

Monographie de produit non annotée

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ADVIL MAUX DE DOS

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

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Relaxant musculaire/Analgésique

Haleon Canada SRI
55, Standish Court, bureau 450
Mississauga (Ontario)
L5R 4B2

Date de préparation :
4 novembre 2011

Date de révision :
2026-02-02

Numéro de contrôle : 302790

Table des matières

	<u>Page</u>
1. Pharmacologie clinique	3
2. Indications	6
3. Contre-indications	7
4. Mises en garde	7
5. Précautions	11
6. Interactions médicamenteuses.....	13
7. Effets indésirables	15
8. Symptômes et traitement d'une surdose.....	17
9. Posologie et administration	18
10. Renseignements pharmaceutiques.....	19
11. Composition	20
12. Formes pharmaceutiques.....	20
13. Renseignements pour les consommateurs.....	21
15. Toxicologie	25
16. Bibliographie.....	29

Pharmacologie clinique

Une étude de biodisponibilité a démontré que le méthocarbamol et l'ibuprofène administrés en association (par voie orale) sont bioéquivalents au méthocarbamol et à l'ibuprofène administrés seuls. Autrement dit, l'absorption et la biodisponibilité de l'un sont indépendantes de celles de l'autre. Il n'y a donc pas d'interactions pharmacologiques entre le méthocarbamol et l'ibuprofène. Le méthocarbamol est un myorelaxant, et l'ibuprofène est un analgésique doté de propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Méthocarbamol

Le méthocarbamol atténue efficacement les spasmes musculaires et la douleur associés aux troubles musculosquelettiques aigus secondaires à un traumatisme ou à une inflammation^{17,70}. Les deux médicaments formant l'association méthocarbamol-aspirine contribuent aux effets thérapeutiques du traitement des problèmes musculosquelettiques aigus tels que les spasmes, les douleurs et l'endolorissement^{69,18}.

Le méthocarbamol est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal après administration orale. Les études menées chez les animaux démontrent que son absorption a lieu dans l'intestin grêle¹⁰. Chez l'être humain, les études démontrent qu'après l'administration de méthocarbamol marqué au ¹⁴C, 97 % à 99 % de la substance radioactive sont récupérés dans les urines en l'espace de 3 jours⁸. Une étude de biodisponibilité comparative a démontré que les concentrations plasmatiques maximales du méthocarbamol sont atteintes environ 45 minutes après l'administration orale de ce médicament en association avec l'ibuprofène. La demi-vie plasmatique du méthocarbamol est de $1,25 \pm 0,27$ heure lorsqu'il est administré seul et de $1,30 \pm 0,29$ heure lorsqu'il est administré en association avec l'ibuprofène.

Une étude de proportionnalité de doses uniques de 500, 1500 et 3000 mg de méthocarbamol a révélé que la pharmacocinétique de ce médicament n'est pas linéaire. Toutefois, compte tenu de la vitesse d'élimination du méthocarbamol, il ne devrait pas y avoir de bioaccumulation en cas d'administration chronique toutes les 6 heures²⁰.

Il a été démontré que le méthocarbamol est métabolisé chez l'humain par désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaison et sulfoconjugaison, vraisemblablement dans le foie. Deux métabolites de ce médicament ont été identifiés :

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

D'infimes quantités de méthocarbamol sous forme inchangée ont également été récupérées dans les fèces⁸.

Le mode d'action exact n'est pas connu. Cependant, il semblerait que le méthocarbamol agirait sur le système nerveux central, peut-être en inhibant les réflexes polysynaptiques.

Ibuprofène

L'ibuprofène, comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire^{42,45,19}. Des données probantes appuient le point de vue selon lequel le principal mode d'action de l'ibuprofène (et des autres AINS) est lié à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines^{34,2,41}.

Les prostaglandines sont des dérivés d'acide gras naturellement présents et largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun de la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit également que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. La cyclo-oxygénase est l'enzyme qui déclenche l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines. Des données probantes indiquent que le principal mode d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines⁸². D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation du lysosome et de la membrane cytoplasmique ont été observés, mais le lien éventuel de ces effets avec l'action analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène n'est pas clairement établi.

L'ibuprofène est absorbé rapidement et presque complètement. Les concentrations sériques atteignent leur maximum en 1 à 2 heures chez les adultes^{4,29}. Selon une étude comparative sur la biodisponibilité, la concentration plasmatique maximale d'ibuprofène est atteinte environ 1,6 heure après l'administration orale du médicament en monothérapie et environ 1,3 heure après son administration orale en association avec le méthocarbamol. La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène est de $2,11 \pm 0,43$ heures lorsque ce dernier est administré seul et de $2,08 \pm 0,37$ heures lorsqu'il est administré en association avec le méthocarbamol. Les aliments diminuent la vitesse d'absorption, mais non le degré d'absorption⁴.

Après l'administration orale, le volume de distribution est de 0,1 à 0,2 L/kg chez les adultes³.

À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est fortement lié au plasma humain entier et au site II de l'albumine purifiée⁷⁷. L'ibuprofène et ses métabolites ne s'accumulent pas de manière appréciable dans le plasma lors de l'administration de doses répétées⁴.

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

L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 constitue l'agent catalytique le plus important dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de l'ibuprofène R(-) et S(+)⁹. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués³. L'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez les rats³⁹.

Il n'y a pas de données indiquant un changement de la biotransformation ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une étude visant à comparer les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez des sujets âgés de 65 à 78 ans et chez des sujets plus jeunes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre les deux groupes d'âge²⁸. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge en ce qui concerne les schémas d'élimination urinaire du médicament et de ses principaux métabolites²⁸.

Lait maternel et transport placentaire

La forte liaison de l'ibuprofène aux protéines et le pH moins élevé du lait maternel par rapport à celui du plasma ont tendance à inhiber l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel⁷⁸.

L'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel après l'ingestion d'un comprimé d'ibuprofène à 400 mg toutes les 6 heures, pour un total de cinq doses, a été inférieure au seuil de détection (c.-à-d. 1 µg/mL)⁵. Toutefois, une étude ultérieure ayant eu recours à une méthode plus sensible a démontré que l'ibuprofène était rapidement excrété dans le lait maternel et que 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/mL. Le coefficient lait-plasma, établi à 1:126, signifie que le nourrisson allaité est exposé à environ 0,0008 % de la dose maternelle⁷⁸. On ignore si l'ibuprofène traverse le placenta humain. Des études menées sur les animaux ont révélé que le méthocarbamol traverse la barrière placentaire¹⁰.

Le tableau suivant présente les paramètres pharmacologiques du méthocarbamol qui ont été mesurés après l'administration d'une dose unique de l'association méthocarbamol-ibuprofène (500 mg-200 mg) et de doses uniques de 500 mg de méthocarbamol et de 200 mg d'ibuprofène au cours d'une étude comparative sur la biodisponibilité menée chez l'humain :

Paramètre	Association médicamenteuse administrée par voie orale	Médicament seul administré par voie orale
t _{max} moyen du méthocarbamol	0,72 ± 0,35 heure	1,01 ± 0,52 heure
t _{max} moyen de l'ibuprofène	1,36 ± 1,04 heure	1,65 ± 0,96 heure
t _{1/2} moyenne du méthocarbamol	1,30 ± 0,29 heure	1,25 ± 0,27 heure
t _{1/2} moyenne de l'ibuprofène	2,08 ± 0,37 heures	2,11 ± 0,43 heures
C _{max} moyenne du méthocarbamol	8 686,37 ± 2 635,47 ng/mL	7 698,73 ± 2 657,59 ng/mL
C _{max} moyenne de l'ibuprofène	20 376,2 ± 5 592,44 ng/mL	18 435,6 ± 4 582,87 ng/mL
k _{él} /h du méthocarbamol	0,556 ± 0,116	0,579 ± 0,116

k _{él} /h de l'ibuprofène	0,344 ± 0,065	0,342 ± 0,067
------------------------------------	---------------	---------------

Les résultats de cette étude démontrent qu'une dose de 500 mg-200 mg de l'association méthocarbamol-ibuprofène est bioéquivalente à des doses de 500 mg de méthocarbamol administré seul et de 200 mg d'ibuprofène administré seul.

Indications

Adultes et enfants de plus de 12 ans : Pour le soulagement efficace des douleurs associées aux spasmes musculaires telles que la dorsalgie, les douleurs cervicales et les douleurs occasionnées par les foulures et les entorses.

Une étude à répartition aléatoire menée à double insu a révélé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène prise toutes les 4 heures pour un total de trois doses procurait un soulagement supérieur des douleurs musculaires après l'exercice par comparaison à 1000 mg d'acétaminophène ou à un placebo²¹.

Une étude à répartition aléatoire à double insu a démontré que 400 mg d'ibuprofène étaient beaucoup plus efficaces pour soulager la céphalée que 1000 mg d'acétaminophène ou qu'un placebo⁴⁹. Une autre étude comparative avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu a révélé que 400 mg d'ibuprofène commençaient à procurer un effet analgésique considérable sur la céphalée dans les 30 minutes suivant la prise du médicament⁵⁰. Une étude récente a confirmé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène fournissait un soulagement plus rapide tel que mesuré par le début du soulagement perceptible de la douleur, le soulagement significatif de la douleur, le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement complet de la douleur et l'efficacité analgésique globale, comparativement à 1000 mg d'acétaminophène, pour soulager les céphalées de tension épisodiques⁵¹.

On a également évalué l'emploi de l'ibuprofène pour le soulagement d'autres types de douleurs, telles que les maux de dents⁷¹, les céphalées de tension⁷⁶, la douleur associée aux lésions des tissus mous^{72,44}, la douleur consécutive à une intervention chirurgicale^{66,67}, la dysménorrhée^{59,61,62,63,64,65} et la migraine⁵⁴. L'efficacité de l'ibuprofène dans le soulagement de la douleur a été la même dans tous les cas.

On a évalué l'emploi du méthocarbamol pour le relâchement musculaire dans le cadre du traitement du tétanos⁷³, des spasmes musculaires⁷⁵ et des douleurs musculosquelettiques^{17,26,55,70}, ainsi qu'en association avec des analgésiques^{23,38,69}, et les résultats obtenus ont été positifs. Par ailleurs, le méthocarbamol a été associé à une réduction de l'utilisation d'analgésiques narcotiques et d'autres sédatifs pour le soulagement de la douleur et des sensations pénibles chez des patientes ayant subi une chirurgie gynécologique²⁶.

Contre-indications

Les contre-indications de l'association méthocarbamol-ibuprofène sont les suivantes :

1. Hypersensibilité connue au méthocarbamol ou à l'ibuprofène. Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité croisée chez les patients qui sont sensibles à d'autres AINS que l'ibuprofène et chez ceux qui sont sensibles à d'autres carbamates que le méthocarbamol.
2. Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcérations récurrentes ou maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif⁵⁶.
3. L'association médicamenteuse ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique importante ou une hépatopathie évolutive⁵⁶.
4. Patients atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore (clairance de la créatinine < 30 mL/min)⁵⁶. Chez les patients présentant une insuffisance rénale de moindre gravité, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale; une surveillance s'impose.
5. Patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, et patients chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable.
6. L'utilisation concomitante de cette association médicamenteuse et de tout autre AINS n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets secondaires additifs.

Mises en garde

Appareil digestif

Des effets toxiques gastro-intestinaux importants, tels que des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux⁶⁸, parfois graves et quelquefois mortels, peuvent se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles bénins touchant le tractus gastro-intestinal supérieur, notamment la dyspepsie, sont courants et surviennent généralement au début du traitement. Le médecin doit surveiller le patient traité par des AINS afin de s'assurer qu'il ne présente pas d'ulcération ni de saignement, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs.

Lors d'études cliniques menées auprès de sujets à qui ces agents ont été administrés, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et

chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque persiste au-delà d'un an et pourrait augmenter. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de la fréquence de ces complications.

L'association méthocarbamol-ibuprofène doit être administrée sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou qui sont atteints de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn⁵⁶. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

Il faut informer le patient des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et l'aviser de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspepsie tenace ou d'autres symptômes ou signes d'ulcération ou de saignements gastro-intestinaux. Étant donné qu'une ulcération ou des saignements gastro-intestinaux graves peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, le médecin doit effectuer un suivi du patient qui reçoit un traitement de longue durée en vérifiant périodiquement son hémoglobémie et faire preuve de vigilance relativement aux signes et aux symptômes d'ulcération et de saignements. Le patient doit être informé de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou de saignements gastro-intestinaux, la prise d'Advil Maux de dos doit être interrompue immédiatement; il faut instaurer un traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a permis de déterminer des groupes de patients ne présentant pas de risque d'ulcération ou de saignements. Des antécédents de manifestations gastro-intestinales graves et d'autres facteurs comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le fait d'être une femme ou l'usage concomitant d'anticoagulants et de stéroïdes oraux ont été associés à une augmentation du risque. Jusqu'à maintenant, les études ont démontré que tous les AINS pouvaient causer des effets indésirables gastro-intestinaux. Bien que les données actuelles ne permettent pas de déterminer clairement les différences entre les risques associés aux divers AINS, ces différences pourraient être démontrées à l'avenir.

Méningite aseptique

Dans de rares cas, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées, vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS (ibuprofène). Les patients atteints d'affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénose mixte, etc.) y semblent prédisposés. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces patients.

Grossesse

Aucune donnée pertinente sur l'utilisation de l'association méthocarbamol-ibuprofène chez les femmes enceintes n'est disponible. L'utilisation de cette association tard durant la grossesse doit être évitée.

Les études de reproduction menées chez des rates et des lapines n'ont pas démontré de signes d'anomalies congénitales. Cependant, les études de reproduction sur des animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. En raison des effets connus des AINS sur l'appareil cardiovasculaire du fœtus, l'utilisation d'ibuprofène tard durant la grossesse devrait être évitée. Comme avec d'autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et de parturition tardive a été observée chez les rats. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres lésions rénales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une seconde forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections prérénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, des cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la formation des prostaglandines, qui est fonction de la dose, et provoquer une décompensation patente de la fonction rénale. Cet effet risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Comme les autres AINS, l'ibuprofène bloque la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire ont diminué chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère qui ont pris 1200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Des cas de nécrose papillaire rénale ont été rapportés. Différents facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale. Selon l'analyse d'études comparatives menées chez 7624 patients traités par l'ibuprofène, 2822 patients traités par l'AAS et 2843 patients ayant reçu un placebo, la fréquence des effets indésirables rénaux était de 0,6 % avec l'ibuprofène, de 0,3 % avec l'AAS et de 0,1 % avec le placebo. L'analyse comprenait des données provenant d'essais cliniques dans lesquels des doses supérieures à 1 200 mg ont été utilisées pendant des périodes plus longues que celles recommandées pour les médicaments en vente libre et par des patients traités pour des affections grave⁸³. L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Dans de tels cas, il faut considérer l'administration de doses plus faibles d'Advil Maux de dos, et le patient devrait être étroitement surveillé. Le méthocarbamol peut également altérer la fonction rénale lorsqu'il est administré pendant au moins 5 jours.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit interrompre immédiatement le traitement par l'association méthocarbamol-ibuprofène pour favoriser le rétablissement. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Fonction hépatique

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des augmentations à la limite de la normale dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique chez une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 15 %. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique ou de résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique survenant pendant le traitement, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. Des effets hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalés avec les AINS.

Bien que de tels effets soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les anomalies fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex. éosinophilie, éruptions cutanées, etc.).

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, la fonction hépatique doit être évaluée régulièrement. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une altération de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Chez 311 716 patients auxquels on avait prescrit de l'ibuprofène, la fréquence des lésions hépatiques aiguës était de 1,6 sur 100 000. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une lésion hépatique aiguë²⁴. D'après ces données, l'utilisation à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude en ce qui a trait à l'apparition d'une hépatopathie.

Utilisation chez les personnes âgées

Les AINS risquent davantage de causer différents effets indésirables chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis; l'incidence de ces effets indésirables augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles touchant le tractus gastro-intestinal surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru

d'ulcération ou de saignements de l'œsophage inférieur⁵⁶.

Chez ces patients, on devrait envisager une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, l'ajuster au besoin et assurer une surveillance étroite.

Des données indiquent que la posologie de l'ibuprofène en vente libre (1200 mg par jour pendant 7 jours tout au plus) est sans danger chez les personnes âgées de plus de 65 ans^{52,53}.

Utilisation chez les enfants

L'association méthocarbamol-ibuprofène n'a pas été étudiée chez l'enfant. Qui plus est, ni l'efficacité ni l'innocuité du méthocarbamol n'ont été établies chez les enfants de moins de 12 ans (sauf dans le cadre de la prise en charge du tétanos); par conséquent, il ne faut pas administrer Advil Maux de dos aux enfants de ce groupe d'âge.

Équilibre hydroélectrolytique

De la rétention aqueuse et de l'œdème ont été observés chez les patients traités par l'ibuprofène. En conséquence, comme c'est le cas de plusieurs autres AINS, la possibilité que l'ibuprofène provoque une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou dont la fonction cardiaque est altérée doit être prise en compte. L'ibuprofène doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres troubles prédisposant à une rétention aqueuse. Les traitements par les AINS peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les patients âgés et les patients qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques.

Les concentrations sériques d'électrolytes doivent être mesurées périodiquement lors d'un traitement de longue durée, notamment chez les patients à risque.

Précautions

Appareil cardiovasculaire : Des cas d'hypertension artérielle et de palpitations, ainsi que des cas d'insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque se situe aux limites de la normale ont été signalés après l'administration d'ibuprofène⁵⁶.

Ophthalmologie : Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés à la suite de la prise d'ibuprofène. Si de tels symptômes apparaissent, l'utilisation de ce produit doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être effectué. Des examens ophtalmiques doivent être effectués périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période.

Système nerveux central : Certains patients peuvent présenter une somnolence, des étourdissements, des vertiges, une insomnie ou une dépression après avoir pris ce produit. Les

patients chez qui ces effets secondaires se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils ont à accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Anticoagulants : Une étude a démontré que l'administration d'ibuprofène n'avait pas d'effet sur l'hypoprothrombinémie causée par la warfarine⁴⁰. D'autres études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables tels que l'ulcération et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'Advil Maux de dos et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire⁵⁶.

Hypoglycémiantes oraux : L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiantes de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale⁵⁶.

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

Dépresseurs du SNC : Le méthocarbamol est susceptible de provoquer de la somnolence et des étourdissements. Il faut donc déconseiller aux patients qui en prennent de conduire un véhicule ou de manœuvrer une machine. Comme il se peut que le méthocarbamol exerce des effets dépresseurs généralisés sur le SNC, il faut mettre les patients traités par Advil Maux de dos en garde contre les effets combinés de la prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.

Le méthocarbamol peut fausser (faux positifs) les résultats des tests de dépistage urinaires de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) et de l'acide vanilmandélique (VMA).

Allaitement : On a décelé la présence de méthocarbamol dans le lait de chiennes qui avaient reçu ce médicament. À supposer que de faibles quantités de méthocarbamol soient excrétées dans le lait maternel des femmes traitées par ce médicament, il est peu probable qu'il ait des effets cliniques néfastes sur les nourrissons allaités par ces dernières. On n'a pas observé d'effets indésirables du méthocarbamol chez des nouveau-nés atteints de tétanos néonatal qui avaient reçu de fortes doses de ce médicament par voie intraveineuse ou orale³³. Lors d'une étude, on a démontré que la concentration d'ibuprofène était de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 400 mg⁷⁸. Le coefficient lait:plasma de 1:126 signifie que le nourrisson est exposé à 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse le placenta humain ni dans quelle proportion le cas échéant. On n'a pas constaté d'effets indésirables de l'ibuprofène chez des nourrissons de 6 mois qui avaient reçu ce médicament.

Hématologie : Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, le patient chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses doit faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'il reçoit de l'ibuprofène. Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'utilisation d'AINS sont rares, mais peuvent se

produire et avoir des conséquences graves⁵⁶.

Interactions médicamenteuses

Méthotrexate⁴⁸ : Des données indiquent qu'à l'instar d'autres AINS, l'ibuprofène réduit la sécrétion du méthotrexate par les tubules rénaux *in vitro*. Cet effet est susceptible d'accroître la toxicité du méthotrexate. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence aux patients qui reçoivent du méthotrexate.

Lithium⁵⁷ : Il faut surveiller étroitement la concentration plasmatique de lithium chez les patients qui prennent ce médicament en concomitance avec de l'ibuprofène, puisqu'il a été prouvé que l'ibuprofène augmentait la concentration plasmatique de lithium et qu'il diminuait la clairance rénale de ce dernier.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS : L'utilisation d'ibuprofène avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison du risque d'effets secondaires additifs. Des études sur des animaux ont démontré que l'aspirine prise avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraînait une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse de la concentration sanguine du médicament autre que l'aspirine. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires en bonne santé n'ont pas démontré d'effet de l'aspirine sur la concentration sanguine d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée.

Acétaminophène : Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec l'ibuprofène n'est pas conseillée en raison du risque accru d'effets indésirables rénaux.

Digoxine³⁰ : On a démontré que l'ibuprofène augmentait la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et l'ajustement de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant avec de l'ibuprofène.

Antihypertenseurs : L'ibuprofène peut influencer sur la maîtrise de la tension artérielle chez certains patients qui sont traités pour une hypertension légère ou modérée.

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux méta-analyses^{6,7} ont fait état de cette relation pour la classe des AINS et pour certains AINS en particulier, mais ni l'une ni l'autre des méta-analyses n'a permis de conclure à un effet significatif de l'ibuprofène sur la tension artérielle. Dans le même ordre d'idée, une étude de Davies et ses collaborateurs¹³ a démontré que la prise de 1600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Dans le cadre d'une étude menée par Houston et ses collaborateurs¹⁴, un traitement de 3 semaines par l'ibuprofène n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction concerne aussi d'autres catégories de bloqueurs des canaux calciques.

En présence de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale²². En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Une diminution significative de la fonction rénale a été observée chez quatre patients parmi les 17 qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois¹⁶. Par contre, dans le cadre d'une étude de Minuz⁴³, l'administration de 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant 2 jours n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive de l'énalapril ni sur la rénine ou l'aldostérone plasmatiques.

La relation entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Avant de prescrire ces médicaments, il faut donc évaluer et soupeser les avantages et les risques d'une administration concomitante. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement de longue durée, une vérification périodique de la tension artérielle est de mise. Il n'est pas nécessaire de surveiller la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement analgésique de courte durée.

Diurétiques : Étant donné la capacité de l'ibuprofène à entraîner une rétention aqueuse, la prise de fortes doses de ce médicament peut être associée à une réduction des effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques administrés simultanément, auquel cas il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de ces derniers. Les patients qui ont un dysfonctionnement rénal et qui prennent un diurétique d'épargne potassique ne doivent pas utiliser d'ibuprofène.

Des études cliniques ainsi que des observations aléatoires ont révélé que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement concomitant par l'ibuprofène, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale et évaluer l'efficacité du diurétique.

Antiacides¹¹ : Une étude portant sur la biodisponibilité a révélé que l'administration d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium ne nuisait pas à l'absorption de l'ibuprofène.

Antagonistes des récepteurs H₂ : Lors d'études menées chez des sujets humains volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a pas eu d'effet important sur la concentration sérique d'ibuprofène.

Anticoagulants coumariniques^{40,15} : Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les ulcérations et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Aucune des nombreuses études

comparatives de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de prothrombine ni différents autres facteurs de coagulation lorsqu'il était administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent en ce qui a trait à l'administration d'ibuprofène à des patients prenant des anticoagulants.

Autres médicaments : Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments qui se lient aussi aux protéines sont rares. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une grande affinité avec des sites de liaison des protéines, sont utilisés en même temps. Certaines observations portent à croire que l'ibuprofène serait susceptible d'interagir avec le furosémide, le pindolol, la digoxine et la phénytoïne. Cela dit, on n'a pas encore élucidé les mécanismes qui sous-tendent de telles interactions ni établi la portée clinique de ces observations. Aucune interaction n'a été rapportée lorsque l'ibuprofène a été utilisé conjointement avec du probénécide, de la thyroxine, des stéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines.

Effets indésirables

Ibuprofène⁵⁶

Appareil digestif : Les effets indésirables les plus souvent observés pendant un traitement par l'ibuprofène sur ordonnance touchent l'appareil digestif. Fréquence de 3 à 9 % : nausées, douleur épigastrique, brûlures d'estomac. Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, trouble abdominal, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence). Fréquence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, dysfonctionnement hépatique (ASAT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Allergies : Fréquence de moins de 1 % : anaphylaxie. Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central : Fréquence de 3 à 9 % : étourdissements. Fréquence de 1 à 3 % : céphalée, nervosité. Fréquence de moins de 1 % : dépression, insomnie. Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux. Une méningite aseptique et une méningo-encéphalite, dont un cas accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été rapportées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène de façon intermittente et qui n'avaient pas de maladie du tissu conjonctif.

Peau : Fréquence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapulaire). Fréquence de 1 à 3 % : prurit. Fréquence de moins de 1 % : éruption vésico-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe. Relation de cause à effet inconnue : alopécie, syndrome de Stevens-Johnson.

Appareil cardiovasculaire : Fréquence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque marginale et hypertension. Relation de cause à effet inconnue : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Sens : Fréquence de 1 à 3 % : acouphène. Fréquence de moins de 1 % : amblyopie (vision floue ou baisse de l'acuité visuelle, scotome ou modifications de la perception des couleurs). Tout patient qui se plaint de troubles visuels pendant un traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique. Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologie : Fréquence de 1 à 20 % : leucopénie, baisses de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Reins : Fréquence de 3 à 9 % : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Foie : Fréquence de 3 à 9 % : hépatite, jaunisse, dysfonction hépatique (ASAT, bilirubine et phosphatase alcaline).

Système endocrinien : Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels allant jusqu'à 2 semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes ayant pris 400 mg d'ibuprofène 3 fois par jour, pendant 3 jours avant les menstruations.

Métabolisme : Fréquence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention aqueuse. Généralement, la rétention aqueuse répond à l'arrêt du traitement.

Méthocarbamol : Effets indésirables possibles : somnolence⁵⁸, étourdissements⁵⁸, vision floue⁷⁴, sensations ébrieuses, vertiges⁵⁸, anorexie, céphalées, fièvre, nausées et réactions allergiques (urticaire, prurit, éruption cutanée, conjonctivite s'accompagnant de congestion nasale)⁸⁰.

L'administration de méthocarbamol par voie orale peut être associée à un changement de couleur de l'urine, qui vire au brun, au noir, au bleu ou au vert au bout d'un certain temps⁸¹.

Symptômes et traitement d'une surdose

On n'a pas fait état d'effets toxiques ou de décès associés à des surdoses de méthocarbamol. On n'a pas observé d'effets toxiques graves chez un adulte qui a survécu après avoir délibérément ingéré de 22 à 30 g de méthocarbamol. Un autre adulte a survécu à la prise de 30 à 50 g de ce médicament. La somnolence est le principal symptôme qui a été observé dans les deux cas. Toutefois, on a enregistré trois décès attribuables à la prise concomitante de méthocarbamol et d'alcool ou d'autres substances.

Les signes cliniques associés à une surdose massive d'ibuprofène sont les suivants : douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie et somnolence. Les symptômes neurologiques observés en cas de surdose comprennent les céphalées, les acouphènes, une dépression du SNC, les étourdissements, la somnolence, les convulsions, l'apnée et un état de stupeur qui évolue rarement vers un coma. L'examen du patient peut révéler une hyperthermie ou une hypothermie,

des anomalies respiratoires (allant de l'hyperventilation à la dépression respiratoire), une hypotension, une tachycardie ou une bradycardie sinusale ainsi que des anomalies neurologiques et neuromusculaires s'accompagnant d'ataxie, de nystagmus et de crises convulsives. Puis, on peut observer une atteinte rénale se manifestant par une oligurie ou une anurie et, par la suite, des signes de saignement secondaire à une hypoprothrombinémie ou à une thrombocytopénie. L'ingestion de fortes doses d'ibuprofène est parfois associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé.

Traitement d'une surdose

En général, les surdoses massives d'ibuprofène n'entraînent pas de morbidité ou de mortalité significatives; cela dit, on a signalé des effets toxiques graves après l'ingestion de très fortes doses de ce médicament. Les cas de décès par surdose ont été rares. En général, le traitement est symptomatique et cible des signes et symptômes cliniques bien précis.

En règle générale, les effets indésirables associés aux surdoses d'ibuprofène varient selon la dose ingérée et le temps écoulé depuis l'ingestion de celle-ci. Cela dit, étant donné que ces effets peuvent varier d'une personne à l'autre, il est nécessaire d'évaluer chaque cas de surdose en tenant compte des caractéristiques du patient. En principe, l'ingestion de doses pouvant atteindre 200 mg/kg n'entraînera pas d'effets toxiques, et dans ce cas, c'est une surveillance à domicile qui est recommandée. Les symptômes de surdose apparaissent au cours des 4 heures qui suivent l'intoxication; il faut alors emmener le patient à un centre médical.

Le patient qui a ingéré une dose d'ibuprofène > 200 mg/kg doit être orienté vers un centre médical où l'on procédera à une décontamination gastro-intestinale (administration de 1 g/kg de charbon activé). Toutefois, on risque de ne récupérer qu'une faible fraction de la dose ingérée si l'intoxication remonte à plus d'une heure. Comme les surdoses d'ibuprofène peuvent entraîner des crises convulsives chez les enfants, il ne faut pas provoquer de vomissements chez ceux qui ont ingéré une telle dose d'ibuprofène. Étant donné que les symptômes de surdose se manifestent généralement dans les 4 heures qui suivent l'ingestion, le patient doit donc être surveillé pendant au moins 4 heures.

En cas d'ingestion de plus de 400 mg/kg d'ibuprofène, il est recommandé d'hospitaliser le patient et de le mettre en observation. Les premiers examens de laboratoire à réaliser sont les suivants : gazométrie artérielle, bilan électrolytique, mesure de l'azote uréique sanguin (AUS), créatininémie et épreuves de la fonction hépatique.

Chez les enfants, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel peut aider à prévoir et à évaluer les risques de toxicité, bien que chaque cas doive faire l'objet d'une évaluation. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. Les enfants ayant pris de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités au moyen d'un émétique et placés en observation pendant au moins 4 heures. Pour ce qui est des enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, il faut immédiatement procéder à la vidange gastrique, tout en assurant une observation médicale pendant au moins 4 heures. Les enfants ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent être examinés par un médecin sur-le-champ, être surveillés étroitement et

recevoir un traitement de soutien approprié. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements à l'aide de sirop d'ipéca dans le cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

Traitement des surdoses de méthocarbamol : Il est possible de réduire l'absorption du méthocarbamol en procédant à une vidange gastrique et/ou en provoquant des vomissements dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'ingestion. Les mesures de soutien comprennent le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, la surveillance de la diurèse et des signes vitaux, et la perfusion intraveineuse de liquides, au besoin. On ne dispose d'aucune donnée sur le recours à la diurèse forcée ou à la dialyse pour le traitement des surdoses de méthocarbamol et on n'a pas non plus établi l'utilité de l'hémodialyse dans ce cas.

Posologie et administration

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures. Ne pas prendre plus de 6 caplets en l'espace de 24 heures, à moins d'avis contraire du médecin.

Renseignements pharmaceutiques

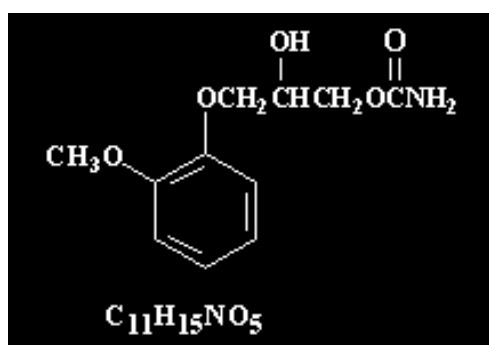
Substances médicamenteuses : méthocarbamol et ibuprofène

Dénomination commune : méthocarbamol

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

Autre nom : (±)-3-(0-méthoxyphénoxy)-1,2-propanediol 1-carbamate

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5$

Masse moléculaire : 241,25

Propriétés physicochimiques : poudre ou cristaux blancs

Solubilité : 2,5 g/100 mL dans de l'eau à 20 °C;
soluble dans l'alcool et le propylèneglycol

Valeurs de pKa et de pH : le pH d'une solution à 1 % dans l'eau est d'environ 6 à 8.

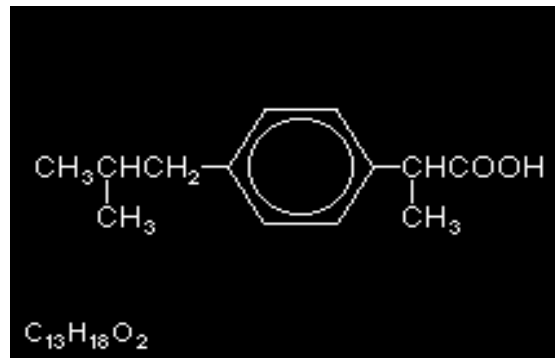
Point de fusion : 92 à 94 °C

Dénomination commune : ibuprofène

Nom chimique : (±)-acide 2-(4-isobutylphényl)propionique

Autres noms : (1) acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneéthanoïque, (±)
(2) (±)-acide *p*-isobutylhydratropique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₈O₂

Masse moléculaire : 206,28

Propriétés physicochimiques : poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dégageant une odeur caractéristique

Solubilité : faible solubilité dans l'eau : soluble dans une proportion de 1/1,5 dans l'alcool, de 1/1 dans le chloroforme, de 1/2 dans l'éther et de 1/1,5 dans l'acétone. L'ibuprofène est aussi soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.

Valeurs de pKa et de pH : pH : 4,6-6,0, dans une solution 1/20

Point de fusion : 75 à 77 °C

Composition

Outre le méthocarbamol et l'ibuprofène, les caplets contiennent les ingrédients suivants : dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, bleu n° 2 FD&C, oxyde de fer rouge, hypromellose, méthylcellulose, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, glycolate d'amidon sodique et acide stéarique.

Stabilité et conservation

Les comprimés Advil Maux de dos doivent être conservés à la température ambiante (15-30 °C), dans un contenant bien fermé. Protéger de la lumière.

Formes pharmaceutiques

Chaque caplet Advil Maux de dos mauve et blanc contient 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène.

Advil Maux de dos est offert en plaquettes alvéolées de 18 comprimés et en flacons de 40.

Renseignements pour les consommateurs

Notice d'emballage

À conserver pour consultation ultérieure

Advil Maux de dos

**Caplets d'ibuprofène et de méthocarbamol
Analgésique et relaxant musculaire**

Pour le soulagement efficace des douleurs associées aux spasmes musculaires telles que les maux de dos, les douleurs cervicales et les douleurs occasionnées par les foulures et les entorses.

Posologie chez l'adulte : 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 6 caplets en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Précautions : Garder hors de la portée des enfants. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à un enfant. Ne donnez pas ce médicament à un enfant de moins de 12 ans et ne dépassez pas la dose recommandée, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne prenez pas Advil Maux de dos si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou de l'ibuprofène, ou si vous êtes allergique à l'AAS, aux salicylates ou aux médicaments anti-inflammatoires. Consultez votre médecin avant de prendre Advil Maux de dos si vous avez un ulcère gastroduodéal, une tension artérielle élevée (hypertension), une maladie du cœur, des reins ou du foie, une autre maladie grave ou si vous prenez d'autres médicaments. Si vous êtes enceinte ou allaitez, consultez votre médecin avant de prendre Advil Maux de dos. Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des changements de la vision, de la rétention d'eau, des démangeaisons, des éruptions cutanées ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicable se manifestent pendant la prise d'Advil Maux de dos, cessez immédiatement l'utilisation du produit et contactez un médecin. En cas de surdose, appelez immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de symptômes.

Mises en garde : Peut provoquer de la somnolence ou des étourdissements. La prudence est de mise si vous devez conduire un véhicule ou manœuvrer une machine. Évitez l'alcool. Consultez un médecin si les symptômes persistent plus de 5 jours.

Monographie offerte sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

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

Ingrédients non médicinaux : Dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, bleu n° 2 FD&C, oxyde de fer rouge, hypromellose, méthylcellulose, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, glycolate d'amidon sodique et acide stéarique.

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C). Protéger de la lumière.

Haleon Canada SRI
Mississauga (Ontario)
Canada
L5R 4B2

www.backrelief.ca/fr

Date de révision : 2026-02-02

PHARMACOLOGIE

Méthocarbamol^{8,10,27}

Les études pharmacocinétiques menées chez l'humain démontrent que la concentration plasmatique du méthocarbamol atteint rapidement son maximum (en moins de 2 heures).

Il ressort d'une étude comparative sur la biodisponibilité que la concentration plasmatique maximale du méthocarbamol est atteinte environ 1 heure après l'administration d'une dose de 500 mg de ce médicament en monothérapie et environ 45 minutes après son administration en association avec de l'ibuprofène. La C_{max} du méthocarbamol a été de 7698 ng/mL lorsque ce médicament était administré seul et de 8686 ng/mL lorsqu'il était administré en traitement d'association. La concentration plasmatique du méthocarbamol est descendue sous la barre des 700 ng/mL en l'espace de 6 heures environ, que ce médicament ait été administré seul ou en traitement d'association.

Selon des études de toxicité aiguë sur la concentration du méthocarbamol dans les viscères des animaux, c'est dans les reins et le foie que celle-ci est la plus élevée. Des études de pharmacocinétique menées chez le chien ont démontré qu'une dose unique de méthocarbamol est éliminée en 3 jours environ. Les études menées sur les animaux ont également révélé que le méthocarbamol traverse les barrières placentaire et hémato-encéphalique¹⁰.

On peut s'attendre à observer une accumulation du méthocarbamol chez les patients atteints de cirrhose à qui ce médicament est administré selon la posologie habituelle. Chez ces patients, la concentration plasmatique du méthocarbamol a été environ 6 fois plus élevée que la normale 6 heures après administration. On n'a pas noté d'altération de la biotransformation du méthocarbamol chez six patients atteints d'insuffisance rénale chronique ni chez des sujets jeunes et des sujets âgés.

Dans les études menées chez les animaux, le méthocarbamol a prolongé la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital par effet de synergie, ce qui suggère qu'il agirait sur les centres supraspinaux⁶⁰.

Ibuprofène

Pharmacologie chez l'animal

Après l'administration par voie orale de doses uniques de 20 à 150 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C à des rats, la concentration plasmatique maximale était atteinte dans le temps le plus court étudié ou avant (20 minutes dans le groupe 20 mg/kg et 45 minutes dans le groupe 150 mg/kg), et les concentrations maximales étaient atteintes 45 minutes après l'administration de la dose dans presque tous les tissus analysés. Les concentrations plasmatiques et tissulaires ont diminué jusqu'à atteindre des niveaux très bas 6 heures après l'administration de la dose de 20 mg/kg et 17 heures après l'administration de la dose de 150 mg/kg. De 16 à 38 % de la dose

quotidienne d'ibuprofène était excrétée dans l'urine¹².

Une dose comparable a été administrée à des chiens pendant des périodes allant jusqu'à 6 mois sans qu'aucun signe d'accumulation du médicament ou de ses métabolites ne soit mis en évidence¹².

Inhibition de l'agrégation plaquettaire chez les animaux

À l'instar de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme le démontre la prévention d'un dépôt plaquettaire chez le chien ayant subi un pontage aorto-pulmonaire par greffe²⁵. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire mortelle chez des lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition plaquettaire^{31,32}. Différentes prostaglandines et la thromboxane A₂ (TXA₂) interviennent dans le processus normal de l'agrégation plaquettaire. Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase réduisent la production et la libération de TXA₂, ce qui diminue l'agrégation plaquettaire⁴⁶. L'ibuprofène peut également réduire la fluidité des membranes plaquettaires, ce qui réduit l'agrégation⁴⁷, mais dans quelle mesure l'inhibition de la synthèse de la TXA₂ participe à cet effet n'est pas connue.

Pharmacologie chez l'humain

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients qui avaient été traités pendant 1 mois par ce médicament. Les métabolites ont été identifiés comme étant l'acide phénylpropionique 2-4', (2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et l'acide phénylpropionique 2-4' (2-carboxypropyl) (métabolite B). Environ un tiers de la dose a été excrété dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, un dixième sous forme d'ibuprofène inchangé et un dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être détecté dans l'urine¹².

Effets de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires en bonne santé

Des études sur l'agrégation plaquettaire ont été menées en utilisant la méthode Sekhar. Une diminution considérable de l'agrégation plaquettaire a été observée à une dose de 1800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours.

L'ibuprofène a eu moins d'effet sur l'agrégation provoquée par l'ADP que sur l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification, ni sur le temps de prothrombine. Une augmentation significative et proportionnelle à la dose du temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène a été observée.

Toxicologie

Advil Maux de dos

Études de toxicité aiguës menées chez les animaux

Les doses létales médianes (DL₅₀) de l'association méthocarbamol-ibuprofène (2,5/1 [p/p]) administrée par voie orale et du méthocarbamol et de l'ibuprofène administrés seuls qui ont été mesurées chez le rat sont les suivantes :

	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Méthocarbamol/ibuprofène (2,5/1)	2367,7
Méthocarbamol	3576,2
Ibuprofène	762,9

La DL₅₀ de l'association méthocarbamol-ibuprofène est de 2367,7 mg/kg (soit 676,5 mg d'ibuprofène et 1691,2 mg de méthocarbamol). La DL₅₀ de l'ibuprofène associé au méthocarbamol est presque égale à celle de l'ibuprofène administré seul (762,9 mg/kg), ce qui porte à croire que l'ibuprofène est le seul ingrédient responsable de la toxicité/mortalité observée chez les animaux qui ont reçu l'association médicamenteuse. Ces résultats indiquent également que le fait de mélanger le méthocarbamol et l'ibuprofène (2,5/1 [p/p]) ne modifie pas les toxicités aiguës respectives de ces médicaments observées chez le rat après administration par voie orale.

Méthocarbamol

Toxicité subaiguë

On n'a pas relevé de signes manifestes de toxicité durant la période d'observation de 30 jours ayant suivi l'administration de doses de 200, de 400, de 600 et de 1000 mg/kg/jour à des chiens. Des tremblements passagers, une perte du réflexe de redressement, de la salivation, ainsi qu'une ataxie, qui a été légèrement plus persistante que les symptômes précédents, ont été observés chez les chiens qui avaient reçu la dose de 1200 mg/kg/jour⁷⁹.

Toxicité chronique

Lorsque le méthocarbamol a été administré à des rats par voie orale pendant 13 semaines à des doses allant jusqu'à 1 600 mg/kg/jour, seules les doses les plus fortes ont eu des effets toxiques. Plus précisément, pendant les 6 à 8 premières semaines de l'étude un affaiblissement des membres postérieurs et un dandinement chez les rats qui avaient reçu la dose de 1600 mg/kg/jour ont été relevés. En outre, les doses de 800 mg/kg/jour et plus ont entraîné une perte de poids significative. Aucun changement n'a été décelé sur le plan histologique⁷⁹.

Ibuprofène

Études sur la toxicité d'une dose unique

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique ont été effectuées sur des souris⁴, des rats⁴ et des chiens¹².

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

Souris ⁴	Administration orale	800 mg/kg
	Administration intrapéritonéale	320 mg/kg

Rat	Administration orale	1600 mg/kg
	Administration sous-cutanée	1300 mg/kg

La prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats sont les signes aigus d'empoisonnement qui ont été observés. La mort est survenue dans les 3 jours suivant l'ulcération gastrique perforante chez les souris et l'ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration.

Des doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus chez les chiens ont causé des vomissements, une albuminurie transitoire, du sang dans les selles et l'érosion de l'antrum pylorique et du pylore; des doses de 20 ou de 50 mg/kg n'ont causé aucun effet indésirable.

Études portant sur l'administration de doses multiples

Afin de déterminer la dose sans effet, des doses de 180, de 60, de 20 ou de 7,5 mg/kg d'ibuprofène dans une solution d'hydroxyéthylcellulose à 0,4 % ont été administrées par voie orale à des groupes de 10 rats mâles et de 10 femelles pendant 26 semaines. Le groupe témoin formé de 20 mâles et de 20 femelles n'a reçu que la solution d'hydroxyéthylcellulose à 0,4 %. Les rats ont été pesés 3 fois par jour et, au cours de la dernière semaine d'administration, des échantillons de sang ont été prélevés. Les rats ont été sacrifiés le lendemain de l'administration de la dernière dose, et leurs organes internes ont été examinés.

La croissance était normale chez les rats qui avaient reçu l'ibuprofène pendant 26 semaines, sauf chez les mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour, qui présentaient un gain de poids significativement moindre que celui du groupe témoin. Un rat mâle qui avait reçu la dose de 180 mg/kg/jour est mort des suites de lésions intestinales; on a considéré que cette mort était liée au traitement. Les rats mâles et femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour étaient tous anémiques; la numération des leucocytes et l'activité plasmatique des transaminases glutamopyruviques n'ont pas été significativement modifiées. Le coefficient pondéral corps-organe des mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour était généralement supérieur au coefficient normal. Pour certains organes, ce coefficient plus élevé s'expliquait par le fait que les mâles de ce groupe pesaient moins que les rats témoins. Les organes hypertrophiés étaient le foie, les reins et la rate. Ces mêmes organes étaient également hypertrophiés chez les femelles ayant reçu la dose

de 180 mg/kg/jour même si le poids de ces femelles était similaire à celui des rates du groupe témoin. En outre, le poids combiné des vésicules séminales et de la prostate était inférieur à la normale tandis que le poids de l'utérus était supérieur. Chez les mâles ayant reçu la dose de 180, de 60 ou de 20 mg/kg/jour, la glande thyroïde présentait un léger gain de poids, ce gain étant le même pour les trois doses; toutefois, une telle augmentation n'a pas été observée chez les femelles. Aucun changement significatif sur le plan histologique n'a été observé dans les tissus des rats, sauf la présence d'ulcères intestinaux chez un mâle et trois femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour.

L'expérience ci-dessus a été adaptée afin de déterminer si les effets du traitement par l'ibuprofène sur les rats étaient réversibles après la fin de l'administration des doses¹². À cette fin, les rats ont reçu la dose de 180, de 60 ou de 20 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 13 semaines au lieu de 26 semaines. Après cette période, la moitié des animaux de chaque groupe a été sacrifiée. Les rats restants n'ont plus reçu de doses pendant 3 autres semaines avant d'être également sacrifiés. Des examens hématologiques ont été réalisés après 4, 8 et 12 semaines de traitement.

Dans le cadre de cette expérience, les résultats obtenus après la phase d'administration de 13 semaines correspondaient aux résultats de l'expérience précédente dont la durée de l'administration était de 26 semaines. Les mâles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour avaient les reins, la rate et les testicules hypertrophiés tandis que ceux ayant reçu des doses plus faibles présentaient des organes de poids normaux. Les femelles ayant reçu l'une ou l'autre des trois doses présentaient des reins hypertrophiés, le degré d'hypertrophie dépendant de la dose administrée. On a observé une hypertrophie du foie et des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour, et une hypertrophie de la rate et des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose de 60 mg/kg/jour. Aucun des organes hypertrophiés n'était anormal sur le plan histologique. Trois semaines après l'arrêt du traitement, les coefficients pondéraux corps-organe étaient entièrement ou presque entièrement revenus à la normale. Les rats ayant reçu la dose de 180 mg/kg/jour étaient anémiques à partir de la 4^e semaine d'administration et présentaient des lésions intestinales lorsqu'ils ont été examinés après la dernière dose. Ces effets n'ont pas été observés aux doses les plus faibles, ce qui confirme les résultats de la première expérience.

Étant donné que la dose la plus élevée (180 mg/kg/jour) n'était que modérément toxique, un groupe additionnel de rats a reçu la dose de 540 mg/kg/jour¹². Tous ces rats sont morts ou agonisaient lorsqu'ils ont été sacrifiés après 4 jours de traitement. Tous présentaient des ulcérations intestinales associées à une péritonite, et certains animaux avaient également une légère dilatation des tubules rénaux.

Les lésions intestinales constituent le principal effet toxique de l'ibuprofène chez les rats. L'ibuprofène entraîne la modification du coefficient pondéral corps-organe de certains organes, notamment le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'on n'observe aucune anomalie histologique et que l'effet soit réversible. L'hypertrophie du foie et des reins peut être le signe du travail associé à la biotransformation et à l'excrétion du composé. L'importance de l'effet sur d'autres organes est inconnue. L'administration de doses mortelles

d'ibuprofène cause des lésions rénales mineures en plus des lésions intestinales.

Pouvoir carcinogène

Chez 30 rats et 30 rates ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, l'ulcération intestinale a été le seul effet pathologique spécifique observé. Aucun signe probant d'induction de tumeur n'a été noté, ce qui indique que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats^{1,4}.

Études tératologiques chez les lapins

Des doses de 0, de 7,5, de 20 et de 60 mg/kg par jour d'ibuprofène ont été administrées à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande du 1^{er} au 29^e jour de gestation. Le poids fœtal moyen n'a pas été modifié; la taille des portées n'a pas changé aux doses les plus faibles. Les malformations congénitales survenues dans les groupes traités et non traités n'ont pas démontré de profil constant, sauf dans le cas d'une portée de quatre lapereaux qui présentaient une cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins¹².

Études tératologiques chez les rats

Des doses de 0, de 7,5, de 20, de 60 et de 180 mg/kg/jour d'ibuprofène ont été administrées à des rates albinos récemment accouplées, du 1^{er} au 20^e jour de gestation. L'ibuprofène n'a exercé aucun effet embryotoxique ni tératogène, même à des doses ulcérogéniques¹².

Pénétration dans les fœtus d'animaux

Des lapines et des rates ont respectivement reçu par voie orale une dose unique de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C en fin de gestation. Les lapines ont été sacrifiées 3 heures après l'administration de la dose et les rates, 1,5 heure après l'administration de la dose. Les analyses des prélèvements de sang maternel et fœtal ont révélé des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif chez la mère et le fœtus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire et passent dans la circulation fœtale¹².

Des signes indiquant que le méthocarbamol passe dans la circulation fœtale chez diverses espèces ont été relevés. Cela dit, plusieurs études menées chez différentes espèces ont démontré que ce médicament n'a pas de pouvoir tératogène⁷⁹.

Bibliographie

- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickenson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RF, Nicholson JS, Williams GA: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. 1. Pharmacology and metabolism. *Rheumatol Phys Med. Suppl, Rheum Phys Med.* 1970;10: Suppl 10:9-26.
- Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS: Some biological properties of 2-(4 isobutylphenyl)-proponic acid. *J. Pharm Sci* 1967, 56:1686.
- Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
- Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics in Rheum Diseases* 1979; 5: No 2, 359-379.
- Albert KS, Gernaat RN: The pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984 77(1A): 40-46.
- 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.
- 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.
- Bruce RB, Turnbull LB, Newman JH: Metabolism of methocarbamol in the rat, dog and human. *J Pharm Sc* 1971; 60(1): 104-106.
- Leeman TD, Transon C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450_{TB} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
- Campbell AD, Coles FK, Eubank LL, Huf EG: Distribution metabolism of methocarbamol. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 131: 18-25.
- Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis HE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
- 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.
- Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihlenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.

Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977; 66:1060.

Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JA, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.

Dent RW, Ervin DK: Relief of acute musculoskeletal symptoms with intravenous methocarbamol: A placebo controlled study. *Curr Ther Res* 1976; 20(5): 661-665.

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.

Dornan J, Reynolds WJ. Comparison of ibuprofen and acetylsalicylic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J.* 1974;110 (12):1370-2.

Dose proportionality study to evaluate the single dose pharmacokinetics of methocarbamol in healthy male volunteers receiving 500 mg, 1500 mg, and 3000 mg orally [Study No. 11]. Données internes.

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.

Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.

Gready DM. Parafon Forte versus Robaxisal in skeletal muscle disorders: a double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1976; 20(5): 666-673.

Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.

Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorta-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.

Hudgins AP: Clinical evaluation of methocarbamol. *Clin Med* 1959; 2321-2324.

Huf EG, Coles FK, Eubank LL: Comparative plasma levels of mephenesin, mephenesin carbamate and methocarbamol. *P.S.E.B.M.* 1959; 102: 276-7.

Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.

- Janssen GME, Venema JF: Ibuprofen: plasma concentrations in man. *J Int Med Res* 1985, 13:68-73.
- Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
- Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
- Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
- Lampert M, Villarreal J, Lopez V, Garcia R, Lozaro J, Teran J, Ahan K, Rubin F. Methocarbamol in the management of tetanus. *Texas State J Med*; 62: 55-59.
- Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
- Makela A-L, Lempiainen M, Ylijoki H: Ibuprofen levels in serum and synovial fluid. *Scand J Rheumatology* 1981, 39(Suppl):15-17.
- 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.
- 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.
- Middleton RSW: A comparison of two analgesic muscle relaxant combinations in acute back pain. *Br J Clin Pract* 1984; 38(3) 107-9.
- Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The Metabolism of Ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; Sep;3(9):589-598.
- Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975; 18: 862-871.
- Moncada S. Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Adv Intern Med* 1979; 24: 1-22.
- Motrin (Ibuprofen) past, present, and future. Proceedings of a symposium, Scottsdale, Arizona, December 2 and 3, 1983. *Am J Med.* 1984 Jul 13;77(1A):1-125.
- Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: Antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.

- Muckle DS: Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft-tissue Injuries. *Rheumatol and Rehabil.* 1974; 13 (3):141-147.
- 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.
- Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
- Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
- 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.
- Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
- Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
- Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
- Furey SA, Vargas R, McMahon FG. Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 143-148.
- Moore N. Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin, and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-97.
- Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
- 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.
- Monographie d'Advil, 2002.
- Ragheb M: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.

A.H. Robins: A double blind, parallel, placebo controlled, clinical experience trial of Robaxin in a setting of minimum restriction to obtain safety data among the probable OTC patient population. Protocol No. 17, Reference No. AHR-90-0100. April 20, 1990.

Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978; 20(5): 246-252.

Truitt EB, Little JM: A pharmacologic comparison of methocarbamol (AHR-85), the monocarbamate of 3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol with chemically related inter neuronal depressant drugs. *J Pharmacol Ther* 1958;122:239.

Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.

Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3): 327-334.

Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, Scott JR.: Dysmenorrhea: treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4): 456-460.

Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.

Morrison JC, Ling FW, Forman EK, Bates GW, Blake PG, Vecchio TJ, Linden CV, O'Connell MJ. Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8): 999-1002.

Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.

St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.

Thompson M, Anderson M: Studies of Gastrointestinal blood loss during Ibuprofen therapy. *Rheumatol Phys Med*. 1970; 10:Suppl 10:104-7.

Tisdale SA, Ervin DK: Controlled clinical trial of robaxisal. *Curr Ther Res* 1978; 23(2): 166-172.

Tisdale SA Jr, Ervin DK: A controlled study of methocarbamol (Robaxin[®]) in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr Ther Res* 1975; 17(6): 525-530.

Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.

Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6: 158.

Utterback RA, Tenney PH: Methocarbamol in the therapy of tetanus. *Arch Neurol* 1963; 9: 555-560.

Skeletal Muscle Relaxants (Systemic) Methocarbamol. USPDI 20th Edition, 2002.2779-2780.

Valtonen EJ: A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr Med Res Opinion* 1975; 3(6): 382-385.

Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MA: Efficacy of Ibuprofen in Muscle Contraction Headache. *J Clin Therap* 33(2):199. February 1983.

Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989, 46:9-17.

Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.

Monographie de Robaxin (États-Unis).

Skeletal Muscle Relaxants 12:20. Methocarbamol. AHFS Drug Information 2002; 1364-1366.

Methocarbamol DrugDex Drug Evolution, révisé en décembre 1999.

Adams SS, McCullough KF, Nicholson JS: The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic agent. *Arch Int Pharmacodyn* 1969, 178:155-129.

Rushford WAI: A double-blind crossover comparison of ibuprofen and distalgesic - G.P. Study. The Boots Company Ltd. Research Report.