

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE

Caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène

Caplets, 500 mg / 400 mg

Analgésique / Relaxant musculaire

Pharmascience Inc.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision:
19 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 243739

Table des Matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	52

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE

Caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Caplet, 500 mg/400 mg	Amidon pré-gélatinisé <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) est indiqué pour :

- Adultes et enfants de plus de 12 ans: Pour le soulagement efficace de la douleur associée aux spasmes musculaires, tels que les maux de dos, les tensions musculaires au niveau du cou, les foulures et les entorses.

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires et/ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de gestion qui n'incluent PAS l'utilisation des AINS doivent d'abord être considérées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est un médicament en vente libre. Son utilisation devrait se limiter à la prise d'un caplet jusqu'à un maximum de trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé.

Le méthocarbamol a démontré des résultats positifs lorsqu'étudié sur des modèles de relaxation musculaire, y compris le traitement contre le tétanos¹, les spasmes musculaires², les douleurs musculaires³⁻⁶, et lorsqu'administré conjointement avec des analgésiques⁷⁻⁹. Chez des patientes en soins gynécologiques postopératoires, le méthocarbamol a contribué à réduire la nécessité

d'administrer des substances narcotiques et d'autres sédatifs prescrits pour soulager la douleur et l'inconfort⁴.

L'ibuprofène a été étudié sur des modèles de douleurs y compris la douleur dentaire¹⁰⁻¹⁷, la dysménorrhée¹⁸⁻²³, la fièvre²⁴⁻²⁶, la céphalée^{27,28}, la migraine²⁹, les douleurs musculaires³⁰, les douleurs postopératoires^{31,32}, les lésions des tissus mous^{33,34}, et les maux de gorge³⁵. Dans tous les cas cités ci-dessus, l'ibuprofène a procuré un soulagement efficace de la douleur.

Gériatrie:

Les données d'essais cliniques et provenant de l'expérience post-commercialisation suggèrent que l'utilisation parmi la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (≤ 12 ans):

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été établies pour la population pédiatrique.

CONTRE-INDICATIONS

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- le contexte péri-opératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien que le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE n'ait PAS fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thromboemboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale;
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'un accouchement prolongé;
- une insuffisance cardiaque grave non normalisée;
- une hypersensibilité connue au méthocarbamol ou à l'ibuprofène ou à n'importe lequel de des composants ou excipients de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. La possibilité de réactions croisées entre l'ibuprofène et différents AINS existe, de même que pour les patients sensibles aux autres dérivés du carbamate et au méthocarbamol (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Réactions d'hypersensibilité - Réactions anaphylactoïdes**).
- des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable.

- un ulcère gastrique, duodéal ou peptique actif, hémorragie gastro-intestinale active;
- une hémorragie vasculaire cérébrale ou autres troubles hémorragiques;
- une maladie intestinale inflammatoire;
- des troubles hépatiques importants ou une maladie active du foie;
- une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) ou une maladie rénale évolutive (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins sévère utilisant des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale**).
- l'hyperkaliémie connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale - Équilibre hydro-électrolytique**);

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables: cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive [de classe II à IV selon la New York Heart Association (NYHA)] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire).

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE contient de l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut progresser avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais de façon NON limitative, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et(ou) d'angine), d'une maladie vasculaire cérébrale (y compris, mais de façon NON limitative, l'accident vasculaire cérébral, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires et/ou l'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la NYHA).

L'utilisation des AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la pression artérielle et(ou) l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale - Équilibre hydro-électrolytique).

Des essais cliniques randomisés avec l'ibuprofène n'ont pas été conçus de manière à déceler

les différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE.

Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - *Appareil gastro-intestinal*).

L'utilisation d'AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme l'ulcération, la perforation, l'obstruction peptique et(ou) duodénale et l'hémorragie gastro-intestinale).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **L'utilisation devrait se limiter à la prise d'un caplet jusqu'à un maximum de trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé.** La prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des thérapies ne comportant pas d'AINS devraient être considérées comme alternative de traitement.

L'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE n'est PAS recommandé pour utilisation avec d'autres AINS, à l'exception d'AAS à faible dose comme prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du potentiel cumulatif d'effets indésirables (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - *Interactions médicament-médicament - Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS***).

Carcinogénèse et mutagénèse

(Voir **PARTIE II – TOXICOLOGIE**)

Cardiovasculaire

L'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut progresser avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est de mise lorsque du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est prescrit à un patient présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire, la maladie vasculaire cérébrale ou la maladie rénale, comme les maladies suivantes (cette liste n'est PAS exhaustive):

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie ou hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque congestive (de classe I selon la NYHA)**
- **Maladie coronarienne (athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/sec**

L'utilisation des AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, peut déclencher de l'hypertension ou amener la détérioration d'une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événement cardiovasculaire, tel que décrit ci-dessus. La pression artérielle devrait donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE si celui-ci provoque l'apparition ou l'aggravation de l'hypertension.

L'utilisation d'AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, peut entraîner une rétention hydrique et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme modulé par la fonction rénale (voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale - Équilibre hydro-électrolytique**).

Chez les patients qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires indésirables, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui ne font PAS appel aux AINS. **L'utilisation devrait se limiter à la prise d'un caplet jusqu'à un maximum de trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé.**

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive chez des patients ayant une fonction cardiaque marginale, une élévation de la pression artérielle et des palpitations, ont été signalés suite à l'administration d'ibuprofène³⁶.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Corticostéroïdes: Les patients atteints d'une maladie thyroïdienne ne devraient pas prendre ce médicament sauf sur l'avis d'un médecin.

Appareil gastro-intestinal (GI)

Une toxicité grave (parfois mortelle) pour l'appareil gastro-intestinal, telle que l'ulcération gastroduodénale ou duodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinale, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes chez les patients traités aux AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. Des problèmes mineurs au niveau du tube digestif supérieur, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les prestataires de soins de santé doivent surveiller les patients traités au ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas de symptômes d'ulcère ou d'hémorragie au niveau de l'appareil gastro-intestinal, même s'ils n'en ont jamais eu auparavant. La plupart des notifications volontaires d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis et il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. **L'utilisation devrait se limiter à la prise d'un caplet jusqu'à un maximum de trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé.** Pour les patients à risque élevé, des thérapies de remplacement qui ne font pas appel à un AINS devraient être considérées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations spéciales - Gériatrie**).

Il faut mettre les patients au courant des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur recommander de cesser d'utiliser le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité de la surveillance régulière en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités aux AINS qui sont affectés par un événement indésirable grave au niveau du tube digestif supérieur n'ont pas de symptômes. Des ulcères du tube digestif supérieur, d'abondantes hémorragies ou des perforations causées par des AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement GI grave durant le traitement. Même le traitement à court terme comporte ses risques.

La prudence est recommandée lorsque du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est prescrit aux personnes qui présentent des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou duodénaux ou d'hémorragie gastro-intestinale, car lorsqu'elles sont traitées aux AINS, ces personnes ont un risque d'hémorragie GI plus de 10 fois supérieur à celui que courent les personnes qui ne présentent ni l'un ni l'autre de ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque possibles relatifs à l'ulcération et à l'hémorragie GI, notons l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé aux AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes:

- anticoagulants (p. ex. warfarine)
- agents anti-plaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel)
- corticostéroïdes oraux (p. ex. prednisone)

- inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Il n'existe aucune preuve définitive que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et / ou d'antiacides préviendra l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettra de poursuivre le traitement avec le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE quand et si ces effets indésirables apparaissent.

La combinaison du méthocarbamol et de l'ibuprofène devrait être administrée sous surveillance médicale étroite pour les patients prédisposés aux irritations gastro-intestinales, notamment ceux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les bienfaits d'un traitement par rapports aux risques éventuels³⁶.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, fréquence urinaire), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, il faut interrompre le traitement au ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse de la prostaglandine entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet indésirable pourrait se produire (p. ex., les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE.

Anticoagulants: De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des saignements se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets anti-plaquettaires: Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été prouvé qu'ils prolongent la durée du temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leurs effets sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre ou de plus courte durée et est réversible.

L'efficacité de l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et d'autres AINS en tant qu'agents anti-plaquettaires n'a pas été démontrée et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents anti-plaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Les thérapies anti-plaquettaires (p. ex., AAS) ne devraient PAS être discontinuées. Certaines données suggèrent que l'utilisation des

AINS avec l'AAS peut significativement atténuer les effets de protection cardiovasculaire de l'AAS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament - Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS**).

L'administration concomitante de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et de faibles doses d'AAS augmente les risques d'ulcère du tube digestif et de complications connexes.

Dyscrasies sanguines: Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

L'anémie peut parfois se présenter chez les patients recevant des AINS, dont l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. Cela peut être attribuable à la rétention de fluides, à la perte de sang dans l'appareil gastro-intestinal ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients suivant un traitement d'AINS à long terme, dont l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, devraient faire vérifier leur niveau d'hémoglobine ou d'hématocrite s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Hépatique, biliaire ou pancréatique

Comme pour tout autre AINS, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut se produire jusqu'à une proportion de 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

La fréquence de lésions hépatiques aiguës a été étudiée parmi les 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991³⁷. Chez les 311 716 patients traités avec de l'ibuprofène, la fréquence des lésions hépatiques aiguës était de l'ordre de 1,6 patients sur 100 000, ceci étant la plus faible incidence parmi les huit AINS étudiés et étant significativement plus bas que l'incidence parmi les patients traités avec du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufen ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe traité avec des AINS, seule l'utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques ou la présence de polyarthrite rhumatoïde ont eu une influence, de façon indépendante, sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës. Selon ces données, l'utilisation à court terme d'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique ne devrait pas générer de préoccupations majeures en ce qui concerne le développement de maladies hépatiques.

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

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats des tests hépatiques continuent d'être anormaux ou empirent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie se manifestent (p. ex., ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Lors de traitements de longue durée, il convient de surveiller périodiquement les résultats des examens des fonctions hépatiques. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une anomalie de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes: Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés à l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. Au cours de l'expérience de post-commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients recevant l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. Le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE ne devrait PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce complexe symptomatique se rencontre typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Intolérance à l'AAS: Le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE ne devrait PAS être administré aux patients présentant le syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème angioneurotique, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème angioneurotique, la rhinite ou autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Sensibilité croisée: Les patients qui sont sensibles à un AINS peuvent également être sensibles à d'autres AINS. La possibilité de réactions croisées entre l'ibuprofène et différents AINS existe, de même que pour les patients sensibles aux autres dérivés du carbamate et au méthocarbamol (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions cutanées graves: (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Peau**)

Fonction immunitaire

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Infection - Méningite aseptique**)

Infection

L'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique: Dans certains cas rares, les symptômes de la méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation) ont été observés chez des patients traités aux AINS. Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux aigu disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposées à la maladie. Le médecin doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à

l'égard du développement d'une telle complication.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision floue, des vertiges, de l'acouphène ou une perte d'ouïe, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. Si ces effets indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Le méthocarbamol peut causer de la somnolence et des étourdissements. Le patient doit être mis en garde contre l'utilisation de véhicules automobiles ou de machinerie. Étant donné que le méthocarbamol peut produire un effet neurodéresseur général du SNC, les patients prenant ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE doivent être mis en garde au sujet des effets combinés de l'utilisation simultanée du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et de l'alcool ou d'autres neurodéresseurs du SNC.

L'utilisation du méthocarbamol peut produire des faux positifs pour les tests urinaires à l'acide-5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) et à l'acide vanillyl-mandélique (VMA).

Ophthalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devrait être discontinuée et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez les patients recevant du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE pendant une durée prolongée.

Considérations péri-opératoires

(Voir **CONTRE-INDICATIONS** - *Pontage aorto-coronarien*)

Psychiatrie

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** - *Neurologie*)

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, l'apparition de néphrites interstitielles aiguës accompagnées d'une hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique a été signalée.

Une insuffisance rénale due aux AINS est observée chez des patients atteints de conditions pré-rénales menant à une réduction du flux sanguin rénal ou du volume sanguin. Sous ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et provoquer une altération de la fonction rénale. Les patients qui ont le plus grand risque de ce genre de réaction sont ceux qui présentent

une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/sec), les patients déshydratés, les patients sous restriction sodée, ou qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-2, de la cyclosporine ou des diurétiques ou encore les personnes âgées. Une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort a été signalée chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou altérée après un traitement de courte durée aux AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex., déshydratation causée par une gastro-entérite). L'interruption du traitement par AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

La prudence est de mise lorsqu'un traitement par AINS est amorcé, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater d'abord le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui présentent une néphropathie pré-existante.

Il existe un certain nombre de facteurs qui semblent accroître le risque de toxicité rénale. Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs menés auprès de 7 624 patients traités avec de l'ibuprofène, 2 822 patients traités avec de l'AAS et 2 843 patients ayant pris un placebo, les effets indésirables liés à la fonction rénale étaient de l'ordre de 0,6 % chez les patients traités avec de l'ibuprofène, de 0,3 % pour le groupe prenant de l'AAS et de 0,1 % pour le groupe placebo. L'analyse comprenait des données provenant d'essais où des doses supérieures à 1 200 mg avaient été administrées à des patients traités pour des maladies graves pendant des périodes plus longues que celles indiquées pour les médicaments en vente libre³⁸. L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par voie rénale; c'est pourquoi ce produit doit être utilisé avec beaucoup de précaution chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Le méthocarbamol est également susceptible d'affecter la fonction rénale si le traitement dépasse les 5 jours. En cas de traitement prolongé, la fonction rénale doit être contrôlée périodiquement.

L'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devrait se limiter à la prise d'un caplet **jusqu'à un maximum de** trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable.

Maladie rénale sévère: (voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Équilibre hydro-électrolytique: L'utilisation d'AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, ce qui peut entraîner une rétention hydrique et de l'œdème, et par conséquent, une augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsque l'on prescrit du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui sont

hypertendus, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention hydrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire**).

L'utilisation d'AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent des bloquants adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-2, de la cyclosporine ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant.

Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction respiratoire

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

Fonction sexuelle et reproductive

L'utilisation de l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, comme avec tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut provoquer une diminution de la fertilité et n'est pas recommandée pour les femmes désirant concevoir. Par conséquent, il est recommandé de considérer l'interruption du traitement par ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une investigation pour cause d'infertilité.

Peau

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

Populations spéciales

Femmes enceintes: L'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est **CONTRE-INDIQUÉ** pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du potentiel d'entraîner une parturition prolongée (voir PARTIE II – TOXICOLOGIE).

La prudence est recommandée lorsque du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est prescrit pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse (voir PARTIE II – TOXICOLOGIE).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer de façon indésirable la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, dont des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogénèse.

Femmes qui allaitent:

Des traces de méthocarbamol ont été retrouvées dans le lait maternel des chiens femelles. Si on suppose que de petites quantités de méthocarbamol soient également excrétées dans le lait maternel humain, il est peu probable que des effets cliniques indésirables soient observés chez les nourrissons. Des nouveau-nés présentant un tétanos néonatal ont été traités, soit par voie orale soit par voie intraveineuse, à des doses plus importantes de méthocarbamol sans aucune conséquence néfaste sur leur santé³⁹.

La forte liaison aux protéines, ainsi que le faible pH du lait maternel par rapport au plasma, tendent à inhiber l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel⁴⁰. Une étude a démontré que la concentration d'ibuprofène dans le lait maternel était de l'ordre de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion d'un comprimé de 400 mg d'ibuprofène⁴¹. Le ratio lait:plasma était de 1:126. Cela signifie que le taux d'exposition du nourrisson à la dose maternelle est de 0,0008 %. Aucun effet indésirable n'a été détecté chez les enfants de 6 mois qui ont reçu des doses d'ibuprofène.

Pédiatrie: (voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Aucune étude portant sur l'utilisation du méthocarbamol et de l'ibuprofène chez les enfants n'a été menée. En outre, l'innocuité et l'efficacité du méthocarbamol n'ont pas été établies (exception faite du traitement contre le tétanos) chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE ne devrait pas être administré à ce groupe d'âge.

Gériatrie: Les patients de plus de 65 ans (appelés personnes âgées ou patients âgés dans le présent document) et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. La plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie de l'œsophage inférieur. L'utilisation devrait se limiter à la prise d'un caplet jusqu'à un maximum de trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque

potentiel d'un événement indésirable. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé.

Surveillance et essais de laboratoire

Cardiovasculaire: La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement durant le traitement avec ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE.

Hématologie: Les patients en traitement durant de longue période avec des AINS, tel que l'ibuprofène contenu dans le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, devraient avoir leur taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de numération globulaire vérifiés s'ils présentent des signes ou symptômes d'anémie, de perte sanguine ou de dyscrasie.

L'administration concomitante de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et de warfarine exige une surveillance accrue du rapport international normalisé (RIN) pour s'assurer qu'aucun changement de posologie n'est requis pour l'anticoagulant³⁶.

Hépatique: Si un patient présente des symptômes et/ou des signes de dysfonction hépatique, ou si son examen des fonctions hépatiques révèle des résultats anormaux, il devrait être soigneusement évalué afin de détecter l'apparition d'une réaction hépatique plus grave durant le traitement avec ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE.

Fonction rénale: La fonction rénale doit être surveillée chez les populations à haut risque, incluant les personnes âgées, les patients ayant une maladie rénale avancée, les patients souffrant de maladie cardiovasculaire et de diabète sucré.

Les électrolytes doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement de longue durée, en particulier pour les gens qui sont à risque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables attribuables à la combinaison de méthocarbamol et d'ibuprofène sont susceptibles d'être similaires à ceux rapportés pour chacune des composantes individuellement. Les effets indésirables du système nerveux central (SNC) sont le plus souvent observés après l'administration orale de méthocarbamol. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ibuprofène sont de nature gastro-intestinale, SNC et dermatologique.

Cette section résume l'information obtenue sur les effets indésirables lors d'essais cliniques, d'articles publiés et de l'expérience post-commercialisation avec le méthocarbamol et l'ibuprofène.

Méthocarbamol

Le méthocarbamol peut provoquer les effets suivants: de la somnolence⁴⁴, des étourdissements⁴⁴, une vision floue⁴⁵, de la confusion, du vertige⁴⁴, de l'anorexie, des maux de tête, de la fièvre, des nausées, des réactions allergiques comme l'urticaire, du prurit, des démangeaisons, des éruptions cutanées, de la conjonctivite accompagnée de congestion nasale⁴⁶.

L'administration orale du méthocarbamol peut, après un certain temps, provoquer chez certains patients des changements de couleur de leurs urines, qui peuvent devenir brunes, noires, bleues ou vertes⁴⁷.

Ibuprofène – Expérience reliée aux prescriptions

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités avec de l'ibuprofène à des posologies prescrites ($\geq 1\ 200$ mg/jour).

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$)

	Incidence (%)	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	3 à 9 %	nausée, douleur épigastrique, brûlure d'estomac
	1 à 3 %	diarrhée, douleur abdominale, nausée et vomissement, indigestion, constipation, crampe ou douleur abdominale, sensation de plénitude du tractus gastro-intestinal (gonflement ou flatulence)
Affections du système nerveux	3 à 9 %	étourdissement
	1 à 3 %	maux de tête, nervosité
Affections de la peau	3 à 9 %	éruptions cutanées (y compris de type maculopapulaire)
	1 à 3 %	prurit
Cinq sens	1 à 3 %	acouphène
Troubles du métabolisme	1 à 3 %	diminution de l'appétit, œdème, rétention hydrique

Effets indésirables rares au médicament (< 1 %)

Ce qui suit est une liste des effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients recevant de l'ibuprofène. Les effets énumérés ci-dessous sous 'Lien causal inconnu' sont ceux qui ont eu lieu dans des circonstances où un lien de causalité n'a pu être établi. Toutefois, la possibilité d'une relation de cause à effet avec l'ibuprofène ne peut être exclue pour ces événements rarement signalés.

Système gastro-intestinal: Incidence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec hémorragie ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, melaena, hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Réactions allergiques: Incidence de moins de 1 % : anaphylaxie (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Lien causal inconnu: fièvre, maladie sérique et lupus érythémateux.

Réactions du système nerveux central: Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie. Lien causal inconnu: paresthésies, hallucinations, irrégularités des rêves. Des méningites aseptiques et des méningo-encéphalites ont été signalées chez des patients ayant pris de l'ibuprofène de façon intermittente et n'étant pas atteints d'une maladie du tissu conjonctif. Chez un des cas celle-ci était accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalo-rachidien.

Réactions dermatologiques: Incidence de moins de 1 % : éruptions vésico-bulleuses, urticaire, érythème polymorphe. Lien causal inconnu: alopecie et syndrome de Stevens-Johnson.

Réactions cardiovasculaires: Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez des patients dont la fonction cardiaque est marginale, pression artérielle élevée. Lien causal inconnu: arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale et palpitations).

Réactions sur les cinq sens: Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision floue et/ou réduite, scotome et/ou vision modifiée des couleurs). Les patients atteints de troubles de vision durant un traitement avec de l'ibuprofène devraient subir un examen ophtalmologique. Lien causal inconnu: conjonctivite, diplopie et névrite optique.

Réactions hématologiques: Incidence de moins de 1 % : leucopénie et diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Lien causal inconnu: anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie et hémorragies épisodiques (par ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Réactions rénales: Lien causal inconnu: diminution de la clairance de créatinine, polyurie et azotémie. Comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène bloque la synthèse de la prostaglandine rénale pouvant ainsi compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez les patients dont la fonction rénale était légèrement compromise et qui avaient pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été signalés. Un certain nombre de facteurs semblent accroître le risque de toxicité rénale.

Réactions hépatiques: Incidence de moins de 1 % : hépatite, jaunisse et fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Réactions endocriniennes: Lien causal inconnu: gynécomastie et réaction hypoglycémique. Des retards au niveau des règles allant jusqu'à 2 semaines et des ménométrorragies fonctionnelles se sont manifestés chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg t.i.d., pendant trois jours avant leurs règles.

Ibuprofène – Expérience avec les doses en vente libre (Littérature)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités avec de l'ibuprofène aux doses disponibles en vente libre ($\leq 1\ 200$ mg/jour).

Une analyse approfondie des données publiées sur l'innocuité relative de l'ibuprofène et de l'acétaminophène aux doses recommandées en vente libre a été effectuée⁴⁸. Sur un total de 96 essais cliniques randomisés et mené à simple insu, il y avait 10 essais d'une durée de sept jours ou moins où l'innocuité des deux médicaments était comparée. Dans trois de ces essais cliniques, l'incidence des événements indésirables était plus élevée avec l'acétaminophène, dans six de ces essais il n'y avait pas d'effets indésirables rapportés, et dans un essai, l'incidence était plus élevée avec l'ibuprofène. De ces 10 essais cliniques, les événements indésirables les plus souvent rapportés étaient gastro-intestinaux, principalement sous forme de dyspepsie, de nausée ou de vomissement. Aucun des événements indésirables gastro-intestinaux ne semblaient justifier de suivis médicaux, ce qui a permis de conclure qu'il n'y avait pas eu d'événements indésirables gastro-intestinaux sérieux.

Il a été conclu que: « Même si nous reconnaissons que les données mentionnées ci-dessus sont très sélectives et reposent sur de l'information issue de divers modèles d'essais cliniques et de populations, celles-ci permettent de déduire que l'incidence des effets indésirables sérieux est relativement faible avec les deux médicaments lorsqu'ils sont pris aux doses disponibles en vente libre, respectivement ».

Un essai à double-insu et contrôlé par placebo (n = 1 246) a été menée chez des volontaires sains pour évaluer de façon prospective la tolérance gastro-intestinale à l'ibuprofène lorsque celui-ci est pris à la dose maximale et pour la durée maximale selon les recommandations des produits en vente libre (1 200 mg/jour pour 10 jours consécutifs) par rapport au placebo. Cette population de sujets représentait une population d'utilisateurs d'analgésiques vendus en vente libre⁴⁹. Le taux d'effets indésirables gastro-intestinaux était semblable entre le groupe placebo et le groupe ibuprofène (16 % pour le placebo (67/413) versus 19 % pour l'ibuprofène (161/833)). Le pourcentage de sujets ayant cessé leur participation à l'essai due à un effet indésirable gastro-intestinal était le même entre les deux groupes. Les effets indésirables gastro-intestinaux rapportés par ≥ 1 % des sujets étaient les suivants: dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, flatulence et constipation. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs au test de sang occulte et leurs fréquences étaient comparables entre les traitements. Ainsi, l'ibuprofène disponible en vente libre et utilisé à la dose maximale de 1 200 mg/jour pendant 10 jours selon les directives indiquées pour traiter la douleur épisodique est bien toléré.

Deux analyses d'essais cliniques multiples^{50,51}, une méta-analyse⁵² et une revue de littérature⁴⁸, ont permis de conclure que l'utilisation de doses uniques d'ibuprofène était associée avec une faible incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux, comparable à celles de l'acétaminophène et du placebo. Les rapports provenant des systèmes de notification spontanée des effets indésirables au Royaume-Uni⁵³, en France et aux États-Unis⁵⁴, où une prescription n'est pas nécessaire pour l'utilisation d'ibuprofène à la dose quotidienne de 1 200 mg, confirment l'innocuité gastro-intestinale et l'acceptabilité du médicament. Un essai clinique randomisé et à grande échelle⁴³ comparant les doses en vente libre d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène

et d'ibuprofène chez 8 677 adultes a révélé que les taux d'effets indésirables importants étaient de 18,7 % pour l'aspirine, de 13,7 % pour l'ibuprofène et de 14,5 % pour l'acétaminophène. Les taux de l'ibuprofène n'étaient statistiquement pas différents de ceux de l'acétaminophène. Tous les événements indésirables gastro-intestinaux (incluant la dyspepsie) et de douleurs abdominales ont été moins fréquents avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'aspirine (7,1 % et 6,8 %) [p < 0,035 pour tous]. Il a été conclu que « en général, la tolérance de l'ibuprofène était équivalente à celle du paracétamol (acétaminophène) et meilleure que celle de l'acide acétylsalicylique (AAS) durant cette étude clinique à grande échelle ».

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS: L'utilisation concomitante du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (p. ex. AAS et ibuprofène), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires n'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque potentiel d'effets indésirables additionnels.

Par exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre AINS peut être envisagé comme analgésique ou anti-inflammatoire, en n'oubliant pas que la polythérapie par les AINS est associée à des effets indésirables additionnels.

Certains AINS (p. ex. ibuprofène) peuvent interférer avec les effets anti-plaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant compétition à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Antiacides: Les résultats d'une étude de biodisponibilité ont indiqué qu'il n'y avait pas d'interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsqu'il était administré avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium⁵⁵.

Anticoagulants: (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hématologie - Anticoagulants**)

Anti-hypertenseurs: Les AINS peuvent diminuer l'effet anti-hypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Les combinaisons d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La pression artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être étroitement surveillées pour ces cas, car il peut arriver que la pression artérielle augmente de façon marquée.

Lorsqu'il y a réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale⁵⁶. En tant que classe de médicaments, la combinaison d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 17 patients suivant un traitement à l'hydrochlorothiazide et au fosinopril auxquels on a administré 2 400 mg d'ibuprofène par jour pendant un mois, 4 sujets ont développé des symptômes cliniques suggérant une diminution importante de la fonction rénale⁵⁷. Par contre, dans une étude menée par Minuz⁵⁸, aucun impact sur l'effet anti-hypertenseur d'énalapril, sur la rénine plasmatique ni sur l'aldostérone n'a été observé suivant un traitement de deux jours à l'ibuprofène, à raison de 1 200 mg/jour.

Dans le cadre de deux méta-analyses^{59,60}, ce rapport a été observé pour les AINS en tant que classe de médicaments et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas eu d'effet significatif sur la pression artérielle dans aucune des deux méta-analyses. Dans un même ordre d'idées, une étude par Davies *et al.*⁶¹ a démontré que l'administration de 1 600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'atténuait pas l'effet anti-hypertenseur de deux bêtabloquants adrénergiques. Certaines études⁶²⁻⁶⁸ ont rapporté l'inhibition des effets antihypertenseurs des inhibiteurs de canaux calciques par les AINS (Pancera *et al.*, 1996; Harvey *et al.*, 1995; Minuz *et al.*, 1995), et d'autres non (Houston *et al.*, 1995; Klassen *et al.*, 1995; Muck *et al.*, 1995; Polonia *et al.*, 1995). Un certain nombre de facteurs peut être responsable des écarts observés parmi les résultats de ces études. Dans les études démontrant une inhibition par les AINS, les changements de pression artérielle avec l'ajout d'AINS étaient généralement faibles (+4 à +8 mmHg) et les études ne démontrant pas d'inhibition n'étaient peut-être pas statistiquement assez puissante pour détecter de telles différences. Certaines des études démontrant une inhibition ont été réalisées avec des sujets sains et donc moins susceptibles d'avoir un débit sanguin rénal affecté par les AINS. Il a été démontré que les AINS inhibent la plupart des classes de médicaments anti-hypertenseurs⁶⁹ (Wong *et al.*, 1986). Tous les AINS sont susceptibles d'interagir faiblement avec l'action des inhibiteurs de canaux calciques chez les patients faisant de l'hypertension ou de l'insuffisance rénale et traités avec ceux-ci. De ce fait, la prudence est recommandée si des AINS et des inhibiteurs des canaux calciques doivent être utilisés de façon concomitante. Les effets anti-hypertenseurs des inhibiteurs de canaux calciques peuvent donc être inhibés par l'administration concomitante d'AINS⁷⁰.

Par ailleurs, la relation qui existe entre l'ibuprofène et les médicaments anti-hypertenseurs n'est pas bien définie. Avant de prescrire ce médicament, les bénéfices d'une administration concomitante doivent être analysés et comparés aux risques encourus. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement de longue durée, il serait prudent de faire un suivi périodique de la pression artérielle. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi de la pression artérielle si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement analgésique à court terme.

Agents anti-plaquettaires (y compris l'AAS): Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents anti-plaquettaires sont combinés à ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, en tant qu'AINS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hématologie - Effets anti-plaquettaires**).

Neurodépresseurs du SNC: Le méthocarbamol peut interagir avec les analgésiques à base d'opiacés, les barbituriques, les benzodiazépines, les myorelaxants à action centrale, l'hydrate de chloral, et les autres drogues affectant le système nerveux central (p. ex., l'oxybate de sodium)⁷⁰.

Anticoagulants de type coumarine: De nombreuses études ont indiqué que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux, tels que des ulcérations et des saignements. Puisque que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, un traitement concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant ne soit nécessaire. Aucune des nombreuses études cliniques contrôlés et de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène influençait le temps de prothrombine ni les facteurs de coagulation lorsque administré à des personnes prenant des anticoagulants de type coumarine. Néanmoins, le médecin doit être prudent lorsqu'il administre de l'ibuprofène à des patients qui prennent des anticoagulants^{71,72}.

Cyclosporine et Tacrolimus: Même si la présence d'interaction entre le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et la cyclosporine ou le tacrolimus n'a pas été étudiée, la co-administration de ceux-ci avec un AINS pourrait amplifier leur effet néphrotoxique en raison de l'effet des AINS sur les prostaglandines rénales. Il a été observé que l'utilisation concomitante d'AINS et de cyclosporine avait entraîné l'augmentation des taux de cyclosporine, la néphrotoxicité et les concentrations plasmatiques de créatinine⁷³⁻⁷⁶ [Prod Info LODINE® Oral Capsule, Oral Tablet, 2005; Harris *et al*, 1988; Branthwaite et Nicholls, 1991; Deray *et al*, 1987]. En général, la détérioration de la fonction rénale est réversible suite à la discontinuation de l'AINS⁷⁴ (Harris *et al*, 1988). Le mode d'action ayant provoqué la hausse des taux de cyclosporine observée est inconnu et peut ne pas se produire avec tous les AINS.

Deux cas ont été rapportés dont l'utilisation à court terme (trois à quatre doses) d'ibuprofène a été associée avec de l'anurie ou de l'oligurie chez des patients ayant subi une transplantation hépatique et prenant l'immunosuppresseur tacrolimus⁷⁷ (Sheiner *et al*, 1994). Les concentrations de tacrolimus variaient de faibles à modérées chez ces deux patients et l'évolution chronologique suggérait une interaction. Une explication possible de cette interaction est une plus grande dépendance des patients souffrant d'insuffisance hépatique aux prostaglandines endogènes. La sécrétion de prostaglandines rénales est inhibée par les AINS comme l'ibuprofène. Si ce mode d'action proposé est exact, l'interaction peut donc se produire avec tous les AINS. Ainsi, la fonction rénale devrait être surveillée lorsque ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est utilisé en combinaison avec l'un ou l'autre de ces médicaments⁷⁰.

Digoxine: Il n'y a pas de données disponibles sur l'interaction possible entre le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et la digoxine lorsque co-administré. Toutefois, l'ibuprofène semble augmenter la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant avec de l'ibuprofène⁷⁸.

Diurétiques: Des études cliniques et des observations de post-commercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques. Cette réaction a été attribuée à l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine rénale. Un traitement concomitant avec des diurétiques épargneur de potassium peut être associé à une augmentation de potassium sérique, il est donc nécessaire de surveiller les taux. Les patients présentant une insuffisance rénale qui sont traités au moyen de diurétiques épargneur de potassium ne doivent pas prendre de l'ibuprofène.

Glucocorticoïdes: Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets indésirables au niveau de l'appareil digestif, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes de 65 ans et plus.

Antagonistes des récepteurs H₂: Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de volontaires sains, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a pas eu d'effets importants sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

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

Dans le cadre d'un essai mené auprès de onze volontaires sains, l'utilisation d'ibuprofène a induit une élévation des taux plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale de celui-ci. La concentration moyenne minimale de lithium a augmenté de 15 % et sa clairance rénale a diminué de 19 % durant la période de co-administration. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi, il est conseillé de surveiller attentivement les symptômes de toxicité du lithium chez les sujets recevant de l'ibuprofène et du lithium de façon concomitante⁷⁹.

Méthotrexate: Il a été observé que l'ibuprofène et d'autres AINS réduisaient la sécrétion tubulaire du méthotrexate *in vitro*. Cela pourrait augmenter la toxicité du méthotrexate. En cas d'administration concomitante du méthotrexate et de l'ibuprofène, il convient de faire preuve de vigilance⁸⁰.

Hypoglycémiantes oraux: L'utilisation d'ibuprofène peut amplifier les effets hypoglycémiantes des agents antidiabétiques oraux et de l'insuline.

Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS): L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil gastro-intestinal**).

Autres interactions médicamenteuses: Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, des interactions se produisent rarement avec d'autres médicaments liés aux protéines. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments ayant également une grande affinité avec des sites de liaison aux protéines sont utilisés de façon concomitante. Un traitement concomitant avec du phénytoïne et de l'ibuprofène peut se solder en un risque accru de toxicité de la phénytoïne (ataxie, hyperréflexie, nystagmus, tremblements), en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale⁷⁰. Cependant, les modes d'action et l'importance clinique de ces observations ne sont actuellement pas déterminés. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé conjointement avec du probénécide, de la thyroxine, des stéroïdes, des antibiotiques (autre que les quinolones) ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Lorsque ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE a été administré avec un repas riche en gras et en calories, le taux et le degré d'absorption du méthocarbamol ont été réduits de 36 % et 20 %, respectivement, et le taux d'absorption de l'ibuprofène a été réduit de 22 %. Ainsi, les caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devraient préférablement être pris sur un estomac vide, toutefois si cela irrite votre estomac, il peut être pris avec de la nourriture ou du lait.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'interaction de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE avec des herbes médicinales ou des suppléments n'a pas été étudiée.

Interactions médicament-essais de laboratoire

Il n'a pas été établi si le médicament pourrait nuire aux essais de laboratoire.

Interactions médicament-style de vie

Le méthocarbamol est susceptible de causer de la somnolence et des étourdissements. Le patient doit être mis en garde contre l'utilisation de véhicules automobiles ou de machinerie. Étant donné que le méthocarbamol peut produire un effet neurodéresseur général du SNC, les patients prenant du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE doivent être mis en garde contre les effets combinés de l'utilisation simultanée du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE et de l'alcool.

Le patient doit être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool et le tabagisme lors de l'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE du fait que ce sont des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, d'ulcération gastro-intestinale et de saignements.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Gériatrie: L'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devrait se limiter à la prise d'un caplet jusqu'à un maximum de trois fois par jour, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations spéciales - Gériatrie**).

Insuffisance hépatique: ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est contre-indiqué pour les patients ayant des troubles hépatiques importants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale: Comme tout autre AINS, ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/sec). Il a été observé que l'administration de 1 200 mg d'ibuprofène par jour sur une période d'une semaine altérerait la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale modéré. Le méthocarbamol est également susceptible d'affecter la fonction rénale si le traitement dépasse les 5 jours (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Réactions rénales**). Son utilisation devrait se limiter à la prise d'un caplet **jusqu'à un maximum de trois fois par jour**, puisque ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg). Son utilisation devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible afin de minimiser le risque potentiel d'un événement indésirable. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est contre-indiqué pour les patients atteints d'insuffisances rénales graves (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/sec) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et enfants de plus de 12 ans: Ne pas dépasser un caplet toutes les 4 à 6 heures ou plus de 3 caplets par jour (24 heures) sauf sur l'avis d'un médecin, car ceci correspond aux doses maximales d'ibuprofène permises en vente libre par dose (400 mg) et par jour (1 200 mg).

Les caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devraient préférablement être pris sur un estomac vide, toutefois, si cela irrite votre estomac, ils peuvent être pris avec de la nourriture ou du lait.

L'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devrait se limiter à la plus courte durée de traitement possible. Si la douleur persiste au-delà de 5 jours, consulter un professionnel de la santé.

Dose oubliée

Les patients qui oublient de prendre une ou plusieurs doses de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE ne devraient pas augmenter la dose suivante pour compenser la ou les dose(s) oubliée(s), mais plutôt reprendre à leur dosage normal selon la fréquence prévue et sans dépasser le maximum recommandé pour 24 heures.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

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

La toxicité liée à une surdose d'ibuprofène dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion. Il est nécessaire d'évaluer chaque cas séparément étant donné que la réponse individuelle peut varier. Des effets toxiques sévères et la mort, même si ceux-ci sont rares, ont été signalés suite à une surdose d'ibuprofène. Les symptômes les plus fréquents suite à une surdose d'ibuprofène incluent des douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie et somnolence. D'autres symptômes du SNC incluent des maux de tête, de l'acouphène, des dépressions du SNC, et des crises épileptiques. L'acidose métabolique, le coma, l'insuffisance rénale aiguë et l'apnée (principalement chez les patients pédiatriques très jeunes) se produisent rarement. La toxicité cardio-vasculaire, incluant l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire ont aussi été signalés.

Traitement recommandé en cas de surdosage

Traitement en cas de surdosage au méthocarbamol: Dans les 30 à 60 minutes suivant l'ingestion de méthocarbamol, le lavage gastrique ou l'induction de vomissements sont susceptibles de réduire le risque d'absorption du méthocarbamol. D'autres mesures d'appoint comprennent le dégagement des voies respiratoires, le contrôle des urines et des signes vitaux, ainsi que l'administration de fluides par voie intraveineuse, selon le cas. Il n'existe aucune expérience de traitement à la diurèse forcée ou à la dialyse en cas de surdosage au méthocarbamol. De la même manière, l'utilité de l'hémodialyse pour traiter un surdosage au méthocarbamol n'est pas déterminée.

En cas de surdosage aigu, l'estomac doit être vidé en induisant des vomissements (uniquement chez les patients toujours alertes) ou par lavage gastrique. Le vomissement

est plus efficace s'il est amorcé dans les 30 minutes après l'ingestion. L'administration par voie orale de charbon activé peut aider à réduire l'absorption de l'ibuprofène lorsqu'il est administré moins de deux heures après l'ingestion. Certaines preuves existent démontrant que l'administration répétée de charbon activé permet de lier le médicament ayant diffusé de la circulation⁸¹. Inciter la diurèse peut aussi être utile. Le traitement d'un surdosage aigu est essentiellement un traitement d'appoint. La gestion de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut s'avérer nécessaire.

Chez les patients pédiatriques, l'estimation de la quantité d'ibuprofène ingéré en fonction du poids corporel pourrait aider à prévoir les risques de toxicité, malgré qu'il soit indispensable d'évaluer la situation au cas par cas. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. On peut induire des vomissements chez les patients pédiatriques ayant pris de 100 à 200 mg/kg du médicament et les garder sous observation pendant au moins quatre heures. Pour ce qui est des enfants ayant ingéré de l'ibuprofène à des quantités allant de 200 à 400 mg/kg, il faut immédiatement procéder au lavage gastrique et les garder sous observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène requièrent un examen médical immédiat par un médecin, une surveillance étroite et un traitement d'appoint approprié. Il n'est pas recommandé d'induire des vomissements dans le cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les patients adultes, la dose ingérée ne semble pas être un facteur de prédiction du niveau de toxicité. La nécessité d'un examen médical et d'un suivi dépend des circonstances au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes symptomatiques doivent être soigneusement évalués, observés et pris en charge.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Méthocarbamol

Mode d'action

Le mode d'action du méthocarbamol n'est pas clairement établi. Il agirait sur le système nerveux central, possiblement par dépression des réflexes polysynaptiques.

Pharmacodynamique

Le méthocarbamol est un médicament qui soulage efficacement les spasmes musculaires et la douleur causée par des troubles musculo-squelettiques aigus résultant de traumatismes et d'inflammation^{3,6}. Tous les médicaments combinant le méthocarbamol et l'aspirine ont contribué aux effets thérapeutiques dans le cas de problèmes musculo-squelettiques aigus tels que les spasmes, la douleur et les endolorissements^{9,82}.

Pharmacocinétique

Absorption: Lorsque le méthocarbamol est administré par voie orale, il est absorbé par le tractus gastro-intestinal. Des études menées sur des animaux ont indiqué que l'absorption s'effectue au niveau de l'intestin grêle⁸³. Dans le cadre d'une étude comparative de biodisponibilité, la concentration plasmatique maximale a été atteinte au bout d'environ 45 minutes après la prise par voie orale de méthocarbamol en combinaison avec de l'ibuprofène. La demi-vie plasmatique du méthocarbamol était de l'ordre de $1,25 \pm 0,27$ heures lorsque administré en monothérapie et de l'ordre de $1,30 \pm 0,29$ heures lorsque administré en combinaison avec de l'ibuprofène.

Distribution: La distribution du méthocarbamol a été étudiée par Campbell *et al* chez des chiens femelles enceintes ou non⁸³. L'administration de méthocarbamol radiomarqué (C^{14}) ou non dans une anse attachée du jéjunum chez des chiens sous anesthésie a démontré que la radioactivité liée au méthocarbamol était facilement absorbée par l'intestin et largement diffusée dans tous les tissus de l'organisme (les concentrations les plus élevées étaient dans le foie et les reins) et les fluides (y compris la diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique). Chez le chien, la radioactivité liée au méthocarbamol a aussi diffusé au travers du placenta jusqu'au fœtus⁸³.

Le méthocarbamol est lié de 46 à 50 % aux protéines⁸⁵.

Métabolisme: Il a été démontré que le corps humain arrive à métaboliser le méthocarbamol, probablement dans le foie, par les processus de désalkylation, d'hydroxylation ainsi qu'à l'aide d'acide glucuronique et de sulfate. Deux métabolites ont été identifiés, soit le 3-(2-hydroxyphénoxy),propane-1,2-diol-1-carbamate et le 3-(4-hydroxy-2-méthoxyphénoxy)-propane-1,2-diol-1-carbamate.

Excrétion: Des études, menées auprès de sujets ayant reçu du méthocarbamol radiomarqué (C^{14}), ont indiqué que de 97 à 99 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les urines trois jours après l'administration⁸⁶. Une étude de proportionnalité de doses uniques de 500 mg, de 1 500 mg et de 3 000 mg chacune a démontré que la cinétique du méthocarbamol n'est pas linéaire. Cependant, les taux d'élimination suggèrent qu'il ne devrait pas y avoir d'accumulation en cas d'administration répétée toutes les six heures⁸⁷.

Par ailleurs, des quantités infimes de méthocarbamol sous forme inchangée ont été récupérées dans les fèces⁸⁶.

Populations particulières et affections connexes

Cirrhose: Une certaine accumulation de méthocarbamol administré aux doses habituelles peut être observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique. Au bout de six heures, les concentrations plasmatiques du méthocarbamol chez les patients cirrhotiques étaient environ six fois plus élevées que la normale.

Insuffisance rénale: Aucun changement dans le métabolisme du méthocarbamol n'a été noté chez six patients présentant une insuffisance rénale chronique ni chez un groupe composé de sujets jeunes et âgés.

Ibuprofène

Mode d'action

L'ibuprofène, comme tous les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, est un analgésique, un antipyrétique et un anti-inflammatoire⁸⁸. Il y a des indices probants qui appuient l'hypothèse selon laquelle l'action de l'ibuprofène (comme celle de tout autre AINS) repose sur une diminution de la biosynthèse des prostaglandines⁸⁹.

Les prostaglandines sont des acides gras endogènes présents dans la plupart des tissus. On croit qu'elles constituent un facteur commun dans la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Il semble que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation, comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les cytokinines. L'enzyme qui joue un rôle de catalyseur du processus de biosynthèse de la prostaglandine est la prostaglandine dite endopéroxyde synthase, également connue sous le nom de cyclo-oxygénase. Certaines évidences ont permis de démontrer que le principal mode d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine⁹⁰. D'autres effets pharmacologiques ont également été constatés, comme le lysosome et la stabilisation de la membrane cellulaire, mais le lien entre ces effets et les valeurs analgésiques et antipyrétiques de l'ibuprofène n'est pas encore clairement établi.

Pharmacodynamique

L'ibuprofène, comme tous les autres AINS, démontre une activité anti-inflammatoire aux doses élevées⁸⁴. Aux doses pour adulte permises en vente libre (200 mg à 400 mg), soit moins élevées, l'ibuprofène soulage la douleur d'intensité faible à modérée¹¹⁵⁻¹¹⁹ et réduit la fièvre¹²⁰⁻¹²². L'activité analgésique/antipyrétique de l'ibuprofène, similaire à l'acide salicylique, le modèle de cette classe de médicament, se produit aux doses moins élevées que celles requises pour les effets anti-inflammatoires qui nécessitent une administration continue à des doses individuelles plus élevées⁴².

Les études cliniques démontrent que l'effet clinique dure jusqu'à 8 heures pour la fièvre et jusqu'à 6 heures pour la douleur.

Pharmacocinétique

Absorption: L'ibuprofène est rapidement et presque complètement absorbé. Chez les adultes, la concentration sérique maximale est atteinte environ 1 à 2 heures suivant l'administration⁹². Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative, il a été observé que la concentration plasmatique maximale de l'ibuprofène administré en monothérapie était atteinte après environ 1,6 heures et après environ 1,3 heures lorsque co-administré avec le méthocarbamol. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène administré en monothérapie était de l'ordre de $2,11 \pm 0,43$ heures et de $2,08 \pm 0,37$ heures lorsqu'il était administré de façon concomitante. La nourriture réduit le taux d'absorption du médicament sans pour autant affecter son degré d'absorption⁹².

Distribution: Le volume de distribution du médicament chez les adultes, lorsqu'administré par voie orale, est de 0,1 à 0,2 L/kg⁴⁰. Chez l'humain, des quantités de médicament ont été mesurées dans le liquide synovial de tissus enflammés dans les 5 à 12 heures suivant son administration par voie orale^{93,94}. Chez les enfants (âge moyen de onze ans), la concentration maximale dans le liquide synovial a été atteinte 5 à 6 heures après la prise du médicament par voie orale⁹⁵.

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est fortement lié au plasma humain total ainsi qu'au site II de l'albumine purifiée⁴⁰. Une administration répétée ne semble pas produire d'accumulation plasmatique importante de l'ibuprofène ni de ses métabolites⁹².

Métabolisme: L'ibuprofène est un mélange racémique du R-(-) ibuprofène et du S-(+) ibuprofène. Chez les humains, le R-(-) ibuprofène subit une conversion d'énantiomères considérable sous la forme du S-(+) ibuprofène, en moyenne entre 53 % et 65 %⁹⁶. Le S-(+) ibuprofène est considéré comme l'énantiomère le plus actifs du point de vue pharmacologique. Les deux principaux métabolites soit l'acide 2-4'(2-carboxpropyl) phénylpropionique et l'acide 2-4'(2-hydroxy-2-méthylpropyl) phénylpropionique, ont été identifiés dans le plasma et l'urine⁹⁷. Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été retrouvés dans l'urine en très faibles concentrations^{98,99}. Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme l'agent catalytique le plus important dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de la forme R-(-) et S-(+) de l'ibuprofène¹⁰⁰. Environ 80 % de la dose est récupérée dans les urines, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués⁴⁰. Chez le rat, l'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes métabolisant ce médicament⁹⁷.

Excrétion: La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène chez les adultes est de 1,5 à 2 heures¹⁰¹. Le composé d'origine et les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine et de façon minimale par la bile et les fèces. Entre 70 % et 90 % de la dose administrée est récupérée dans l'urine après 24 heures¹⁰².

Populations particulières et affections connexes

Gériatrie: Il n'existe pas de données indiquant que l'ibuprofène est métabolisé ou éliminé de façon différentielle chez les personnes âgées. Une évaluation pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets gériatriques âgés entre 65 et 78 ans et comparé à des sujets âgés de 22 à 35 ans a révélé qu'il n'y a pas de différence clinique significative dans les profils cinétiques de l'ibuprofène pour ces groupes d'âge¹⁰³. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces deux populations quant au profil d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

Pédiatrie: Le profil pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évalué chez les enfants, ceux-ci métabolisant l'ibuprofène de façon similaire à l'adulte. Il a été rapporté par Walson que la concentration plasmatique maximale de l'ibuprofène était atteinte à 1,5 heures pour les enfants de moins de 12 ans ayant reçu 10 mg d'ibuprofène par kg. L'ibuprofène est ensuite éliminé selon une demi-vie plasmatique de 1,8 heures¹⁰⁴. Ainsi, le

profil pharmacocinétique de l'ibuprofène semble être similaire dans tous les groupes d'âge évalués.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (méthocarbamol 500 mg et ibuprofène 400 mg): Chaque comprimé est de forme ovale et enrobé d'une pellicule bicouche. Le caplet est imprimé en creux avec un "P" du côté blanc et avec un "E" et "S" séparée par une ligne sécable du côté bleu-gris. Les caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE sont offerts en bouteilles de 50 caplets et en plaquettes alvéolées de 18 caplets (9 x 2).

Composition: Les ingrédients non-médicinaux de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE incluent AD&C bleu n° 2, de l'amidon pré-gélatinisé, de la cellulose microcristalline, du croscarmellose de sodium, du dioxyde de silicium colloïdal, du glycolate d'amidon sodique, de l'hypromellose, du lauryl sulfate de sodium, de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol, de la povidone, et du stéarate de magnésium.

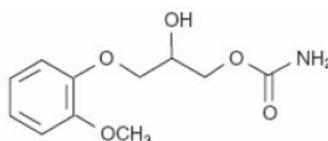
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

Méthocarbamol

Nom propre:	Méthocarbamol
Nom chimique:	Carbamate de 3-(2-méthoxyphénoxy)-1,2-propanediol
Formule moléculaire et masse moléculaire:	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅ ; 241,25
Formule développée:	



Propriétés physicochimiques:

Caractéristiques physiques:

Poudre ou cristaux blancs

Solubilité:

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

Valeurs du pKa et du pH:

Le pH d'une solution aqueuse à 1 % se situe entre 6 et 8.

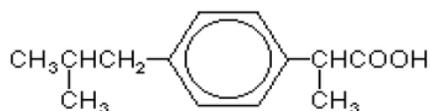
Point de fusion:

92 à 94 °C

Ibuprofène

Nom propre :	Ibuprofène
Nom chimique:	Acide 2-(p-isobutylphényl)-propionique
Formule moléculaire et masse moléculaire:	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ ; 206,28

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Caractéristiques physiques:

Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs avec une odeur caractéristique.

Solubilité:

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

Valeurs du pKa et du pH:

pH de 4,6 à 6,0 dans une solution de 1 partie pour 20 parties

Point de fusion:

75 à 77 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité a été menée auprès de 35 volontaires masculins sains à jeun ou non. Le taux et le degré d'absorption du méthocarbamol et de l'ibuprofène ont été mesurés et comparés suite à l'administration d'une dose unique d'un caplet de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience Inc.) administré à jeun ou non et d'un comprimé de Robaxin[®] (méthocarbamol) 500 mg (Wyeth Consumer Healthcare inc.) co-administré avec un comprimé d'Advil[®] Extra Fort (ibuprofène) 400 mg (Wyeth Consumer Healthcare inc.) lorsqu'à jeun. Un sommaire des résultats est inclus ci-dessous:

Méthocarbamol (1 x 500 mg de méthocarbamol/400 mg d'ibuprofène ou 1 x 500 mg de méthocarbamol; à jeun) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai^a	Référence^b	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
SSC _T (ng·h/mL)	18 968 19 837 (31,0)	18 836 19 686 (31,1)	100,70	95,26 – 106,45
SSC _I (ng·h/mL)	19 512 20 421 (31,5)	19 463 20 311 (30,7)	100,25	95,03 – 105,75
C _{max} (ng/mL)	7 443 7 707 (25,5)	7 101 7 391 (28,4)	104,82	95,03 – 115,63
T _{max} ^c (h)	0,83 (0,33 – 4,00)	0,83 (0,33 – 5,00)		
T _{1/2} ^d (h)	1,46 (18,5)	1,46 (16,0)		

^a Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada).

^b Comprimés de Robaxin[®] (méthocarbamol) 500 mg (Wyeth Consumer Healthcare inc.) achetés au Canada.

^c Exprimé comme la médiane (étendue) seulement.

^d Exprimé comme la moyenne géométrique (CV %) seulement.

Méthocarbamol
(1 x 500 mg de méthocarbamol/400 mg d'ibuprofène; à jeun ou non)
Données mesurées

Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Essai^a	Référence^b	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
SSC _T (ng·h/mL)	14 982 15 955 (37,6)	18 968 19 837 (31,0)	78,98	74,72 – 83,50
SSC _I (ng·h/mL)	15 577 16 607 (38,6)	19 512 20 421 (31,5)	79,84	75,68 – 84,22
C _{max} (ng/mL)	4 670 4 969 (36,0)	7 443 7 707 (25,5)	62,74	56,88 – 69,21
T _{max} ^c (h)	1,50 (0,67 – 5,00)	0,83 (0,33 – 4,00)		
T _{1/2} ^d (h)	1,41 (20,0)	1,46 (18,5)		

^a Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada) administré non à jeun.

^b Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada) administré à jeun.

^c Exprimé comme la médiane (étendue) seulement.

^d Exprimé comme la moyenne géométrique (CV %) seulement.

Ibuprofène
(1 x 500 mg de méthocarbamol/400 mg d'ibuprofène ou 1 x 400 mg d'ibuprofène; à jeun)
Données mesurées

Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Essai^a	Référence^b	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
SSC _T (ng·h/mL)	132,362 133,855 (14,7)	130,157 131,546 (14,0)	101,69	99,25 – 104,20
SSC _I (ng·h/mL)	139,656 141,578 (16,9)	137,095 138,871 (15,7)	101,87	99,07 – 104,74
C _{max} (ng/mL)	37,016 37,482 (16,0)	38,501 39,025 (16,2)	96,14	89,49 – 103,30
T _{max} ^c (h)	1,25 (0,67 – 4,00)	1,25 (0,67 – 5,00)		
T _{1/2} ^d (h)	2,17 (17,0)	2,18 (13,9)		

^a Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada).

^b Comprimés de Advil® Extra Fort (ibuprofène) 400 mg (Wyeth Consumer Healthcare inc.) achetés au Canada.

^c Exprimé comme la médiane (étendue) seulement.

^d Exprimé comme la moyenne géométrique (CV %) seulement.

Ibuprofène (1 x 500 mg de méthocarbamol/400 mg d'ibuprofène; à jeun ou non) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai^a	Référence^b	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
SSC _T (ng·h/mL)	117,076 118,074 (13,5)	132,362 133,855 (14,7)	88,45	86,32 – 90,63
SSC _I (ng·h/mL)	128,640 130,451 (15,0)	139,656 141,578 (16,9)	92,11	89,55 – 94,75
C _{max} (ng/mL)	28,527 29,274 (23,9)	37,016 37,482 (16,0)	77,07	71,73 – 82,80
T _{max} ^c (h)	1,75 (0,50 – 5,05)	1,25 (0,67 – 4,00)		
T _{1/2} ^d (h)	2,32 (24,6)	2,17 (17,0)		

^a Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada) administré non à jeun.

^b Caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) 500 mg/400 mg (Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada) administré à jeun.

^c Exprimé comme la médiane (étendue) seulement.

^d Exprimé comme la moyenne géométrique (CV %) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Méthocarbamol^{86,83,105}

Des études pharmacocinétiques chez l'humain montrent que la concentration plasmatique maximale est rapidement atteinte, soit en moins de deux heures.

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

Selon des études à court terme visant à mesurer les niveaux de méthocarbamol dans les viscères d'animaux, les concentrations les plus élevées ont été observées au niveau du foie et des reins. Des études pharmacocinétiques menées chez des chiens ont montré qu'une dose unique est éliminée de l'organisme en trois jours environ. Des études expérimentales sur animaux ont également prouvé que le méthocarbamol traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique⁸³.

Selon des études expérimentales sur des animaux, la prolongation synergique de l'effet de sommeil induite par l'hexobarbital par le méthocarbamol semble indiquer une action sur les centres supraspinaux du cerveau¹⁰⁶.

Ibuprofène

Chez l'animal

Chez les rats, le pic de concentration plasmatique était atteint au plus court intervalle de temps examiné ou même avant celui-ci (20 minutes dans le groupe recevant 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe recevant 150 mg/kg) et des pics ont été observés après 45 minutes de traitement dans presque tous les tissus examinés suite à l'administration de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène radiomarqué au C¹⁴. La concentration plasmatique et tissulaire avait diminué à des niveaux extrêmement bas six heures après l'administration de la dose de 20 mg/kg et 17 heures après l'administration de la dose de 150 mg/kg. En tout, 16 à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène avait été excrétés dans l'urine¹⁰⁷.

Une dose semblable a été administrée à des chiens sur des périodes allant jusqu'à six mois sans que l'accumulation du médicament ou de ses métabolites n'ait été observée¹⁰⁷.

Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les animaux

Comme beaucoup d'autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire en empêchant le dépôt des plaquettes dans l'artère lors de la greffe aortopulmonaire chez le chien¹⁰⁸. L'action protectrice contre l'embolie pulmonaire fatale chez les lapins lorsque de l'ibuprofène est injecté

par voie intraveineuse avec de l'acide arachidonique, peut aussi se rapporter à l'inhibition plaquettaire¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Diverses prostaglandines et le thromboxane A₂ (TXA₂) constituent des facteurs importants dans l'agrégation plaquettaire¹¹¹. L'inhibition de la cyclo-oxygénase diminue la production et la libération du TXA₂, réduisant de ce fait l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène peut également réduire la fluidité de la membrane plaquettaire, ce qui réduit l'agrégation¹¹², mais on ignore dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse du TXA₂ joue un rôle dans cet effet.

Chez l'humain

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés de l'urine de patients ayant reçu le médicament pendant un mois. Les métabolites ont été identifiés en tant qu'acide 2-4'(2-hydroxy-2-méthylpropyl) phénylpropionique (métabolite A) et acide 2-4'(2-carboxpropyl) phénylpropionique (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrété de l'urine des patients sous forme de métabolite B, 1/10 en tant qu'ibuprofène inchangé et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pu être identifié dans l'urine¹⁰⁷.

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

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

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

TOXICOLOGIE

Méthocarbamol

Toxicité aiguë chez l'animal: Chez le rat, la dose létale médiane (LD₅₀) a été déterminée avec la combinaison de médicaments oraux (méthocarbamol 2,5 et ibuprofène 1 p/p) et avec les doses de méthocarbamol et d'ibuprofène suivantes, administrées en monothérapie:

	LD ₅₀ (mg/kg)
Méthocarbamol /Ibuprofène (2,5/1)	2 367,7
Méthocarbamol	3 576,2
Ibuprofène	762,9

La LD₅₀ des médicaments administrés en association était de 2 367,7 mg/kg. La dose létale médiane contenait 676,5 mg d'ibuprofène et 1 691,2 mg de méthocarbamol. La quantité d'ibuprofène de cette co-administration avoisine la LD₅₀ pour l'ibuprofène qui est de 762,9 mg/kg. Ceci permet de supposer que l'ibuprofène serait le seul responsable de la toxicité/mortalité observé chez les animaux recevant cette co-administration. Les résultats indiquent également que chez le rat, l'association d'ibuprofène et de méthocarbamol (1:2,5) n'influe pas sur la toxicité aiguë de ceux-ci individuellement lorsqu'administré par voie orale.

Toxicité subaiguë: Chez le chien, aucun signe de toxicité n'a été observé au cours de la période d'observation de 30 jours suivant l'administration par voie orale de doses quotidiennes de 200, 400, 600 et 1 000 mg/kg. À une dose quotidienne de 1 200 mg/kg, un tremblement transitoire, ainsi que la perte du réflexe de redressement et de salivation ont été observés. Une ataxie, légèrement plus persistante, a également été observée¹¹³.

Toxicité chronique: Chez le rat, l'administration par voie orale de doses quotidiennes allant jusqu'à 1 600 mg/kg pendant 13 semaines a produit des effets toxiques uniquement aux doses les plus élevées. À des doses de 1 600 mg/kg/jour, un affaissement des membres postérieurs et une démarche myopathique ont été constatés durant les 6 à 8 premières semaines de l'étude. Des doses quotidiennes de 800 mg/kg et plus ont entraîné une réduction importante de la masse corporelle¹¹³. Aucun changement histologique n'a été signalé.

Pénétration dans le fœtus animal: Le passage de méthocarbamol jusqu'au fœtus a été observé chez diverses espèces. Cependant, plusieurs études sur le méthocarbamol menées auprès de diverses espèces n'ont révélé aucun effet tératogène potentiel¹¹³.

Ibuprofène

Études de toxicité à dose unique: Des études de toxicité à dose unique ont été menées chez des souris, des rats et des chiens¹⁰⁷. Les valeurs des doses létales médianes (LD₅₀) pour l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de masse corporelle, sont présentées ci-dessous:

Souris:	Voie orale	800 mg/kg
	Voie intrapéritonéale	320 mg/kg
Rat:	Voie orale	1 600 mg/kg
	Voie sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement se présentaient sous forme de prostration chez la souris, et sous forme de sédation, de prostration, de perte du réflexe de redressement et de gêne respiratoire chez le rat. La mort est survenue dans les 3 jours suivant l'administration de l'ibuprofène dû à des ulcères gastriques perforés chez les souris et à des ulcérations intestinales chez les rats, quelle que soit la voie d'administration.

Chez le chien, les effets indésirables suivants ont été observés suite à l'administration d'ibuprofène pour des doses uniques de 125 mg/kg et plus: vomissements, albuminurie

fonctionnelle, perte de sang dans les fèces, gastrite érosive antrale et pylorique. Aucun effet indésirable n'a été observé avec des doses de 20 ou de 50 mg/kg.

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

Les rats recevant l'ibuprofène pendant 26 semaines se sont développés normalement, excepté les mâles recevant quotidiennement 180 mg/kg qui ont eu un gain de poids nettement inférieur à ceux du groupe témoin. Un rat recevant quotidiennement 180 mg/kg est mort des suites de lésions intestinales et cette mort était vraisemblablement reliée au traitement. Les mâles et les femelles recevant quotidiennement 180 mg/kg étaient anémiques; la leucocytémie et les activités des transaminases glutamiques pyruviques plasmatiques n'ont subi aucune modification importante. En règle générale, le ratio poids organe – poids corporel des mâles ayant reçu des doses quotidiennes de 180 mg/kg était supérieur à la normale. Pour certains organes, cela s'expliquait par le fait que les mâles pesaient moins que ceux du groupe témoin. Les organes ayant augmenté de volume étaient le foie, le rein et la rate. Les mêmes organes avaient également augmenté de volume chez les femelles recevant quotidiennement 180 mg/kg, bien que ces femelles aient eu le même poids corporel que celles du groupe témoin. En outre, les poids combinés de la vésicule séminale et de la prostate étaient inférieurs à la normale et une augmentation du poids utérin ont été observés. Le poids de la glande thyroïde des mâles recevant 180, 60 et 20 mg/kg/jour a connu une légère augmentation, la même pour les trois doses; toutefois, une augmentation semblable n'a pas été observée chez les femelles. Aucun changement histologique important n'a été observé au niveau des tissus des rats, sauf pour la présence d'ulcères intestinaux chez 1 mâle et 3 femelles recevant 180 mg/kg/jour.

L'expérience décrite ci-dessus a été adaptée pour déterminer si les effets du traitement d'ibuprofène chez des rats étaient réversibles à la fin du traitement¹⁰⁷. Par conséquent, des rats ont reçu quotidiennement des doses d'ibuprofène de 180, 60 ou 20 mg/kg pendant 13 semaines au lieu de 26 semaines. La moitié des animaux dans chaque groupe ont été euthanasiés et les rats restants ont été suivis sans traitement pendant trois semaines additionnelles pour ensuite être euthanasiés à leur tour. Des examens hématologiques ont été effectués après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Les résultats obtenus au terme de la phase de traitement de 13 semaines étaient similaires à ceux obtenus précédemment avec les rats traités pendant 26 semaines. Chez les mâles recevant 180 mg/kg/jour, on notait une augmentation du volume des reins, de la rate et des testicules; chez les animaux traités avec des doses moindres, les organes conservaient un poids normal. Les femelles traitées avec l'une ou l'autre des trois doses présentaient une augmentation du volume des reins et cette augmentation dépendait de la dose reçue. Une augmentation du volume du foie et des ovaires a été observée chez les femelles ayant reçu 180 mg/kg/jour, et une augmentation de la rate et des ovaires chez celles traitées avec 60 mg/kg/jour. Aucun des organes

hypertrophiés ne présentait d'anomalies histologiques. Trois semaines suivant l'arrêt du traitement, le ratio poids organe-poids corporel était revenu à la normale ou presque. Les rats recevant quotidiennement 180 mg/kg étaient anémiques à partir de la semaine 4 du traitement et ils présentaient des lésions intestinales à l'examen effectué après la dernière dose. Ces effets n'ont pas été observés aux doses inférieures, confirmant ainsi les résultats de la première expérience. Étant donné que la dose la plus élevée de 180 mg/kg/jour n'était que modérément toxique, un autre groupe de rats a été traité avec 540 mg/kg/jour¹⁰⁷. Tous ces rats sont morts ou ont été euthanasiés *in extremis* après 4 jours de traitement. Ils présentaient tous une ulcération intestinale accompagnée d'une péritonite et certains présentaient également une légère dilatation tubulaire rénale.

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

Potentiel carcinogène: Des doses quotidiennes de 180 mg/kg d'ibuprofène ont été administré par voie orale à 30 rats mâles et 30 rats femelles sur une période de 55 semaines, suivi de doses quotidiennes de 60 mg/kg pendant les 60 semaines. Le seul effet pathologique observé était l'ulcération intestinale. Aucune trace d'induction de tumeur n'a été observée permettant ainsi de conclure que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez le rat¹¹⁴.

Études tératogènes chez le lapin: Des lapins blancs néo-zélandais ont reçu des doses quotidiennes de 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg d'ibuprofène du jour 1 au jour 29 de la gestation. Le poids fœtal moyen est demeuré inchangé et la taille de la portée est demeurée inchangée aux doses les plus faibles. Des malformations congénitales ont été observées dans les groupes traités et non traités de façon inconsistante, sauf pour une portée de 4 jeunes petits atteints de cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène chez le lapin lorsqu'il est administré à des doses toxiques¹⁰⁷.

Études tératogènes chez le rat: Des femelles albinos récemment accouplées ont été traitées quotidiennement avec de l'ibuprofène à raison de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg du jour 1 au jour 20 de la gestation. L'ibuprofène n'a entraîné aucun effet embryotoxique ou tératogène, et ce, même lorsqu'il était administré à des doses ulcérogènes¹⁰⁷.

Pénétration d'ibuprofène dans le fœtus de lapin et de rat: Des lapins femelles et des rats femelles en fin de gestation ont été traitées avec de l'ibuprofène radiomarqué au C¹⁴ à raison de doses uniques de 60 et 20 mg/kg, respectivement. Les lapins ont été euthanasiés trois heures après le traitement et les rats, 1,5 heures après; et c'est alors que le sang maternel et le sang fœtal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été décelées chez la mère et le fœtus, ce qui indique que l'ibuprofène et ses métabolites traversent aisément la barrière placentaire pour se retrouver dans la circulation foetale¹⁰⁷.

RÉFÉRENCES

1. Utterback RA and Tenney PH. Methocarbamol in the therapy of tetanus. *Arch Neurol* 1963;9:555-560.
2. Valtonen EJ. A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr Med Res Opinion* 1975;3(6):382-385.
3. Dent RW and Ervin DK. Relief of acute musculoskeletal symptoms with intravenous methocarbamol: A placebo controlled study. *Curr Ther Res* 1976;20(5):661-665.
4. Hudgins AP. Clinical evaluation of methocarbamol. *Clin Med* 1959; 2321-2324.
5. 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.
6. Tisdale SA Jr and Ervin DK. A controlled study of methocarbamol (Robaxin®) in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr Ther Res* 1975;17(6):525-530.
7. Gready DM. Parafon Forte versus Robaxial in skeletal muscle disorders: a double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1976;20(5):666-673.
8. Middleton RSW. A comparison of two analgesic muscle relaxant combinations in acute back pain. *Br J Clin Pract* 1984;38(3);107-9.
9. Tisdale SA and Ervin DK. Controlled clinical trial of robaxial. *Curr Ther Res* 1978;23(2):166-172.
10. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E *et al.* Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989;29:1026-1030.
11. Cooper SA. The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986;7(8):578-597.
12. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD *et al.* Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen –codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:94S-105S.
13. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG *et al.* Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991;11:64-70.

14. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF *et al.* Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:343-352.
15. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG *et al.* Analgesic efficacy of low dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986;6:318-322.
16. Mehlich DR, Sollecito WA, Helfrick JF *et al.* Multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990;121:257-263.
17. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS *et al.* The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994;106:88-95.
18. Corson SL and Bolognese RJ. Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
19. Dawood MY. Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994;34:1014.
20. Shapiro SS and Diem K. The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981;30(3):327-334.
21. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, *et al.* Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979;54(4):456-460.
22. Milsom I and 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.
23. Morrison JC, Ling FW, Forman EK, *et al.* Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980;73(8):999-1002.
24. Minor MG and Schachtel BP. Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990;30:846.
25. Jain AK, Vargas R, McMahon FG. The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:153.
26. Thoden WR and Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995;35:929.
27. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1120-1125.

28. Schachtel BP and Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988;28:471-474.
29. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeila E *et al.* Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-107.
30. 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.
31. Bertin L, Pons G, d'Athis P *et al.* 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.
32. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM *et al.* A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:76-82.
33. Lohokare SK and Jog V. Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991;6:158.
34. Muckle DS. Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft-tissue Injuries. *Rheumatol and Rehabil.* 1974;13(3):141-147.
35. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR *et al.* Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:704-711.
36. Product Monograph - Advil[®], 2002.
37. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE *et al.* Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154:311-316.
38. Robax[®] Platinum Monograph Caplets Product Monograph, p. 9 Ref. 83. Wyeth Consumer Healthcare Inc., Mississauga, Ontario, Canada. Date of Preparation: December 16, 2003.
39. Lampert M, Villarreal J, Lopez V *et al.* Methocarbamol in the management of tetanus. *Texas State J Med*;62:55-59.
40. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-154.
41. Walter K and Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997;44:211-212.

42. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; 674-689, 700-703.
43. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM *et al.* The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999;18:89-98.
44. Robax[®] Platinum Monograph Caplets Product Monograph, p. 15 Ref. 58. Wyeth Consumer Healthcare Inc., Mississauga, Ontario, Canada. Date of Preparation: December 16, 2003.
45. Skeletal Muscle Relaxants (Systemic) Methocarbamol. USPDI 27th Edition, 2007;2632-2633.
46. Skeletal Muscle Relaxants 12:20. Methocarbamol. AHFS Drug Information 2009;1418-1419.
47. Methocarbamol DrugDex Drug Evolution, Revised December 1999.
48. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345-376.
49. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S *et al.* Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:897-906.
50. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992;12:403-407.
51. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS *et al.* Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995;17:587-601.
52. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G *et al.* The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39:520-532.
53. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986;2:292.
54. Ewell A, Toth F, Wolfe B *et al.* Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil[®] spontaneous adverse experience reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998;7:S101.
55. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ *et al.* Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987;7(5):413-416.
56. Fommei E, Ghione S, Palla L *et al.* Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects

- on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987;22:183-189.
57. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD *et al.* Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997;24:1137-1144.
 58. Minuz P, Lechi A, Arosio E *et al.* Antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987;3:645-653.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Pancera P, Arosio E, Minuz P *et al.* Changes in peripheral hemodynamics and vasodilating prostaglandins after high-dose short-term ibuprofen in chronically treated hypertensive patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;54:217-222.
 63. Harvey PJ, Wing LM, Beilby J *et al.* Effect of indomethacin on blood pressure control during treatment with nitrendipine. *Blood Press* 1995;4:307-312
 64. Minuz P, Pancera P, Ribul M *et al.* Amlodipine and haemodynamic effects of cyclooxygenase inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:45-50.
 65. Houston MC, Weir M, Gray J *et al.* 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.
 66. Klassen DK, Jane LH, Young DY *et al.* Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients with hypertension patients treated with nifedipine. *AM J Hypertens* 1995;8:146-153.
 67. Muck W, Heine PR, Schmage N *et al.* Steady-state pharmacokinetics of nimodipine during chronic administration of indomethacin in elderly healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1995;45:460-462.
 68. Polonia J, Boaventura I, Gama G *et al.* Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effect of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:925-931.
 69. Wong DG, Spence JD, Lamki L *et al.* Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on

- control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet* 1986;1:997-1001.
70. MICROMEDEX Healthcare Series [Internet]. Denver, CO: Thomson Reuters, 2002. [cited 2009 Oct 29]. <http://www.thomsonhc.com>.
 71. Penner JA, Abbrecht PH. Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975;18:862-871.
 72. Slattery JT and Levy G. Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977;66:1060.
 73. Product Information. Lodine[®] oral capsule, oral Tablet, etodolac oral capsule, oral tablet. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia PA, June 2005.
 74. Harris KP, Jenkins D, Walls J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclosporine: a potentially serious adverse interaction. *Transplantation* 1988;46:598-599.
 75. Branthwaite JP and Nicholls A. Cyclosporine and diclofenac interaction in rheumatoid arthritis (letter). *Lancet* 1991;337:252.
 76. Deray G, Le Hoang P, Aupetit B *et al.* Enhancement of cyclosporine A nephrotoxicity by diclofenac (letter). *Clin Nephrol* 1987;27:213-214.
 77. Sheiner PA, Mor E, Chodoff L *et al.* Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. *Transplantation* 1994;57:1132-1133.
 78. Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(1):108-110.
 79. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48:161-163.
 80. 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.
 81. USP I: 2002: p.426-427.
 82. 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.
 83. Campbell AD, Coles FK, Eubank LL *et al.* Distribution metabolism of methocarbamol. *J Pharmacol Exp Ther* 1961;131:18-25.
 84. Brooks CD, Schlagel CA, Sekhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of

- ibuprofen. *Curr Ther Res* 1973; 15:180-190.
85. Drugs Information Online, Methocarbamol, 2007. <http://www.drugs.com>
 86. Bruce RB, Turnbull LB, Newman JH. Metabolism of methocarbamol in the rat, dog and human. *J Pharm Sc* 1971;60(1):104-106.
 87. Robax® Platinum Caplets Product Monograph, p. 3, Ref. 20. Wyeth Consumer Healthcare Inc., Mississauga, Ontario, Canada. Date of Preparation: December 16, 2003.
 88. 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.
 89. Nozu K. Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978;529:493-496.
 90. Moncada S and Vane JR. Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979;24:1-22.
 91. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K *et al.* 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.
 92. Adams SS and Buckler JW. Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979;5:359-379.
 93. Makela A-L, Lempiainen M, Ylijoki H. Ibuprofen levels in serum and synovial fluid. *Scand J Rheumatology* 1981;39(Suppl):15-17.
 94. 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.
 95. 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.
 96. Rudy AC, Knight PM, Brater DG *et al.* Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:88-93.
 97. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, *et al.* The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973;3(9):589.
 98. Giachetti C, Zanolò G, Canali S. Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas

- chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985;8:465-468.
99. Brooks CJW and Gilbert MT: Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Chromatogr* 1974;99:541-551.
 100. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C *et al.* A major role for cytochrome P450_{TB} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:189-195.
 101. Dollery C: Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
 102. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997;44:211-212.
 103. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG *et al.* Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:47-50.
 104. Walson PD: Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract* 1990;70:19-21.
 105. Huf EG, Coles FK, Eubank LL. Comparative plasma levels of mephenesin, mephenesin carbamate and methocarbamol. *P.S.E.B.M.* 1959;102:276-7.
 106. Truitt EB and 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.
 107. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE *et al.* Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
 108. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK *et al.* Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980;62(Suppl 3);53.
 109. Dipasquale G and Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977;7:481-485.
 110. Adesuyi SA and Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982;28:581-585.
 111. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B *et al.* Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982;243:H903-910.
 112. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K *et al.* Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981;31:92P.

113. Robaxin® - Monograph (U.S.).
114. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE *et al.* Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970;9-14.
115. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 1977; 35:898-903.
116. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharm Ther Dent* 1980; 5:69-72.
117. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low doses of ibuprofen in dental extraction pain. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35:249.
118. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle extraction headache. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:199.
119. Iles JD. Relief of postoperative pain by ibuprofen: a report of two studies. *Can J Surg* 1980;23:288-290.
120. Gaitonde BB, Dattani K, Morwani K. Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assoc Physicians India* 1973; 21:579-584.
121. Sheth UK, Gupta K, Paul T, Pispati PK. Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 1980; 20:672-675.
122. Simila S, Kouvalainen K, Keinanen S. Oral antipyretic therapy: evaluation of ibuprofen. *Scand J Rheumatol* 1976; 581-583.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOmmATEUR
ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE
Caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène**

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiées à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE 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 de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec un professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament:

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE est utilisé pour le soulagement efficace de la douleur associée aux spasmes musculaires, tels que les maux de dos, les tensions musculaires au niveau du cou, les foulures et les entorses.

Comment il agit:

Ibuprofène réduit la douleur, la fièvre et l'inflammation. Méthocarbamol est un relaxant musculaire. Ibuprofène est une drogue de classe appelée une drogue anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS). Les AINS ont un effet dans le corps en diminuant la production des substances, appelées les prostaglandines lesquelles sont impliquées dans le développement de la douleur et l'inflammation. Le méthocarbamol est censé agir sur le système nerveux central.

À quel moment il ne devrait pas être utilisé:

NE PAS PRENDRE DU ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE si vous avez:

- des maux d'estomac, estomac ou ulcères gastriques
- des saignements de l'estomac ou l'intestin
- une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou tout autres non-stéroïdiens anti-inflammatoires (AINS) y compris n'importe quel autre produit de l'ibuprofène.
- avant ou après une chirurgie cardiaque
- une maladie cardiaque ou sévère haut pression sanguine
- une hémorragie cérébrale ou autres troubles hémorragiques
- êtes dans votre troisième trimestre de grossesse (après 28 semaines) de grossesse
- une allergie au méthocarbamol, à l'ibuprofène, à l'AAS ou autres salicyliques, (acide acétylsalicylique) ou à d'autres AINS, ou à n'importe quel des excipients de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE (voir section 'Les ingrédients non médicinaux sont'). Réactions allergiques peuvent apparaître comme l'urticaire, difficulté à respirer, choc, peau rougeurs,

éruption cutanées ou cloques, gonflements du visage ou de la gorge, ou soudains s'effondrer.

- des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou de manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et grave, 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;
- une déshydratation (importante perte de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- une maladie grave du foie ou des reins
- du lupus érythémateux disséminé
- une concentration élevée de potassium dans le sang

Des patients ayant pris un médicament de la même classe que le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE après un type particulier de chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronarien) étaient plus à risque de faire une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, des caillots dans la (les) jambes ou le(s) poumon(s) et des infections ou d'autres complications que ceux n'ayant PAS pris le médicament.

Les ingrédients médicinaux sont:

Méthocarbamol
Ibuprofène

Les ingrédients non médicinaux sont:

Les caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE contiennent aussi: AD&C bleu n° 2, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Les caplets de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE contiennent 500 mg de méthocarbamol et 400 mg d'ibuprofène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'une affection prédisposant à une rétention liquidienne.
- La prudence est de mise chez les patients sujets aux irritations du tube digestif ou qui ont des antécédents de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.
- La prudence est de mise chez les patients à risque de troubles touchant le foie ou les reins, chez ceux qui prennent des diurétiques et chez les personnes âgées.
- Cessez immédiatement d'utiliser ce médicament si vous avez de la difficulté à uriner ou ressentez une douleur lorsque vous urinez.

Le risque de saignement de l'estomac est plus élevé si vous : êtes âgé de 60 ans ou plus, avez eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un anticoagulant ou de stéroïdes, prenez avec d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, prenez 3 ou plus de boissons alcoolisées tous les jours pendant l'utilisation de ce produit.

Avant de prendre ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, dites à votre médecin ou pharmacien si vous avez:

- de l'hypertension
- du diabète sucré ou diète faible en sucre
- une maladie cardiaque ou thyroïdienne
- une mauvaise circulation dans vos extrémités
- une habitude de fumer présente ou passée
- une maladie du rein ou problèmes de miction
- un ulcère ou saignements antérieurs au niveau de l'estomac ou des intestins
- des hémorragies cérébrales antérieures
- une maladie du foie
- pris des anti-dépresseurs, sédatifs, ou autre médication
- De l'asthme, glaucome, désordre de coagulation de sang (comme l'hémophilie), toute autre maladie grave, les soins d'un médecin pour une affection grave
- Êtes enceinte et que vous êtes dans le premier ou le deuxième trimestre de grossesse ou allaitez

Pendant que vous prenez ce médicament:

- La fertilité pourrait être atténuée. L'utilisation de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE n'est pas recommandée chez les femmes désirant devenir enceintes. Chez les femmes ayant des difficultés de conception, l'interruption de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE devrait être considérée.
- ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE peut causer de la somnolence ou des étourdissements. Faites preuve de prudence en conduisant ou en faisant fonctionner des machines ou des véhicules à moteur. Évitez de consommer de l'alcool.
- Utiliser avec précaution chez les personnes âgées
- Une utilisation continue à long terme peut accroître le risque de crise cardiaque ou un AVC

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Consultez un professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments (sur prescription ou non) comme ceux énumérés ci-dessous (cette liste n'est PAS exhaustive):

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS
p. ex., AAS, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, méloxicam, naproxen
- Antiacides

- Antidépresseurs
- Médicaments pour la pression artérielle
 - Inhibiteurs ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)
p. ex. enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril
 - ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
p. ex. candesartan, irbesartan, losartan, valsartan
- Anticoagulants p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes)
p. ex. prednisone
- Cyclosporine ou Tacrolimus
- Digoxine
- Diurétiques
p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide
- Lithium
- Méthotrexate
- Hypoglycémiant (médicaments contre le diabète)
- Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS)
p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

Dose usuelle :

État pathologique	Dose usuelle	Dose maximale	Durée maximale de traitement
Douleur associée aux spasmes musculaires (Adultes et enfants de plus de 12 ans)	1 caplet toutes les 4 à 6 heures	3 caplets toutes les 24 heures	Non spécifié

Il est préférable de prendre ce médicament sur un estomac vide, mais si cela irrite votre estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Vous devez prendre le ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE selon les directives d'un professionnel de la santé. Ne prenez pas plus que recommandé ou plus de cinq jours. Utiliser la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée.

Si votre condition persiste au-delà de 5 jours, consultez votre professionnel de la santé.

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE ne devrait PAS être utilisé chez les patients de moins de 12 ans, puisque son innocuité et son efficacité n'ont PAS encore été établies.

Surdose:

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre une dose de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, vous ne devez pas augmenter la

dose de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE pour compenser la dose oubliée, mais vous devez plutôt continuer à prendre votre comprimé sans dépasser le maximum autorisé pour 24 heures.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE peut provoquer des effets secondaires, tels que les maux de cœur, constipation, nausée, ballonnements, nervosité ou insomnie particulièrement si son usage est prolongé ou si la dose est élevée. Le risque d'avoir des effets secondaires peut être réduit en utilisant la plus petite dose pour la plus courte durée de temps. Arrêter l'utilisation et consulter un médecin ou pharmacien si les symptômes se détériorent ou persistent.

ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Faire preuve de prudence en conduisant ou en accomplissant des tâches qui nécessitent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de vertiges après avoir pris du ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, ABSTENEZ-VOUS de conduire ou faire fonctionner de la machinerie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si c'est sévère	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Symptômes d'une réaction allergique grave (anaphylaxie), y compris : éruption cutanée, démangeaisons importantes, rougeur, ampoules, enflure ou difficulté à respirer		✓
	Sang dans les vomissements ou dans les selles, selles noires		✓
	Insuffisance cardiaque et accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, asthme		✓
	Vision brouillée ou trouble visuel	✓	
	Tout changement dans la quantité ou la couleur de vos urines (rouge ou brun)	✓	
	Douleur ou difficulté en urinant	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si c'est sévère	Dans tous les cas	
Enflure des pieds, bas des jambes ; gain de poids		✓	
Vomissement ou indigestion persistante, nausées, douleurs à l'estomac ou diarrhée		✓	
Coloration jaune de la peau ou des yeux avec ou sans démangeaison de la peau		✓	
Malaise, fatigue, perte d'appétit		✓	
Maux de tête, raideur du cou		✓	
Confusion mentale, dépression		✓	
étourdissement		✓	
Problèmes pour entendre		✓	

Il ne s'agit PAS d'une liste complète des effets secondaires. En présence de tout autre symptôme à la suite de la prise de ANALGÉSIQUE ET RELAXANT MUSCULAIRE, consultez un professionnel de la santé.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

ATTENTION: Ce contenant contient assez de médicament pouvant causer des torts sérieux à un enfant. Gardez hors de la portée des enfants.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigé pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience Inc. au: 1-888-550-6060

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmascience Inc. t.

Dernière révision : 19 octobre 2020