à 200 mg/kg peuvent être pris en

charge par vomissements provoqués et une période d'observation minimale d'au moins quatre heures. Les enfants ingérant de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène devraient subir un lavage gastrique immédiat et demeurer sous observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ingérant plus de 400 mg/kg exigent une recommandation médicale immédiate, une observation étroite et un traitement de soutien. Il n'est pas recommandé de provoquer les vomissements par l'administration de sirop d'ipéca dans les cas de surdose de plus de 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

Traitement d'une surdose de méthocarbamol : Jusqu'à ½ à 1 heure après l'ingestion, un lavage gastrique et/ou les vomissements peuvent réduire l'absorption. Les mesures de soutien comprennent le maintien des voies aériennes, le suivi du débit urinaire et des signes vitaux et un apport liquidien par voie intraveineuse, au besoin. Il n'y a aucune expérience avec la diurèse forcée ou la dialyse dans la surdose de méthocarbamol. Pareillement, l'utilité de l'hémodialyse dans la prise en charge d'une surdose de méthocarbamol est inconnue.

En cas de surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison régional local.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Une étude de biodisponibilité a démontré que lorsque le méthocarbamol et l'ibuprofène sont pris en association orale, ils sont bioéquivalents au méthocarbamol et à l'ibuprofène pris individuellement. Cette observation indique que l'absorption et la biodisponibilité de ces médicaments sont indépendantes 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 doté de propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Mode d'action

Méthocarbamol :

Le méthocarbamol est efficace pour réduire les spasmes et la douleur musculaires de troubles musculosquelettiques secondaires aux traumatismes et à l'inflammation.^{17,70} Chaque médicament de l'association méthocarbamol et aspirine ont contribué aux effets thérapeutiques contre les troubles musculosquelettiques douloureux aigus, soit les spasmes, la douleur et la sensibilité.^{69,18} Le mécanisme précis de cette action n'est pas connu. On croit que le méthocarbamol agit sur le système nerveux central, possiblement en abaissant les réflexes polysynaptiques.

Ibuprofène :

L'ibuprofène, à l'instar de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), est un médicament analgésique, antipyrétique, et anti-inflammatoire.^{42, 45, 19} Il existe des données probantes permettant de corroborer l'idée que le principal mode d'action de l'ibuprofène (tout comme les autres AINS) consiste à réduire la biosynthèse des prostaglandines.^{34, 2, 41}

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras naturels largement distribués dans les tissus. On suppose qu'elles constituent le dénominateur commun dans la production de la douleur, la fièvre et l'inflammation. On croit que les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation tels que l'histamine, la 5-hydroxytryptamine, et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape de la biosynthèse des prostaglandines est la synthase prostaglandine-endoperoxyde, ou cyclo-oxygénase. Il existe des preuves significatives démontrant que le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.⁸² On a observé d'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation de la membrane des lysosomes et de la membrane plasmique, mais la pertinence possible de ces effets en lien avec les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène demeure incertaine.

Pharmacocinétique

Méthocarbamol

Absorption : Le méthocarbamol administré par voie orale est bien absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Les études sur les animaux indiquent que l'absorption survient dans l'intestin grêle.¹⁰

Distribution : Dans une étude de biodisponibilité comparative, la concentration plasmatique maximale après administration orale était atteinte en environ 45 minutes lorsque le méthocarbamol était administré en association avec l'ibuprofène. La demi-vie du méthocarbamol administré seul était de $1,25 \pm 0,27$ heures et $1,30 \pm 0,29$ heures lorsqu'administré en association. Dans une étude sur la proportionnalité de la dose impliquant des doses de 500 mg, 1500 mg et 3000 mg, il a été démontré que la cinétique du méthocarbamol n'est pas linéaire. Toutefois, les taux d'élimination suggèrent qu'aucune accumulation n'est prévue lors de l'administration chronique à toutes les 6 heures.²⁰

Métabolisme : On a démontré que, chez l'humain, le méthocarbamol est métabolisé par désalkylation, hydroxylation et conjugaison avec l'acide glucuronique et le sulfate, vraisemblablement dans le foie. Les deux métabolites identifiés sont :

3-(2-hydroxyphenoxy),1,2-propanediol-1-carbamate
3-(4-hydroxy-2-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate.

Excrétion : Les études chez des humains recevant du méthocarbamol radiomarqué (¹⁴C) ont indiqué que 97-99 % de la radioactivité administrée était recouvré dans l'urine sur 3 jours.⁸ D'infimes quantités de méthocarbamol inchangé ont également été recouvrées dans les fèces.⁸

Ibuprofène

Absorption : L'ibuprofène est rapidement et presque complètement absorbé. Chez les adultes, les concentrations sériques maximales surviennent en 1 à 2 heures.^{4, 29} Dans une étude de biodisponibilité comparative, la concentration plasmatique maximale après administration orale était atteinte en approximativement 1,6 heures pour l'ibuprofène seul et en environ 1,3 heures

lorsque l'ibuprofène était administré en association avec le méthocarbamol. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène administré seul était de $2,11 \pm 0,43$ heures, et de $2,08 \pm 0,37$ heures lorsqu'administré en association. La prise d'aliments réduit la vitesse mais non le degré d'absorption.⁴

Distribution : Après administration orale, le volume de distribution chez les adultes est de 0,1-0,2 L/kg³

Aux concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène se lie fortement au plasma entier humain et au site II de l'albumine purifiée.⁷⁷ Aucune accumulation appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites n'a été observée après l'administration de doses répétées.⁴

Chez les humains, des concentrations du médicament ont été retrouvées dans le liquide synovial des tissus enflammés environ 5 à 12 heures après administration orale.^{35,37}

Métabolisme : Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme étant le plus important catalyseur pour la formation de tous les métabolites oxydatifs des énantiomères S(+) et R(-) de l'ibuprofène.⁹

Excrétion : Environ 80 % de la dose sont récupérés dans les urines, principalement sous forme de métabolites de type carboxyliques et hydroxyliques.³ L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez le rat.³⁹

Rien n'indique de différence sur le plan du métabolisme ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une évaluation comparant la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets âgés (65 à 78 ans) à celle de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence significative des profils cinétiques de l'ibuprofène dans ces deux groupes d'âge.²⁸ Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre ces deux populations quant au profil d'excrétion du médicament et de ses principaux métabolites.²⁸

Populations et états particuliers

Allaitement et transfert placentaire :

La liaison protéinique élevée et le pH plus bas du lait maternel par rapport au plasma ont tendance à inhiber le transfert de l'ibuprofène vers le lait maternel.⁷⁸

Après ingestion de 5 doses d'un comprimé d'ibuprofène de 400 mg toutes les 6 heures, l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel était sous le seuil de détection (soit, 1 µg/mL).⁵ Toutefois, une étude ultérieure utilisant des analyses plus sensibles a démontré que l'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel à une concentration de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène. Un rapport lait:plasma de 1:126 a été établi et selon les calculs, l'exposition du nourrisson se situait aux alentours de 0,0008 % de la dose maternelle.⁷⁸ On ignore si l'ibuprofène traverse la barrière placentaire. Les études sur les animaux ont démontré que le méthocarbamol traverse la barrière placentaire.¹⁰

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

On doit entreposer les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol dans des contenants hermétiquement fermés, à température ambiante (15 °C -30 °C), à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé bicouche pelliculé blanc et mauve en forme de caplet et portant la gravure 'rph' sur la face blanche et aucune inscription sur la face mauve, contient 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène.

Les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol sont offerts en plaquettes de 18 et en flacons de 40 caplets.

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

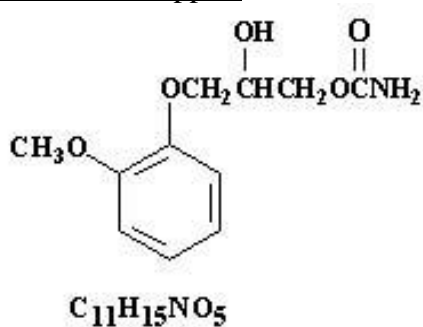
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun/proprie : Méthocarbamol
Nom chimique : 1,2-Propanediol,3-(2-methoxyphenoxy)-,1-carbamate,(±)
Autre nom : (±)-3-(0-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol 1-carbamate

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{11}H_{15}NO_5$

Poids moléculaire : 241,25

Aspect physique : Poudre ou cristaux blancs.

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

Valeurs du pKa et du pH : pH d'environ 6 à 8 dans une solution aqueuse à 1 %.

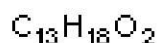
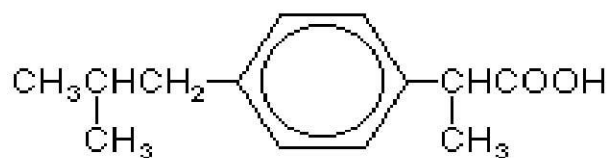
Point de fusion : 92 °C – 94 °C

Nom commun/proprie : Ibuprofène

Nom chimique : acide propionique (±)-2-(p-isobutyl phenyl)

Autres noms : (1) benzène acétique α-méthyle-4-(2-méthylpropyl),
(2) (±)-acide p-isobutylhydratropique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₈O₂

Poids moléculaire : 206,28

Aspect physique : Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dotés d'une odeur caractéristique.

Solubilité : Faible solubilité dans l'eau : soluble dans un mélange d'eau et d'alcool à 1 pour 1,5, d'eau et de chloroforme à 1 pour 1, d'eau et d'éther à 1 pour 2, et d'eau et d'acétone à 1 pour 1,5. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.

Valeurs de pKa et de pH : pH 4,6 – 6,0, dans une solution de 1 pour 20.

Point de fusion : 75 °C – 77 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de bioéquivalence

Une étude de base ouverte, équilibrée, croisée avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée auprès de 24 hommes adultes, en santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol (méthocarbamol/ibuprofène) à 500 mg/200 mg de Marcan Pharmaceuticals Inc., et les caplets Robax Platinum® (contenant du méthocarbamol et de l'ibuprofène) 500 mg/200 mg de Wyeth Soins de santé Inc., Canada. Les résultats pour l'ibuprofène et le méthocarbamol sont résumés dans les tableaux suivants.

Résumé des données de biodisponibilité comparative IBUPROFÈNE (1 x 500/200 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques % [#]	Intervalle de confiance à 90 % [#]
ASC _T (ng.h/mL)	44746,77 48119,89 (45,34)	43713,59 46591,88 (41,77)	102,81	97,77 – 108,11
ASC _∞ (ng.h/mL)	46854,65 50153,04 (43,68)	45976,50 48758,77 (40,27)	102,37	97,43 – 107,55
C _{max} (ng/mL)	13219,33 14088,77 (35,90)	14044,57 14651,09 (31,95)	95,12	87,21 – 103,76
T _{max} [§] (h)	1,96 (43,03)	1,59 (54,89)		
T _{1/2} [§] (h)	1,79 (21,84)	1,88 (27,20)		

* Caplets d'ibuprofène+méthocarbamol (méthocarbamol/ibuprofène) à 500 mg/200 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada)

[†] Caplets Robax Platinum® (méthocarbamol/ibuprofène) à 500 mg/200 mg (Wyeth Soins de santé Inc, achetés Canada)

[§] Exprimée uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

[#] D'après les moyennes estimées calculées selon la méthode des moindres

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

**À partir de données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)**

Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques % #	Intervalle de confiance à 90 % #
ASC _T (ng.h/mL)	23822,49 24816,65 (27,24)	23805,21 24959,89 (29,29)	99,33	91,94-107,31
ASC _∞ (ng.h/mL)	24565,45 25545,19 (26,72)	24433,32 25574,42 (28,84)	99,77	92,58- 107,52
C _{max} (ng/mL)	10296,23 10839,23 (33,17)	9100,48 9557,56 (32,06)	113,03	98,03 -130,31
T _{max} [§] (h)	0,89 (53,82)	0,89 (53,30)		
T _{1/2} [§] (h)	1,49 (22,06)	1,63 (21,22)		

* Caplets d'ibuprofène+méthocarbamol (méthocarbamol/ibuprofène) à 500 mg/200 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada)

† Caplets Robax Platinum® (méthocarbamol/ibuprofène) à 500 mg/200 mg (Wyeth Soins de santé Inc, achetés Canada)

§ Exprimée uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

D'après les moyennes estimées calculées selon la méthode des moindres

Littérature publiée

Le méthocarbamol a été étudié dans les modèles de relaxation musculaire, y compris le traitement contre le tétanos,⁷³ les spasmes musculaires,⁷⁵ les douleurs musculaires,^{17, 26, 55, 70} et en association avec des analgésiques,^{23, 38, 69} et les résultats se sont avérés positifs. Chez les patients ayant subi une intervention gynécologique, le méthocarbamol a réduit l'emploi des narcotiques et autres sédatifs pour soulager la douleur et l'inconfort.²⁶

Une étude randomisée, menée à double insu, a démontré que 400 mg d'ibuprofène à toutes les 4 heures pour un total de 3 doses a soulagé les muscles endoloris à la suite d'exercices significativement mieux que 1000 mg d'acétaminophène et que le placebo.²¹

Une étude randomisée, menée à double insu, a démontré que 400 mg d'ibuprofène a soulagé les maux de tête significativement mieux que 1000 mg d'acétaminophène et que le placebo.⁴⁹ Une autre étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo a montré que 400 mg d'ibuprofène a commencé à exercer un important effet analgésique sur le mal de tête dans les 30 minutes suivant l'administration.⁵⁰ Une étude récente a confirmé que l'ibuprofène à raison de 400 mg a offert un début de soulagement beaucoup plus rapidement tel que mesuré par le premier soulagement perceptible, le soulagement véritable, le pourcentage de personnes atteignant un soulagement complet, et une efficacité analgésique globalement supérieure par comparaison à 1000 mg d'acétaminophène pour le soulagement de céphalées tensionnelles épisodiques.⁵¹

L'ibuprofène a fait l'objet d'études sur d'autres modèles de douleur, comme la douleur dentaire,⁷¹ les maux de tête secondaires aux contractions musculaires,⁷⁶ la lésion des tissus mous,^{72, 44} la post-chirurgie,^{66, 67} la dysménorrhée,^{59, 61, 62, 63, 64, 65} et la migraine,⁵⁴ avec des résultats semblables, soit le soulagement rapide de la douleur.

Étude de biodisponibilité comparative

Dans une étude de biodisponibilité comparative auprès de sujets humains, les paramètres pharmacologiques ont été déterminés après l'administration d'une dose unique du médicament d'association (500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène), et les médicaments seuls, soit 500 mg de méthocarbamol ou 200 mg d'ibuprofène :

Paramètre	Médicament d'association administré par voie orale	Médicament seul administré par voie orale
t _{max} moyen du méthocarbamol	0,72 ± 0,35 heures	1,01 ± 0,52 heures
t _{max} moyen de l'ibuprofène	1,36 ± 1,04 heures	1,65 ± 0,96 heures
t _½ moyen du méthocarbamol	1,30 ± 0,29 heures	1,25 ± 0,27 heures
t _½ moyen de l'ibuprofène	2,08 ± 0,37 heures	2,11 ± 0,43 heures
C _{max} moyenne du méthocarbamol	8686,37 ± 2635,47 ng/ml	7698,73 ± 2657,59 ng/ml
C _{max} moyenne de l'ibuprofène	20376,2 ± 5592,44 ng/ml	18435,6 ± 4582,87 ng/ml
k _{el} /h du méthocarbamol	0,556 ± 0,116	0,579 ± 0,116
k _{el} /h de l'ibuprofène	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 lorsqu'administrés sous forme de médicament d'association sont bioéquivalents au méthocarbamol à 500 mg et à l'ibuprofène à 200 mg administrés séparément.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Méthocarbamol^{8, 10, 27}

Les études sur la pharmacocinétique humaine montrent une atteinte rapide des concentrations sanguines en moins de deux heures.

Dans une étude de biodisponibilité comparative, la dose de 500 mg administrée individuellement a présenté des concentrations plasmatiques maximales après 1 heure et après environ 45 minutes lorsqu'elle est administrée en association avec l'ibuprofène. La C_{max} était de 7698 ng/mL pour le méthocarbamol lorsqu'administré seul, par rapport à 8686 ng/mL lorsqu'il est administré en association. En l'espace d'environ 6 heures, la quantité de méthocarbamol dans le plasma a chuté en-deçà de 700 ng/mL tant pour l'administration individuelle que pour l'association.

Les études aiguës sur les animaux sur les taux de méthocarbamol dans les viscères ont démontré que les concentrations les plus élevées se trouvent dans le foie et les reins. Les études pharmacocinétiques chez les chiens montrent qu'une dose unique est éliminée de l'organisme en trois jours environ. Les études chez les animaux ont également démontré que le méthocarbamol traverse les barrières placentaire et hématoencéphalique.¹⁰

On peut s'attendre à une certaine accumulation de méthocarbamol aux posologies habituelles parmi les patients atteints d'une cirrhose du foie. Après six heures, les taux plasmatiques de méthocarbamol chez les cirrhotiques étaient environ six fois plus élevés que la normale. Aucune altération du métabolisme du méthocarbamol n'a été découverte chez six patients souffrant d'insuffisance rénale chronique ni chez un groupe de personnes plus jeunes par rapport à des personnes âgées.

Dans les études sur les animaux, la prolongation synergique par le méthocarbamol de la durée du sommeil induit par l'hexobarbital suggérait une action sur les centres sus-épineux du cerveau.⁶⁰

Ibuprofène

Pharmacologie animale

Après des doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au C^{14} à des rats, la concentration plasmatique maximale est survenue au moment ou peu de temps après le premier examen (20 minutes pour le groupe à 20 mg/kg et 45 minutes pour le groupe à 150 mg/kg) et les concentrations maximales sont survenues dans les 45 minutes suivant l'administration dans tous les tissus examinés. La concentration dans le plasma et les tissus a chuté à de très faibles niveaux six heures après la dose à 20 mg/kg et 17 heures après la dose à 150 mg/kg. Seize à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène étaient excrétés dans l'urine.¹²

Une dose semblable a été administrée à des chiens pour des périodes de jusqu'à six mois sans qu'il y ait évidence d'accumulation du médicament ou de ses métabolites.¹²

Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les animaux

À l'instar de plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré par la prévention de la disposition plaquettaire dans les pontages aorto-pulmonaires par greffe chez le chien.²⁵ L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire fatale chez les lapins auxquels on a injecté de l'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition plaquettaire.^{31, 32} Plusieurs prostaglandines et la thromboxane A₂ (TXA₂) sont d'importants facteurs de l'agrégation plaquettaire normale. L'inhibition de la cyclo-oxygénase réduit la production et la libération de TXA₂, réduisant ainsi l'agrégation plaquettaire.⁴⁶ L'ibuprofène peut également réduire la fluidité de la membrane plaquettaire, ce qui réduit l'agrégation,⁴⁷ mais on ignore à quel degré l'inhibition de la synthèse de la TXA₂ est impliquée dans cet effet.

Pharmacologie humaine

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine des patients traités pendant un mois avec le médicament. Les métabolites ont été identifiés : acide phénylpropionique 2-4', (2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et acide phénylpropionique 2-4' (2-carboxpropyl) (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrété dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, 1/10 sous forme d'ibuprofène inchangé et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose ne pouvait être identifié dans l'urine.¹²

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

Des études sur l'agrégation plaquettaire ont été menées en utilisant la méthode Sekhar. L'agrégation plaquettaire chutait de façon significative lorsqu'une posologie de 1 800 mg par jour d'ibuprofène était administrée pendant 28 jours.

L'ibuprofène s'est avéré également influencer l'agrégation induite par l'ADP dans une moindre mesure que celle influencée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a pas influencé l'agrégation plaquettaire induite par la recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine). De la même façon, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation du sang total lors de la recalcification ou le temps de prothrombine. Lorsque le temps de saignement a été mesuré deux heures après l'administration de l'ibuprofène, on a observé une augmentation significative, liée à la dose de celui-ci.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez l'animal

La DL₅₀ chez le rat a été déterminée avec les médicaments d'association par voie orale (méthocarbamol 2,5 et ibuprofène 1 p/p) et avec le méthocarbamol et l'ibuprofène administrés individuellement selon les doses suivantes :

DL₅₀ (mg/kg)

Méthocarbamol / ibuprofène	(2,5/1)	2367,7
Méthocarbamol		3576,2
Ibuprofène		762,9

La DL₅₀ du médicament d'association était de 2367,7 mg/kg. Il renfermait 676,5 mg d'ibuprofène et 1691,2 mg de méthocarbamol. Le composant ibuprofène de l'association atteignait presque la DL₅₀ de 762,9 mg/kg de l'ibuprofène, suggérant que l'ibuprofène était le seul responsable de la toxicité/mortalité chez les animaux qui ont reçu cette préparation. Les résultats indiquent également que la préparation d'ibuprofène et de méthocarbamol (1:2,5 p/p) n'affecte pas la toxicité aiguë orale de l'un ou l'autre des composants chez le rat.

Méthocarbamol

Toxicité subaiguë

L'administration par voie orale de posologies de 200, 400, 600 et 1000 mg/kg/jour à des chiens n'a produit aucun signe macroscopique de toxicité tout au long de la période d'observation de 30 jours. À 1200 mg/kg/jour, on a observé tremblements transitoires, perte du réflexe de redressement et salivation. L'ataxie, qui était un peu plus persistante, a également été observée.⁷⁹

Toxicité chronique

L'administration par voie orale de posologies pouvant atteindre 1 600 mg/kg/jour à des rats pendant 13 semaines n'a produit des effets toxiques qu'aux doses les plus élevées. À 1600 mg/kg/jour, il y avait affaiblissement des pattes de derrière et une démarche dandinante pendant les 6 à 8 premières semaines de l'étude. Les doses égales ou supérieures à 800 mg/kg/jour ont provoqué d'importantes diminutions du poids corporel. Il n'y a eu aucun changement histologique.⁷⁹

Ibuprofène

Études de toxicité à dose unique

Des études de toxicité à dose unique ont été menées sur des souris,⁴ des rats,⁴ et des chiens.¹²

Les valeurs des DL₅₀ pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg du poids corporel sont les suivantes :

Souris : ⁴	Orale	800 mg/kg
	Intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat :	Orale	1 600 mg/kg
	Sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'intoxication étaient la prostration chez les souris, et la sédation, la prostration, et la perte du réflexe de redressement et respiration laborieuse chez les rats. La mort est survenue en 3 jours en raison d'ulcères gastriques perforés chez les souris et d'ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration.

Lors de l'administration de doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus à des chiens, des effets ont été observés, notamment vomissements, albuminurie transitoire, perte de sang fécal et érosions dans l'antra gastrique et le pylore; on n'a observé aucun effet néfaste avec les doses de 20 ou de 50 mg/kg.

Études à doses multiples

La dose sans effet a été déterminée à l'aide de groupes de rats, soit 10 mâles et 10 femelles, auxquels on a administré par voie orale pendant 26 semaines 180, 60, 20 ou 7,5 mg/kg d'ibuprofène dans 0,4 % d'hydroxyéthylcellulose. Le groupe témoin consistait de 20 mâles et 20 femelles qui recevaient 0,4 % d'hydroxyéthylcellulose. On pesait les rats trois fois par jour et des prises de sang ont été effectuées pendant la dernière semaine d'administration. Les rats ont été sacrifiés le jour suivant la dernière dose et leurs organes internes ont été examinés.

Les rats recevant de l'ibuprofène pendant 26 semaines grandissaient normalement, sauf pour les mâles à 180 mg/kg/jour, qui prenaient significativement moins de poids que les témoins. Un des rats mâles recevant 180 mg/kg/jour est mort de lésions intestinales et la mort était présumée attribuable au traitement. Les mâles et les femelles recevant 180 mg/kg/jour étaient tous anémiques; la numération leucocytaire et les activités de la transaminase glutamique-pyruvique n'ont pas été altérées de façon significative. Le rapport poids de l'organe/poids corporel des mâles recevant 180 mg/kg/jour était typiquement plus élevé que la normale. Pour certains organes, c'était parce que les mâles pesaient moins que les témoins. Les organes hypertrophiés étaient le foie, le rein et la rate. Les mêmes organes étaient également hypertrophiés chez les femelles qui recevaient 180 mg/kg/jour; par contre, le poids corporel de ces femelles était semblable à celui des témoins. De plus, le poids combiné de la vésicule séminale et de la prostate était sous la normale et le poids utérin était plus élevé. La glande thyroïde des mâles recevant 180, 60, 20 mg/kg/jour présentait une légère augmentation de poids, la même pour les trois doses, cependant aucune augmentation de la sorte n'a été observée chez les femelles. On n'a observé aucun changement histologique d'importance dans les tissus des rats, sauf pour la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles recevant 180 mg/kg/jour.

L'expérience précitée a été adaptée pour déterminer si les effets du traitement par l'ibuprofène chez les rats étaient réversibles lors de l'arrêt du traitement.¹² Dans ce cas, les rats ont reçu 180, 60, ou 20 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 13 semaines plutôt que 26 semaines. Après 13 semaines, la moitié des animaux dans chacun des groupes a été sacrifié et les rats restants ont été entretenus, sans médicament, pendant trois semaines, après quoi ils ont été sacrifiés. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8, et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus pendant la période d'administration de cette expérience de 13 semaines reflétaient les résultats obtenus précédemment, alors que les rats étaient médicamentés pendant 26 semaines. Les mâles recevant 180 mg/kg/jour avaient les reins, la rate et les testicules hypertrophiés; tandis que le poids des organes de ceux qui recevaient les doses moins élevées était normal. Les femelles à toutes les doses présentaient des reins hypertrophiés, dont le degré d'hypertrophie était proportionnel à la dose. Une hypertrophie du foie et des ovaires a été observée chez les femelles recevant 180 mg/kg/jour, et de la rate et des ovaires chez celles qui recevaient 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés n'était histologiquement anormal. Trois semaines après le retrait du traitement, les rapports poids de l'organe/poids corporel étaient complètement ou presque complètement revenus à la normale. Les rats

recevant 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la 4^e semaine de traitement et, lorsqu'ils ont été examinés après la dose finale, ont révélé présenter des lésions intestinales. Ces effets n'ont pas été observés aux doses moins élevées, confirmant ainsi les résultats de la première expérience.

Puisque la dose la plus élevée de 180 mg/kg/jour n'était que modérément toxique, un groupe additionnel de rats a été dosé à 540 mg/kg/jour.¹² Tous ces rats sont morts ou ont été tués *in extremis* après 4 jours d'administration. Tous présentaient une ulcération intestinale avec péritonite, et certains présentaient également une légère dilatation des tubules rénaux.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats est l'atteinte intestinale. L'ibuprofène altère le rapport poids de l'organe/poids corporel de certains organes, comme le foie, les reins, les gonades, et les organes sexuels secondaires; par contre, aucune anomalie histologique n'est survenue et l'effet était réversible. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait être une réflexion de l'hypertrophie du travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que la signification de l'effet sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'administré en doses létales, l'ibuprofène produit de légères lésions rénales en plus d'atteintes intestinales.

Pouvoir cancérogène

On a administré 180 mg/kg/jour d'ibuprofène oralement pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pour les 60 jours suivants à trente rats mâles et trente rats femelles. Le seul effet pathologique spécifique observé était l'ulcération intestinale. Il n'y avait aucune preuve de déclenchement de tumeurs et il a été conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérogène chez le rat.^{1,4}

Étude de tératologie chez le lapin

Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg par jour d'ibuprofène du 1^{er} au 29^e jour de parturition. Le poids fœtal moyen n'a pas été affecté; la taille des portées n'a pas été affectée aux doses moins élevées. Des malformations congénitales sont survenues dans les deux groupes, traités et témoins, sans tendance constante, sauf pour une portée de 4 ratons avec cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'administré à doses toxiques à des lapins.¹²

Études de tératologie chez le rat

Des rates albinos nouvellement fécondées ont reçu de l'ibuprofène à des doses de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour du 1^{er} au 20^e jour de parturition; l'ibuprofène n'a présenté aucun effet embryotoxique ou tératogène, même lorsqu'administré à des doses ulcérogènes.¹²

Pénétration dans le fœtus des animaux

Des lapines et des rates en fin de parturition ont reçu une dose unique orale de 60 et 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué au C¹⁴. Les lapines ont été tuées trois heures après l'administration et les rates, 1,5 heure après l'administration, alors que le sang maternel et le sang fœtal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées tant chez la mère que chez le fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire jusqu'à la circulation fœtale.¹²

Diverses espèces montraient des signes de transfert de méthocarbamol au fœtus. Toutefois, plusieurs études sur diverses espèces n'ont démontré aucun potentiel tératogène pour le méthocarbamol.⁷⁹

RÉFÉRENCES

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. 1. 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)-propanoic 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_{2C} (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, 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 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, McMahon 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. 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 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 robaxisal. *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. Product Monograph: Robax Platinum, Control# 145001, Date of Preparation: May 31, 2011.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CAPLETS D'IBUPROFÈNE+MÉTHOCARBAMOL

Comprimés de méthocarbamol à 500 mg et d'ibuprofène à 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des caplets d'ibuprofène + méthocarbamol pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des caplets d'ibuprofène + méthocarbamol. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Pour le soulagement efficace de la douleur associée aux spasmes musculaires, comme la dorsalgie, les raideurs au cou, les raideurs musculaires, les entorses et les foulures.

Les effets de ce médicament :

Analgésique et relaxant musculaire.

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

N'utilisez pas les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol si vous :

- souffrez d'ulcères gastroduodénaux ou de saignements gastro-intestinaux, ou de toute autre maladie inflammatoire active du tractus gastro-intestinal (par ex., colite, maladie de Crohn),
- prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris des médicaments renfermant de l'ibuprofène,
- êtes allergique/hypersensible à l'ibuprofène, à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à l'AAS, à d'autres salicylates, au méthocarbamol, à l'un ou l'autre des ingrédients de cette formulation, aux composants du contenant ou à l'un ou l'autre des ingrédients des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol (veuillez-vous référer à la section des ingrédients non médicinaux du contenant ou à la section sur la composition),
- souffrez de polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez), ou de manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies), les éruptions cutanées ou

- d'autres symptômes d'allergies,
- souffrez de déshydratation (importante perte de fluides) causée par des vomissements de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquide,
- souffrez de maladie rénale ou hépatique grave,
- souffrez de lupus érythémateux disséminé,
- ou si vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Les ingrédients médicinaux sont :
Méthocarbamol et ibuprofène.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

amidon prégélifié, amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, AD&C bleu n° 2, oxyde de fer (rouge), acide stéarique, stéarate de magnésium, silice colloïdale, et aquarius BP 19008 (contient : hypromellose et polyéthylène glycol).

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres affections les prédisposant à la rétention liquidienne doivent faire preuve de prudence.
- Les personnes qui sont sujettes aux irritations du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn, doivent faire preuve de prudence.
- Les personnes susceptibles d'avoir des troubles rénaux ou hépatiques, celles qui prennent des diurétiques et les personnes âgées doivent faire preuve de prudence.
- Cessez immédiatement d'utiliser ce produit si vous avez une miction difficile ou douloureuse.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol si vous :

- Faites du diabète, souffrez d'hypertension, de maladie cardiaque ou thyroïdienne, d'asthme, de maladie rénale ou hépatique, de glaucome, de troubles de la coagulation sanguine (comme l'hémophilie), de toute autre maladie grave, ou si vous êtes sous surveillance médicale en raison d'une maladie grave, ou si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre.

Ce produit peut causer de la somnolence ou des étourdissements. Faites preuve de prudence aux commandes d'une machine ou d'un véhicule motorisé. Évitez les boissons alcoolisées. Utiliser avec prudence chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas ce produit si vous prenez de l'AAS.

Les médicaments qui peuvent interagir avec les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol incluent : l'acétaminophène, les anticoagulants (médicaments qui empêchent ou retardent la coagulation), la digoxine, les agents antidiabétiques oraux et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, les médicaments liés à la protéine comme le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (par ex., la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, les autres AINS ou médicaments pour l'hypertension. Si vous prenez ou songez à prendre des médicaments d'ordonnance, dites-le à votre médecin et à votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les quatre à six heures, au besoin. Ne pas dépasser six caplets par période de 24 heures sauf sur l'avis d'un médecin. Consulter un médecin si les symptômes persistent pendant plus de 5 jours.

Surdose :

En cas de surdose accidentelle, appelez immédiatement un médecin, l'urgence d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Continuez de prendre 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures, au besoin, après avoir manqué une dose. Ne prenez pas deux fois plus de la dose recommandée après avoir manqué une dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les caplets d'ibuprofène+méthocarbamol peuvent, à l'occasion, causer des effets indésirables comme des brûlures d'estomac, de la constipation, des nausées, des ballonnements, de la nervosité ou de l'insomnie.

Cessez d'utiliser ce produit et contactez un médecin ou un pharmacien si ces symptômes empirent ou persistent.

On peut diminuer le risque d'effets secondaires en prenant la plus petite dose pour la plus courte période de temps possible.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Symptômes de réactions allergiques graves (anaphylaxie) incluent : éruptions cutanées, démangeaisons intenses, rougeurs, cloques, enflure ou difficulté à respirer			X
	Sang dans les vomissements, selles noires ou sang dans les selles			X
	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée		X	
	Tintements ou bourdonnements dans les oreilles/étourdissements		X	
	Changements de la vision : vision floue ou diminuée		X	
	Rétention liquidienne		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise des caplets d'ibuprofène+méthocarbamol, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SUSPECTÉS**

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.healthcanada.gc.ca/medeffect
- En signalant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
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 MedEffect^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffect.

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.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

Protéger de la lumière. Garder hors de portée des enfants. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à un enfant.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Marcan Pharmaceuticals Inc., Ottawa, ON K2E 7Z7. Appel au numéro vert: +1-855-627-2261

Ce feuillet a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date de préparation: le 23 mars 2017