

MONOGRAPHIE

ROBAX PLATINE

Caplets de méthocarbamol dosé à 500 mg et d'ibuprofène dosé à 200 mg

Myorelaxant/analgésique

Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada inc.
5975, Whittle Road
Mississauga (Ontario)
L4Z 3M6

Date de rédaction :
16 décembre 2003

Date de révision :
31 mai 2011

Numéro de contrôle : 145001

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
STABILITÉ ET CONSERVATION	23
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	29
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

ROBAX PLATINE

Caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Caplet de méthocarbamol dosé à 500 mg et d'ibuprofène dosé à 200 mg	Aucun <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes et enfants (> 12 ans)

Robax Platine (caplets de méthocarbamol et d'ibuprofène) est indiqué 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.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge. Par conséquent, l'emploi de Robax Platine n'est pas recommandé chez cette population (*voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées***).

Enfants (< 12 ans)

Robax Platine n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au méthocarbamol ou à l'ibuprofène. Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète. Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité croisée chez les patients qui sont sensibles à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que l'ibuprofène et chez ceux qui sont sensibles à d'autres carbamates que le méthocarbamol.

- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, antécédents d'ulcérations récurrentes ou maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif, telle que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn⁵⁶
- Insuffisance hépatique importante ou hépatopathie évolutive⁵⁶
- 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 étroite s'impose.
- 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 de réaction indésirable.
- 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 indésirables additifs.
- Les enfants (âgés de 12 ans ou plus) qui souffrent de maladies rénales ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne devraient pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie avec de la fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène.

Mises en garde et précautions importantes

- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Utiliser avec prudence chez les patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques*).
- Utiliser avec prudence chez les patients exposés à un risque de toxicité rénale élevé, notamment ceux qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ou qui prennent des diurétiques, ainsi que chez les personnes âgées (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).

Il faut cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite persistants (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire*).

Généralités

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

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).

Carcinogénèse et mutagénèse

Sans objet.

Système cardiovasculaire

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

Dépendance/tolérance

Sans objet.

Oreilles/nez/gorge

Les patients atteints d'un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux ne doivent pas prendre ce médicament.

Système endocrinien/métabolisme

Sans objet.

Équilibre hydroélectrolytique

On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par l'ibuprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par l'ibuprofène déclenche une insuffisance cardiaque congestive chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. L'ibuprofène doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne.

Les traitements par les AINS peuvent accroître 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.

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'essais cliniques menés 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 trois à six mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient 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 hémoglobinémie 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 en cas de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement de prendre Robax Platine, 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 montré que tous les AINS pouvaient causer des manifestations indésirables gastro-intestinales. Bien qu'on ne dispose toujours pas de données faisant nettement état de différences entre les divers AINS au chapitre du risque, il est possible que de telles différences soient démontrées dans le futur.

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.

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'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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 manifestations hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles manifestations 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.

Système immunitaire

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.

Système nerveux

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges ou de l'insomnie après avoir pris de l'ibuprofène. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils ont à accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

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. En outre, comme il se peut que ce médicament exerce des effets déprimeurs généralisés sur le SNC, il faut mettre les patients traités par Robax Platine en garde contre les effets néfastes de la prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC.

Fonction visuelle

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après 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.

Considérations périopératoires

Sans objet.

Facultés mentales

Certains patients peuvent faire une dépression après avoir pris de l'ibuprofène.

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 taux 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 auprès de 7624 patients traités par l'ibuprofène, de 2822 patients traités par l'AAS et de 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. Quelques-unes des études analysées portaient sur l'administration de doses d'ibuprofène supérieures à 1200 mg, prévoyaient une durée de traitement supérieure à celle recommandée pour l'utilisation de ce médicament sans ordonnance et ont été menées auprès de patients qui étaient dans un état 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, on devrait envisager une dose plus faible de Robax Platine, 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 respiratoire

Sans objet.

Sensibilité/résistance

Les patients présentant une hypersensibilité à un AINS donné peuvent également être hypersensibles à tout autre AINS.

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet.

Peau et annexes cutanées

Sans objet.

Populations particulières

Femmes enceintes : On n'a pas mené d'étude adéquate sur l'utilisation de l'association méthocarbamol-ibuprofène chez la femme enceinte. Par conséquent, il faut éviter l'emploi de cette association tard durant la grossesse.

Les études de reproduction menées chez des rates et des lapines n'ont pas montré 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 le système 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.

Femmes qui allaitent : 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.

Enfants (< 12 ans) : L'association méthocarbamol-ibuprofène n'a pas été évaluée chez l'enfant. Qui plus est, on n'a établi ni l'efficacité ni l'innocuité du méthocarbamol 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 Robax Platine aux enfants de ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les AINS risquent davantage de causer différentes manifestations indésirables chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis; l'incidence de ces manifestations 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, la régler 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}.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pour la surveillance et les épreuves de laboratoire associées à l'utilisation de Robax Platine, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique, Appareil digestif, Hématologie, Fonction hépatique, Fonction rénale et Populations particulières, Personnes âgées.**

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Ibuprofène⁵⁶

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients traités par des doses prescrites (≥ 1200 mg/jour).

Note : Les effets énumérés ci-après sous *Relation de cause à effet inconnue* sont ceux qui se sont produits dans des circonstances où il n'a pas été possible d'établir un lien causal. Toutefois, la possibilité d'un lien entre l'ibuprofène et ces cas d'effets rarement signalés ne peut être écartée.

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 vésicobulleuse, urticaire, érythème polymorphe.

Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Système cardiovasculaire

Fréquence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque aux limites de la normale 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 et/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 moins de 1 % : 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).

Rein

Relation de cause à effet inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

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 taux 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 néphrotoxicité (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Foie

Fréquence de moins de 1 % : 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 deux semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes ayant pris 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolisme

Fréquence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention liquidienne.

Généralement, la rétention liquidienne 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Robax Platine n'est pas recommandé pour une utilisation concomitante avec un autre AINS, y compris l'AAS. Les médicaments qui interagissent ou pourraient interagir avec Robax Platine comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux, l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et d'autres médicaments qui se fixent aux protéines.

En outre, comme il se peut que ce médicament exerce des effets déprimeurs généralisés sur le SNC, il faut mettre les patients traités par Robax Platine en garde contre les effets néfastes de la prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC.

Interactions médicament-médicament

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.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas conseillée en raison du risque d'effets indésirables additifs. Des études sur des animaux ont montré que l'AAS, pris avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse de la concentration sanguine du médicament autre que l'AAS. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires normaux n'ont pas montré d'effet de l'AAS sur la concentration sanguine d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée.

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.

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 pression 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 trois 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 4 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 deux 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.

Anticoagulants coumariniques^{40,15}

Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales, telles 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 nécessaire⁵⁶. 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.

Digoxine³⁰

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

Diurétiques

Étant donné la capacité de l'ibuprofène à entraîner une rétention liquidienne, 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'accroître 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 pour évaluer l'efficacité du diurétique.

Antagoniste des récepteurs H₂

Lors d'études menées auprès de 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.

Agents hypoglycémians

L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémians de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale⁵⁶.

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.

Méthotrexate⁴⁸

Des données indiquent qu'à l'instar d'autres AINS, l'ibuprofène réduit l'excrétion 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.

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 signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé avec le probénécide, la thyroxine, des antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si Robax Platine avait un quelconque effet sur les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Consulter un médecin si les symptômes persistent plus de cinq jours.

Au moment d'établir le schéma posologique de Robax Platine pour chaque patient, il faut tenir compte des aspects suivants relativement à l'innocuité:

- Patients de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis – on devrait songer à commencer par une dose plus faible que celle qui est habituellement recommandée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées*).

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes et enfants de plus de 12 ans : prendre 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.

Dose oubliée

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Administration

Voir **Posologie recommandée et réglage posologique**.

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

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 sinusales 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 thrombocytopenie. L'ingestion de fortes doses d'ibuprofène est parfois associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé.

Traitement du surdosage

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 surdosage mortel 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 surdosage 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 signes de toxicité 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 surdosage se manifestent généralement dans les 4 heures qui suivent l'ingestion, la mise en observation du patient doit durer 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET 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. En somme, il n'y a 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.

Mode d'action

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-ibuprofène contribuent au traitement de symptômes musculosquelettiques aigus (spasmes, douleurs et sensibilité)^{69,18}. On ignore quel est le mode d'action du méthocarbamol; cela dit, on croit que ce dernier agit sur le système nerveux central en provoquant peut-être une dépression des réflexes polysynaptiques.

Ibuprofène

L'ibuprofène, comme tous les 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.

Pharmacocinétique

Méthocarbamol

Absorption : Lorsqu'il est administré par voie orale, le méthocarbamol est bien absorbé dans le tube digestif. Des études menées sur les animaux indiquent que son absorption se fait dans l'intestin grêle¹⁰.

Distribution : Il ressort d'une étude comparative sur la biodisponibilité que la concentration plasmatique maximale du méthocarbamol était atteinte 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 sur la proportionnalité des paramètres pharmacocinétiques de doses uniques de 500, 1500 et 3000 mg de méthocarbamol a révélé que la pharmacocinétique de ce médicament n'est pas linéaire. Cela dit, compte tenu de la vitesse d'élimination du méthocarbamol, il ne devrait pas y avoir de bioaccumulation en cas d'administration toutes les 6 heures²⁰.

Biotransformation : Il a été démontré qu'au cours de sa biotransformation chez l'humain, le méthocarbamol subit une désalkylation et une hydroxylation, ainsi qu'une glucuroconjugaison et une sulfoconjugaison, et que ces réactions se produisent probablement dans le foie. On a identifié deux métabolites de ce médicament : le 3-(2-hydroxyphénoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate et le 3-(4-hydroxy-2-méthoxyphénoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate.

Excrétion : Au cours d'études menées auprès de sujets ayant reçu du méthocarbamol marqué au ¹⁴C, on a récupéré de 97 à 99 % de la substance radioactive administrée dans l'urine en l'espace de trois jours⁸. On a également récupéré d'infimes quantités de méthocarbamol sous forme inchangée dans les fèces⁸.

Ibuprofène

Absorption : 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.

Distribution : 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 de l'ibuprofène dans le liquide synovial (tissus enflammés) environ 5 à 12 heures après son administration par voie orale^{35,37}.

Biotransformation : 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.

Excrétion : Environ 80 % d'une dose est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués³. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes responsables de la biotransformation des médicaments 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 jeunes adultes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre ces 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.

Populations particulières et états pathologiques

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 d'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 montré 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.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les caplets Robax Platine doivent être conservés à la température ambiante (15-30 °C), dans un contenant fermé, à l'abri de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque caplet Robax Platine mauve et blanc contient 500 mg de méthocarbamol et 200 mg d'ibuprofène.

Robax Platine est offert en plaquettes alvéolées de 18 caplets ainsi qu'en flacons de 40 ou de 60 caplets.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

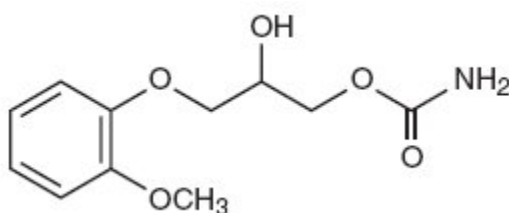
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Méthocarbamol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₁H₁₅NO₅; 241,25

Formule développée :



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

pH : Le pH d'une solution à 1 % dans l'eau est d'environ 6 à 8.

Point de fusion : 92-94 °C

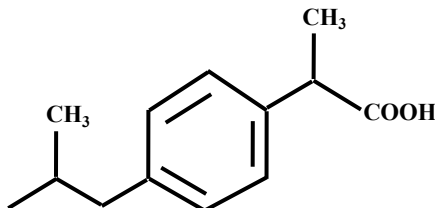
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ibuprofène

Noms chimiques : acide (±)-2-(p-isobutylphényl)propionique
acide (±)-α-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneéthanoïque
acide (±)-p-isobutylhydratropique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₁₈O₂; 206,28

Formule développée :



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.

pH : 4,6-6,0 dans une solution 1/20

Point de fusion : 75-77 °C

ESSAIS CLINIQUES

Articles publiés

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 que son utilisation 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.

Une étude à répartition aléatoire menée à double insu a révélé qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène prise toutes les quatre 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, 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 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 en casque⁷⁶, 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.

Études comparatives sur la biodisponibilité

Le tableau 1 présente les paramètres pharmacocinétiques 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 (méthocarbamol-ibuprofène) administrée par voie orale	Composantes de l'association administrées seules par voie orale
t _{max} moyen du méthocarbamol	0,72 ± 0,35 h	1,01 ± 0,52 h
t _{max} moyen de l'ibuprofène	1,36 ± 1,04 h	1,65 ± 0,96 h
t _{1/2} moyenne du méthocarbamol	1,30 ± 0,29 h	1,25 ± 0,27 h
t _{1/2} moyenne de l'ibuprofène	2,08 ± 0,37 h	2,11 ± 0,43 h
C _{max} moyenne du méthocarbamol	8686,37 ± 2635,47 ng/mL	7698,73 ± 2657,59 ng/mL
C _{max} moyenne de l'ibuprofène	20 376,2 ± 5592,44 ng/mL	18 435,6 ± 4582,87 ng/mL
k _{el} /h du méthocarbamol	0,556 ± 0,116	0,579 ± 0,116
k _{el} /h de l'ibuprofène	0,344 ± 0,065	0,342 ± 0,067

Les résultats de cette étude démontrent 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 deux 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 l'espace de trois 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 auxquels ce médicament est administré selon la posologie habituelle. Chez ces patients, la concentration plasmatique du méthocarbamol a été environ six fois plus élevée que la normale six heures après administration. On n'a pas noté d'altération de la biotransformation du méthocarbamol chez six patients atteints d'insuffisance rénale 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 donne à penser qu'il agirait sur les centres supraspinaux⁶⁰.

Ibuprofène

Pharmacologie animale

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 plasmatique et tissulaires devenaient très basses 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. 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 six 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 aortopulmonaire par greffe²⁵. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire 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 on ne sait pas dans quelle proportion l'inhibition de la synthèse de la TXA₂ participe à cet effet.

Pharmacologie humaine

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients qui avaient été traités pendant un 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 identifié 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.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguës menées chez les animaux

Les 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 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. On a observé 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, 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 pouvant atteindre 1600 mg/kg/jour, seules les doses les plus fortes ont eu des effets toxiques. Plus précisément, on a noté 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. En outre, les doses de 800 mg/kg/jour et plus ont entraîné une perte de poids significative. On n'a pas décelé de changements 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 rats⁴, des souris⁴ 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 trois 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 accru. 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 1 mâle et 3 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 trois 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 était 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 montré de profil constant, sauf dans le cas d'une portée de 4 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 de l'ibuprofène dans les fœtus de lapines et de rates

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.

On a relevé des signes indiquant que le méthocarbamol passe dans la circulation fœtale chez

diverses espèces. Cela dit, plusieurs études menées chez différentes espèces ont démontré que ce médicament n'a pas de pouvoir tératogène⁷⁹.

RÉFÉRENCES

1. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickenson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RF, Nicholson JS, Williams GA: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. I. Pharmacology and metabolism. *Rheumatol Phys Med. Suppl, Rheum Phys Med.* 1970;10: Suppl 10:9-26.
2. Adams SS, Cliffe EE, Lessel B, Nicholson JS: Some biological properties of 2-(4 isobutylphenyl)-proponic acid. *J. Pharm Sci* 1967, 56:1686.
3. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics in Rheum Diseases* 1979; 5: No 2, 359-379.
5. Albert KS, Gernaat RN: The pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984 77(1A): 40-46.
6. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
7. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
8. Bruce RB, Turnbull LB, Newman JH: Metabolism of methocarbamol in the rat, dog and human. *J Pharm Sc* 1971; 60(1): 104-106.
9. Leeman TD, Transon C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
10. Campbell AD, Coles FK, Eubank LL, Huf EG: Distribution metabolism of methocarbamol. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 131: 18-25.
11. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis HE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
12. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 310-330.
13. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
14. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihonen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
15. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.

16. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JA, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
17. Dent RW, Ervin DK: Relief of acute musculoskeletal symptoms with intravenous methocarbamol: A placebo controlled study. *Curr Ther Res* 1976; 20(5):661-665.
18. Dick-Smith JB. Ibuprofen, aspirin and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis - a double-blind clinical trial. *Med J Aust.*1969; 2(17):853-859.
19. Dornan J, Reynolds WJ. Comparison of ibuprofen and acetylsalicylic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J.* 1974;110 (12):1370-2.
20. Dose proportionality study to evaluate the single dose pharmacokinetics of methocarbamol in healthy male volunteers receiving 500 mg, 1500 mg, and 3000 mg orally [Study No. 11]. Données internes.
21. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
22. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
23. Gready DM. Parafon Forte versus Robaxisal in skeletal muscle disorders: a double-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1976; 20(5): 666-673.
24. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
25. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorta-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl 3; 53.
26. Hudgins AP: Clinical evaluation of methocarbamol. *Clin Med* 1959; 2321-2324.
27. Huf EG, Coles FK, Eubank LL: Comparative plasma levels of mephenesin, mephenesin carbamate and methocarbamol. *P.S.E.B.M.* 1959; 102: 276-7.
28. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
29. Janssen GME, Venema JF: Ibuprofen: plasma concentrations in man. *J Int Med Res* 1985, 13:68-73.
30. Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
31. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several

- non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
32. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
 33. Lampert M, Villarreal J, Lopez V, Garcia R, Lozaro J, Teran J, Ahan K, Rubin F. Methocarbamol in the management of tetanus. *Texas State J Med*; 62: 55-59.
 34. 2 Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
 35. Makela A-L, Lempiainen M, Ylijoki H: Ibuprofen levels in serum and synovial fluid. *Scand J Rheumatology* 1981, 39(Suppl):15-17.
 36. Makela A-L, Lempiainen M, Yrjana T: Ibuprofen in the treatment of Juvenile rheumatoid arthritis: metabolism and concentration in synovial fluid. *Br J Clin Pract* 1979, 6 (Suppl): 23-27
 37. Makela A-L, Lempiainen M, Yrjana T: Ibuprofen in the Treatment of JRA: Metabolism and Concentrations in Synovial Fluid. *Br J Clin Pract*, 1980, Suppl 6, Brufen Under Review, Wiesbaden, 23.
 38. Middleton RSW: A comparison of two analgesic muscle relaxant combinations in acute back pain. *Br J Clin Pract* 1984; 38(3) 107-9.
 39. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The Metabolism of Ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; Sep;3(9):589-598.
 40. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975; 18: 862-871.
 41. Moncada S. Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Adv Intern Med* 1979; 24: 1-22.
 42. Motrin (Ibuprofen) past, present, and future. Proceedings of a symposium, Scottsdale, Arizona, December 2 and 3, 1983. *Am J Med.* 1984 Jul 13;77(1A):1-125.
 43. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
 44. Muckle DS: Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft-tissue Injuries. *Rheumatol and Rehabil.* 1974; 13 (3):141-147.
 45. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
 46. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.

47. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
48. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983; 226(1): 1-6.
49. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
50. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
51. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquisgels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
52. Furey SA, Vargas R, McMahon FG. Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 143-148.
53. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin, and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-97.
54. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103-107.
55. Preston EJ, Miller CB, Herbertson RK: A double-blind, multicentre trial of methocarbamol and cyclobenzaprine in acute musculoskeletal conditions. *Today's Ther Trends* 1984; 1(4) 1-11.
56. Monographie d'Advil, 2002.
57. Ragheb M: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
58. A.H. Robins: A double blind, parallel, placebo controlled, clinical experience trial of Robaxin in a setting of minimum restriction to obtain safety data among the probable OTC patient population. Protocol No. 17, Reference No. AHR-90-0100. April 20, 1990.
59. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
60. Truitt EB, Little JM: A pharmacologic comparison of methocarbamol (AHR-85), the monocarbamate of 3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol with chemically related inter neuronal depressant drugs. *J Pharmacol Ther* 1958;122:239.
61. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1014.

62. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3):327-334.
63. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, Scott JR.: Dysmenorrhea: treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4):456-460.
64. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1129-1135.
65. Morrison JC, Ling FW, Forman EK, Bates GW, Blake PG, Vecchio TJ, Linden CV, O'Connell MJ. Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8):999-1002.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.
67. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 76-82.
68. Thompson M, Anderson M: Studies of Gastrointestinal blood loss during Ibuprofen therapy. *Rheumatol Phys Med* . 1970; 10:Suppl 10:104-7.
69. Tisdale SA, Ervin DK: Controlled clinical trial of roboxisal. *Curr Ther Res* 1978; 23(2):166-172.
70. Tisdale SA Jr, Ervin DK: A controlled study of methocarbamol (Robaxin[®]) in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr Ther Res* 1975; 17(6):525-530.
71. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
72. Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6: 158.
73. Utterback RA, Tenney PH: Methocarbamol in the therapy of tetanus. *Arch Neurol* 1963; 9: 555-560.
74. Skeletal Muscle Relaxants (Systemic) Methocarbamol. USPDI 20th Edition, 2002.2779-2780.
75. Valtonen EJ: A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm. *Curr Med Res Opinion* 1975; 3(6): 382-385.
76. Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MA: Efficacy of Ibuprofen in Muscle Contraction Headache. *J Clin Therap* 33(2):199, February 1983.
77. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.

78. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
79. Monographie de Robaxin (États-Unis).
80. Skeletal Muscle Relaxants 12:20. Methocarbamol. AHFS Drug Information 2002; 1364-1366.
81. Methocarbamol DrugDex Drug Evolution, Revised December 1999.
82. Adams SS, McCullough KF, Nicholson JS: The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic agent. *Arch Int Pharmacodyn* 1969, 178:155-129.
83. Rushford WAI: A double-blind crossover comparison of ibuprofen and distalgesic - G.P. Study. The Boots Company Ltd. Research Report.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Robax Platine^{MD} Caplets de méthocarbamol à 500 mg et d'ibuprofène à 200 mg

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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.

Les effets de ce médicament :

Soulagement de la douleur (effet analgésique) et relâchement des muscles (effet myorelaxant)

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

Ne prenez pas Robax Platine si :

- vous avez un ulcère gastroduodéal ou des saignements gastro-intestinaux ou toute autre maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif (p. ex. colite ou maladie de Crohn);
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris un autre produit renfermant de l'ibuprofène;
- vous avez une hypersensibilité ou une allergie à l'ibuprofène ou à d'autres AINS, à l'AAS ou à d'autres salicylates, au méthocarbamol, ou à n'importe quelle substance entrant dans la composition des caplets de Robax Platine ou de leur contenant (voir la section des ingrédients non médicinaux de la boîte ou la section sur la composition);
- vous souffrez de 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;
- vous souffrez de déshydratation (importante perte de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes enceinte ou allaitez.

Les ingrédients médicinaux :

Méthocarbamol et ibuprofène

Les ingrédients non médicinaux importants :

Silice colloïdale, copovidone, bleu n° 2 FD&C, oxyde de fer rouge, hypromellose, méthylcellulose, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique et acide stéarique.

La présentation :

Chaque caplet contient 500 mg de méthocarbamol et 200 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.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Robax Platine si :

- vous souffrez de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de maladie thyroïdienne, d'asthme, d'une maladie du foie ou des reins, de glaucome, d'un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie) ou de toute autre maladie grave, vous êtes sous surveillance médicale pour tout problème grave, ou vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre.

Robax Platine 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. La prudence s'impose chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'utilisez pas Robax Platine si vous prenez de l'AAS.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Robax Platine incluent : l'acétaminophène, les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang), la digoxine, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, les médicaments à liaison protéinique comme le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, d'autres AINS, ou des médicaments contre l'hypertension. Si vous prenez ou songez à prendre des médicaments d'ordonnance, dites-le à

votre médecin ou à votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : prendre 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas prendre plus de 6 caplets en l'espace de 24 heures, à moins d'avis contraire du médecin. Consulter un médecin si les symptômes persistent plus de 5 jours.

Surdose :

En cas de surdosage, appelez immédiatement un médecin, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Continuez à prendre 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures au besoin après avoir oublié une dose. Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose recommandée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Robax Platine peut causer des effets secondaires, comme des brûlures d'estomac, de la constipation, des nausées, des ballonnements, de la nervosité ou de l'insomnie.

Cessez d'utiliser ce médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si ces symptômes s'aggravent ou persistent.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Sang dans les vomissements ou dans les selles, selles noires			√
Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée		√	
Tintements ou bourdonnements dans les oreilles, étourdissements		√	
Altération de la vue (vision floue ou baisse de l'acuité visuelle)		√	
Rétention liquidienne		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Robax Platine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir:
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	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		√

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada inc., Mississauga (Ontario) L4Z 3M6 au 1-800-275-9938 ou en visitant le www.backrelief.ca/fr.

Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada inc., a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 31 mai 2011