

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLEXDOL[®] comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient :

Ibuprofène	200 mg
Méthocarbamol	500 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé, pour voie orale.

Blister de 10 comprimés sous boîte cartonnée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Ce médicament diminue les douleurs associées aux contractures musculaires comme les maux de dos, les tensions dans les muscles du cou, les entorses et les foulures.

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie et mode d'administration

Médicament réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Prendre les comprimés, de préférence, au début des repas, avec un verre d'eau.

1 ou 2 comprimés toutes les quatre à six heures. Ne pas dépasser 6 comprimés par période de 24 heures, sauf sur l'avis du médecin.

Voie d'administration

Voie orale.

4.3. CONTRE-INDICATIONS

- antécédents d'allergie au méthocarbamol,
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou d'un médicament apparenté, notamment autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine,
- antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé,
- ulcère de l'estomac ou du duodénum en évolution,
- maladie grave du foie,
- maladie grave des reins,

- maladie grave du cœur,
- lupus érythémateux disséminé,
- myasthénie (maladie grave des muscles),
- antécédents de crises convulsives,
- au-delà de 5 mois de grossesse révolus (24 semaines d'aménorrhée).

4.4. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

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

L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant la durée du traitement.

Ce médicament doit être utilisé *AVEC PRECAUTION* en cas d'insuffisance rénale: le médecin pourrait être amené à modifier la dose. Une surveillance périodique de la fonction rénale peut s'imposer lors d'un traitement de longue durée.

A forte dose, supérieure à 1200 mg/jour, l'ibuprofène possède des propriétés anti-inflammatoires et peut provoquer des inconvénients parfois graves qui sont ceux observés avec les médicaments anti-inflammatoires.

AVANT D'UTILISER CE MEDICAMENT, PREVENIR LE MEDECIN, EN CAS:

- d'antécédent d'asthme associé à une rhinite chronique, une sinusite chronique ou des polypes dans le nez. L'administration d'ibuprofène peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- de prise d'un traitement anticoagulant. Ce médicament peut entraîner des manifestations gastro-intestinales graves.
- d'antécédents digestifs (hernie hiatale, hémorragie digestive, ulcère de l'estomac ou du duodénum anciens).
- de maladie du cœur, du foie ou du rein.
- de varicelle.

Ce médicament est déconseillé en raison d'exceptionnelles infections graves de la peau.

AU COURS DU TRAITEMENT, EN CAS:

- de troubles de la vue, PREVENIR LE MEDECIN,
- d'hémorragie gastro-intestinale, (rejet de sang par la bouche, présence de sang dans les selles ou coloration des selles en noir), ARRETER LE TRAITEMENT ET CONTACTER IMMEDIATEMENT UN MEDECIN OU UN SERVICE MEDICAL D'URGENCE.
- d'apparitions de signes cutanés ou muqueux qui ressemblent à une brûlure (rougeur avec bulles ou cloques, ulcérations), ARRETER LE TRAITEMENT ET CONTACTER IMMEDIATEMENT UN MEDECIN OU UN SERVICE MEDICAL D'URGENCE.
- de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou ARRETER LE TRAITEMENT ET CONTACTER IMMEDIATEMENT UN MEDECIN OU UN SERVICE MEDICAL D'URGENCE.

4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Interactions liées à l'ibuprofène

▪ **Risque lié à l'hyperkaliémie:**

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants,

les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités.

- **Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire:**

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudine), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

- **L'administration simultanée d'ibuprofène** avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade:

Associations déconseillées

+ **Autres AINS (y compris l'aspirine et les autres salicylés)**

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ **Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ **Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

+ **Lithium**

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ **Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ **Antiacides**

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Antihypertenseurs**

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

+ **Méthotrexate**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Associations à prendre en compte

+ **Autres anti-agrégants plaquettaires (abciximab, eptifibatide, clopidogrel, iloprost, ticlopidine et tirofiban), héparines à doses prophylactiques**

Augmentation du risque hémorragique.

+ **Autres hyperkaliémants** (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime)

Risque d'hyperkaliémie.

+ **Bêta-bloquants** (par extrapolation à partir de l'indométacine)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

+ **Ciclosporine, tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

+ **Anticoagulants coumariniques**

Les résultats de plusieurs 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. Le médecin doit être prudent en ce qui a trait à l'administration d'ibuprofène à des patients prenant des anticoagulants.

+ **Digoxine**

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.

+ **Antagonistes des récepteurs H₂**

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

+ **Agents hypoglycémiantes**

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

Interactions liées au méthocarbamol

Associations déconseillées:

Alcool: majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte:

Autres dépresseurs du SNC: certains antidépresseurs, antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques

(analgésiques et antitussifs), neuroleptiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

L'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse et la période d'allaitement.

4.7. EFFET SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

L'attention des patients sera attirée notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur le risque de somnolence et de vertiges.

4.8. EFFETS INDESIRABLES

Effets liés au méthocarbamol:

Risque de somnolence, rarement réactions cutanées, fièvre, nausées, vertiges, maux de tête, manque d'appétit, inflammation superficielle de l'œil, troubles de la vision.

Le méthocarbamol peut provoquer une coloration brune ou verte des urines, sans conséquences.

Effets liés à l'ibuprofène:

Peuvent survenir des réactions allergiques:

- cutanées, éruption sur la peau, démangeaisons, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique,
- respiratoires de type crise d'asthme,
- généralisées : brusque gonflement du visage et du cou (œdème de Quincke).

Dans certains cas rares, il est possible que survienne une hémorragie gastro-intestinale. Celle-ci est d'autant plus fréquente que la posologie utilisée est élevée.

- Il peut exceptionnellement être observé des maux de tête accompagnés de nausées, de vomissements et de raideur de la nuque.
- Des symptômes génito-urinaires (douleur à la vessie, dysurie, hématurie, cystite) peuvent exceptionnellement apparaître en début de traitement.
- 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. . Exceptionnellement, des infections graves de la peau ont été observées en cas de varicelle.
- Très exceptionnellement peuvent survenir des manifestations bulleuses de la peau ou des muqueuses (sensation de brûlure accompagnée de rougeur avec bulles, cloques, ulcérations).

Dans tous ces cas, il faut immédiatement arrêter le traitement.

- Au cours du traitement, il est possible que surviennent:
 - des troubles digestifs: maux d'estomac, vomissements, nausées, diarrhée, constipation,
 - exceptionnellement : vertiges ou maux de tête, rares troubles de la vue (examen ophtalmologique dès lors nécessaire), diminution importante des urines, insuffisance rénale, modifications du bilan hépatique ou de la formule sanguine (baisse des globules blancs ou des globules rouges) pouvant être graves.
 - Rarement des cas de dépressions, d'étourdissements, de nervosité, de céphalée, d'insomnie, de diminution de l'appétit ou d'acouphènes

Dans tous ces cas, il faut en avertir le médecin.

4.9. SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage au méthocarbamol peuvent se manifester par des nausées, somnolence, vision trouble, hypotension convulsions et coma. Une somnolence excessive peut être évocatrice d'un surdosage éventuel en méthocarbamol. En cas de surdosage, surveiller les signes vitaux et appliquer des traitements correctifs en milieux spécialisés.

Symptômes observés en cas de surdosage à l'ibuprofène:

- Gastro-intestinaux: douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs épigastriques.
- SNC: agitation initiale, céphalées, vertiges, somnolence, ataxie nystagmus, myosis, acouphènes, convulsions dans les cas les plus graves, coma
- Rénaux: diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire avec insuffisance rénale comme conséquence possible.
- Métaboliques : acidose, hypoprothrombinémie, hyperkaliémie.
- Atteinte hépatique
- Respiratoires: apnée.

Traitement :

Lavage d'estomac.

Si le lavage d'estomac n'est pas suffisant, envisager l'hospitalisation.

Aucun antidote de l'ibuprofène n'est connu.

Le patient qui a ingéré une dose supérieure à 200mg/kg doit être orienté vers un centre médical où l'on procèdera à une décontamination gastrique (administration de 1g/kg de charbon activé). Comme les surdoses d'ibuprofène peuvent entraîner des crises convulsives chez l'enfant, il ne faut pas provoquer de vomissements chez ceux qui ont ingérés une telle dose d'ibuprofène. La mise en observation du patient doit durer au minimum 4h.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Méthocarbamol

Classe pharmacothérapeutique: MYORELAXANT (M: système locomoteur)

Myorelaxant d'action centrale.

Le méthocarbamol est un médicament qui soulagent efficacement les spasmes musculaires et la douleur causée par des troubles musculo-squelettiques résultant de traumatisme ou d'inflammation. On ne connaît pas précisément le mécanisme d'action du méthocarbamol. On croit qu'il agit sur le système nerveux central par dépression des réflexes polysynaptiques.

Ibuprofène

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES

Code ATC: **N02B**

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes:

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption

La concentration sérique maximale de l'ibuprofène est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (C_{max} $17 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ pour un comprimé de 200 mg et $30,3 \pm 4,7$ $\mu\text{g/ml}$ pour un comprimé de 400 mg). La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène administré en monothérapie était de l'ordre de $2,11 \pm 0,43$ heure, alors que celle de l'association méthocarbamol et ibuprofène était de l'ordre de $2,08 \pm 0,37$ heure.

L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Lorsque le méthocarbamol est administré par voie orale, il est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Des études menées sur des animaux ont indiqué que l'absorption de la substance s'effectue dans l'intestin grêle. Une étude comparative de biodisponibilité a démontré qu'après la prise par voie orale de méthocarbamol en association avec de l'ibuprofène, la concentration plasmatique de pointe s'est produite au bout d'environ 45 minutes. La demi-vie plasmatique du méthocarbamol administré en monothérapie était de l'ordre de $1,25 \pm 0,27$ heure, alors que celle de l'association méthocarbamol et ibuprofène était de l'ordre de $1,30 \pm 0,29$ heure.

Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 pour cent.

Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.

Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Il existe des données probantes qui indiquent que le corps humain arrive à métaboliser le méthocarbamol, sans doute dans le foie, par les processus de désalkylation, d'hydroxylation ainsi qu'à l'aide d'acide glucuronique et de sulfate. On a identifié deux types de métabolites :

- le 3-(2-hydroxyphénoxy), propane-1,2-diol-1-carbamate
- le 3-(4-hydroxy-2-méthoxyphénoxy)-propane-1,2-diol-1-carbamate.

On ne connaît pas précisément le mécanisme d'action du méthocarbamol. On croit qu'il agit sur le système nerveux central par dépression des réflexes polysynaptiques.

Excrétion

L'élimination de l'ibuprofène est essentiellement urinaire. Environ 80% d'une dose est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Des études menées auprès d'êtres humains ayant reçu du méthocarbamol radiomarqué (C14) ont indiqué que de 97 à 99 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les urines

trois jours après l'administration. Des quantités infimes de méthocarbamol sous forme inchangée ont été récupérées dans les fèces.

5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. LISTE DES EXCIPIENTS

Cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, amidon de maïs, povidone K-30, talc, stéarate de magnésium.

6.2. INCOMPATIBILITES

Sans objet.

6.3. DUREE DE CONSERVATION

3 ans.

6.4. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (blister PVC-ALU).

6.6. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION

Pas d'exigences particulières.

7. DISPENSATION (MODE DE DELIVRANCE)

Vente sans ordonnance Vente sur ordonnance

Liste II

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM

Exphar sa
Zoning Industriel de Nivelles Sud - Zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines - Belgique
Téléphone : +32 67 68 84 05
Fax : +32 67 68 84 19

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

M/s. Gracure Pharmaceuticals Ltd.
E-1105, Industrial Area, Phase-III
Bhiwadi, District Alwar (Raj.) - Inde

10. DATE DE MISE A JOUR

Mai 2020.