

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RHUME + SINUS CAPLETS

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, USP

Ibuprofène 200 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg

USP

Analgésique/antipyrétique/décongestionnant nasal

Vita Health Products Inc.
150, avenue Beghin
Winnipeg (Manitoba)
R2J 3W2 Canada

Date de rédaction:
le 26 avril 2013

N° de contrôle 151199

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	31
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
MICROBIOLOGIE	39
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	50

RHUME + SINUS CAPLETS

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, USP
Ibuprofène 200 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Par voie orale	Caplets : Ibuprofène 200 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les RHUME + SINUS CAPLETS (ibuprofène 200 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg) sont des produits décongestionnants nasaux analgésiques vendus sans ordonnance.

Les RHUME + SINUS CAPLETS sont indiqués pour :

- le soulagement temporaire des symptômes du rhume, incluant la congestion nasale, le mal de gorge, les maux de tête, la fièvre, les douleurs légères et courbatures.

Gériatrie (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'emploi du produit en gériatrie est associé à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité. Par conséquent, l'usage des Rhume + Sinus Caplets chez ces personnes n'est pas recommandé (consultez la section *Mises en garde et précautions et posologie et administration*).

Pédiatrie (< 12 ans) : Les RHUME + SINUS CAPLETS sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal actif, des antécédents d'ulcérations récurrentes ou de maladies inflammatoires actives du système gastro-intestinal, comme une colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à l'ibuprofène ou autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et emballage de la monographie du produit. Il faut garder à l'esprit le potentiel de réactivité croisée entre les différents médicaments AINS.
- Les RHUME + SINUS CAPLETS ne devraient pas être pris par les patients affectés par le syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, ou chez qui l'œdème de Quincke, l'asthme, l'anaphylaxie, la réactivité bronchospastique, l'urticaire, la rhinite ou autres manifestations allergiques sont déclenchées par l'acide acétylsalicylique (ASA) ou d'autres produits anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. De plus, les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés sont exposées à un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des médicaments AINS sans effets négatifs antérieurement.
- Insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique active.
- Fonction rénale gravement insuffisante ou se détériorant (clairance de la créatine < 30 mL/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est moins importante sont exposées à un risque de détérioration de la fonction rénale lorsqu'elles se font prescrire des médicaments AINS, et doivent être surveillées.
- On ne recommande pas la prise d'ibuprofène avec d'autres médicaments AINS en raison de l'absence de preuves démontrant des avantages synergiques et du potentiel d'effets secondaires additifs (consultez la section *Interactions avec d'autres médicaments*).
- Les enfants (c.-à-d. les personnes âgées de 18 ans ou moins) souffrant de maladie rénale et les enfants qui ont subi des pertes importantes de liquides organiques dues aux vomissements, à la diarrhée ou à l'absence d'apport hydrique ne devraient pas prendre d'ibuprofène.
- Les RHUME + SINUS CAPLETS ne devraient pas être pris par les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, qui prennent ou qui ont pris des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours, qui ont reçu un diagnostic d'hypertension sévère ou qui sont atteints d'une coronaropathie sévère (consultez la section **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS**) [63].
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne devraient pas prendre de l'ibuprofène.

- L'ibuprofène est contre-indiquée chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, en particulier lorsque de l'ibuprofène a été déjà administré.
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Chez les patients souffrant de maladie thyroïdienne.
- Chez les patients atteints de la maladie de Raynaud.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Les patients présentant un glaucome ou une difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ne devraient pas prendre ce médicament, sauf sur prescription d'un médecin [64]. (Consultez la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou tout autre état les prédisposant à la rétention d'eau (consultez la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre cardiovasculaire, des liquides organiques et des électrolytes; et INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS, Antihypertenseurs*).
- Faites preuve de prudence chez les patients prédisposés à l'irritation du tube digestif, surtout en présence d'antécédents de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire gastro-intestinale, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. (Consultez la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS, Anticoagulants de type coumarine*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant un risque élevé de toxicité rénale, comme ceux présentant une détérioration de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, ceux faisant usage de diurétiques et les personnes âgées (consultez la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rein*).
- En cas de symptômes de troubles urinaires persistants (douleurs à la vessie, dysurie, pollakiurie), d'hématurie et de cystite, on doit interrompre le traitement sans délai (consultez la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).

Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut masquer les signes d'infection habituels.

En cas de nervosité, d'étourdissements ou d'insomnie, on doit interrompre l'utilisation des RHUME + SINUS CAPLETS et consulter un médecin. Les RHUME + SINUS CAPLETS ne devraient pas être pris pendant plus de trois jours pour la fièvre ou cinq jours pour des symptômes ou des douleurs causés par le rhume.

Carcinogénèse et mutagénèse

Ne s'applique pas.

Cardiovasculaire

L'utilisation de l'ibuprofène peut provoquer de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients souffrant d'une fonction cardiaque marginale, d'une pression artérielle élevée et de palpitations.

Les RHUME + SINUS CAPLETS devraient être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus en raison de l'effet vasopressif de la pseudoéphédrine. Il a été démontré que la pseudoéphédrine augmente la pression artérielle chez les adultes normotendus et chez les patients hypertendus.

Le traitement à la pseudoéphédrine peut augmenter le rythme cardiaque et causer de l'arythmie. Des extrasystoles ventriculaires (ESV) asymptomatiques prématurées ont été rapportées avec l'utilisation d'Actifed^{MD} (combinaison de pseudoéphédrine et d'un antihistaminique, la triprolidine), deux comprimés toutes les quatre heures jour et nuit, pendant plusieurs jours pour traiter la congestion nasale [67]. Les ESV ont disparu en l'espace de quelques jours après l'arrêt du médicament.

Dépendance/tolérance

La pseudoéphédrine a le potentiel de causer une dépendance aux médicaments et des effets de sevrage. Une femme ayant des antécédents de dépression aurait ressenti une action stimulante à la suite de la prise de 50 à 300 mL d'Actifed^{MD} (pseudoéphédrine et triprolidine) par jour (la dose recommandée étant de 30 mL par jour) [75]. Une femme de 37 ans a admis avoir pris de 100 à 150 comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine par jour [76]. Elle a graduellement accru la dose quotidienne sur une période de cinq ans pour contrer la fatigue chronique, l'apathie et la dépression. Une tentative antérieure d'interrompre la prise du médicament avait entraîné des hallucinations visuelles, une fatigue intense et de la dépression. Un sevrage lent de 200 à 300 mg/jour a entraîné le retour des symptômes de dépression; par la suite, la dose a été réduite de manière encore plus faible, soit de 90 mg/jour. La patiente a ensuite reçu un diagnostic de dépression réactionnelle et de trouble du caractère mixte.

Oreille/nez/gorge

Consultez la section *Contre-indications*.

Endocrinien/métabolisme

Les patients souffrant de maladie thyroïdienne ne devrait pas prendre ce médicament. Consultez la section *Contre-indications*.

Liquides organiques et d'électrolytes

On a observé de la rétention aqueuse et des œdèmes chez les patients prenant de l'ibuprofène. Par conséquent, comme pour bon nombre d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut garder à l'esprit qu'il y a une possibilité de précipitation de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est insuffisante. Les RHUME + SINUS CAPLETS devraient être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou tout autre état les prédisposant à la rétention d'eau.

Tout traitement avec médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comporte un risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints d'un trouble comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale, les patients âgés ou les patients qui reçoivent une thérapie concomitante avec des bêta-bloquants adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des diurétiques. L'électrolyte sérique doit être surveillé périodiquement pendant les thérapies à long terme, particulièrement chez les patients à risque.

Gastro-intestinal

Consultez la section *Contre-indications*. Une toxicité gastro-intestinale grave, comme un ulcère gastroduodéal, une perforation et des saignements gastro-intestinaux, parfois grave et occasionnellement mortelle, peut survenir à tout moment, avec ou sans symptômes chez les patients traités avec des médicaments AINS, y compris l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs dans le tube digestif supérieur, comme la dyspepsie, sont courants et surviennent habituellement au début du traitement. Les médecins doivent demeurer vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients qui prennent des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, même lorsqu'il n'y a pas de symptômes antérieurs liés à la voie gastro-intestinale.

Chez les patients observés pendant les essais cliniques de tels agents, des ulcères dans le tube digestif supérieur, des saignements abondants ou des perforations symptomatiques semblent survenir chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit au-delà d'un an et est susceptible de s'accroître. La fréquence de ces complications croît lorsque l'on augmente la dose.

Les RHUME + SINUS CAPLETS doivent être administrés sous étroite surveillance médicale aux patients prédisposés à l'irritation du tube digestif, surtout en présence d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire gastro-intestinale, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit mettre en balance les avantages et les risques possibles du traitement.

Les médecins devraient aviser les patients des signes ou des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur dire de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils ressentent une dyspepsie ou d'autres symptômes ou signes de manière persistante qui semblent indiquer une ulcération ou des saignements gastro-intestinaux. Comme une ulcération et des saignements graves peuvent survenir dans la voie gastro-intestinale sans qu'il y ait de symptômes précurseurs, les médecins devraient faire le suivi chronique des patients traités en vérifiant périodiquement leur hémoglobine et en étant vigilants à l'égard des signes et des symptômes d'ulcération et de saignements, et devraient informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si on soupçonne ou confirme une ulcération ou s'il y a des saignements gastro-intestinaux, on devrait immédiatement interrompre la prise de RHUME + SINUS CAPLETS, entreprendre un traitement approprié et surveiller le patient de près.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a identifié de groupe de patients n'étant pas à risque de développer une ulcération et des saignements. Les antécédents de troubles gastro-intestinaux graves et d'autres facteurs comme la consommation excessive d'alcool, la consommation de tabac, l'âge, le sexe féminin et la prise concomitante d'anticoagulants et de corticostéroïdes oraux ont été associés à un risque accru. Jusqu'à maintenant, les études indiquent que tous les médicaments AINS peuvent causer des effets indésirables liés à la voie gastro-intestinale. Bien que les données existantes ne cernent pas clairement de différences dans les risques entre les différents médicaments AINS, cela pourra être déterminé à l'avenir.

Il n'y a de preuve absolue que l'administration concomitante d'inhibiteurs du récepteur H2 de l'histamine ou d'antiacides prévient l'occurrence d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettra la poursuite de la thérapie avec RHUME + SINUS CAPLETS si ces effets indésirables surviennent.

On a signalé des cas de colite ischémique en association avec la prise de pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes en périménopause avaient ingéré différentes quantités de pseudoéphédrine (60 mg ou plus par jour) à des fins de traitement de troubles des voies respiratoires supérieures [65]. Toutes les patientes avaient pris de la pseudoéphédrine dans la semaine précédant l'apparition des symptômes et toutes les patientes se sont plaintes d'une apparition abrupte de douleurs abdominales associées à la présence de sang frais dans les selles. Une coloscopie a révélé dans chaque cas une colite segmentaire caractérisée par une muqueuse du côlon œdémateuse et hyperémée, le plus souvent dans la région de l'angle gauche du côlon, mais aussi s'étendant vers le haut, dans le côlon transverse. On a observé plusieurs occurrences d'hémorragies franches de la muqueuse. Des biopsies des muqueuses ont révélé des changements inflammatoires importants qui correspondent à une colite ischémique. Dans chaque cas, la patiente s'est rétablie sans autre incident ou réapparition après l'interruption de la prise de pseudoéphédrine.

Génito-urinaire

Certains médicaments AINS sont connus pour causer des symptômes urinaires (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), de l'hématurie ou des cystites. L'apparition de ces symptômes peut survenir à tout moment après le début d'une thérapie avec un médicament AINS. Certains cas

sont devenus graves lorsque le traitement s'est poursuivi. Si des symptômes urinaires apparaissent, on doit immédiatement mettre fin au traitement de RHUME + SINUS CAPLETS pour permettre le rétablissement. Cette mesure doit être prise avant de réaliser une enquête ou un traitement urologique.

Hématologique

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines interfèrent plus ou moins avec la fonction plaquettaire; donc, les patients qui peuvent être atteints défavorablement par une telle action, comme ceux prenant des anticoagulants ou souffrant d'hémophilie ou d'une dysfonction plaquettaire, devraient être observés attentivement lorsqu'on administre de l'ibuprofène.

Les dyscrasies sanguines (comme une neutropénie, une leucopénie, une thrombocytopénie, une anémie aplasique et une agranulocytose) associées avec la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais peuvent survenir et avoir des conséquences graves.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des hausses limites d'au moins un des tests des fonctions hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, peuvent demeurer pratiquement inchangées ou peuvent être transitoires si la thérapie est continue. Un patient qui présente des symptômes ou des signes de trouble hépatique, ou dont les résultats d'un test du foie sont anormaux, devrait être évalué afin de dépister des réactions hépatiques plus graves pendant la durée de la thérapie avec ce médicament. Des réactions hépatiques graves, notamment des ictères et des cas d'hépatite fatale et de nécrose hépatique ont été signalées en lien avec la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats des tests du foie continuent à être anormaux ou empirent, si des signes ou des symptômes cliniques indiquant une maladie hépatique apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions, etc.), on doit cesser la prise de ce médicament.

Pendant une thérapie à long terme, on doit faire un suivi périodique au moyen de tests des fonctions hépatiques. S'il faut prescrire ce médicament alors que les fonctions hépatiques sont insuffisantes, cela doit être fait sous surveillance médicale étroite.

On a examiné la fréquence des lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes qui ont pris des médicaments AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991 [73]. On avait prescrit de l'ibuprofène à 311 716 patients. La fréquence des lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000, soit la fréquence la plus faible parmi les huit médicaments AINS étudiés, et une fréquence beaucoup plus faible que celle parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxicam, de fenbufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs de médicaments AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'occurrence des lésions hépatiques aiguës étaient la prise simultanée de médicaments hépatotoxiques ou la présence de polyarthrite rhumatoïde. En se fondant sur ces données, la prise à court terme de

l'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas être préoccupante concernant le développement de maladies hépatiques.

Immunitaire

Les patients affectés par le syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne devraient pas prendre d'acide acétylsalicylique ou d'autres produits anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes même si elles ont déjà pris des AINS auparavant sans effet indésirable (consultez la section *Contre-indications*).

Dans des cas occasionnels, avec la prise de médicaments AINS, des symptômes de méningite aseptique (raideur de nuque, maux de tête graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés. Les patients présentant des troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, connectivités mixtes, etc.) semblent être prédisposés. Par conséquent, pour ces patients, le médecin doit être vigilant à l'égard du développement de cette complication.

Neurologique

Certains patients pourraient éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression liés à la prise d'ibuprofène. Si des patients éprouvent ces effets secondaires, ils doivent être prudents lorsqu'ils exercent des activités qui nécessitent de la vigilance.

Des concentrations plasmatiques élevées de phénylalanine chez des personnes présentant une phénylcétonurie peuvent aggraver les effets de la pseudoéphédrine sur le système nerveux central.

Ophtalmologique

On a signalé des cas de vision embrouillée ou de baisse de l'acuité visuelle liés à la prise d'ibuprofène et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes se manifestent, on doit mettre fin à la prise du médicament et réaliser un examen ophtalmologique; cet examen doit être réalisé de manière périodique chez tout patient qui prend ce médicament pour une durée prolongée.

Les patients atteints de glaucome devraient être surveillés de près.

Considérations périopératoires

Consultez la section *Contre-indications*. En général, on met fin à la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens avant une intervention chirurgicale pour réduire les risques de saignements postopératoires [161].

Psychiatrique

Consultez la section *Mises en garde et précautions, Neurologique*.

Rénal

L'administration à long terme de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens à des animaux a provoqué des nécroses papillaires rénales et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé des néphrites interstitielles aiguës avec hématurie, protéinurie et, parfois, syndrome néphrotique.

On a observé une deuxième forme de néphrotoxicité chez les patients atteints d'affections prérenales menant à une réduction du débit sanguin ou du volume sanguin rénal, lorsque les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien peut entraîner une diminution de la formation des prostaglandines liée à la dose et précipiter une décompensation rénale patente. Les patients les plus à risque d'une telle réaction sont ceux présentant une insuffisance de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou un trouble hépatique, les personnes qui prennent des diurétiques, et les personnes âgées. L'interruption de la thérapie anti-inflammatoire non stéroïdienne est habituellement suivie d'un rétablissement à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins; par conséquent, le médicament devrait être pris avec grande prudence chez les patients dont la fonction rénale est insuffisante. Dans ces cas, on devrait envisager une prise de RHUME + SINUS CAPLETS à doses plus faibles et surveiller attentivement les patients.

Pendant une thérapie à long terme, on doit faire un suivi périodique de la fonction rénale.

La pseudoéphédrine et ses métabolites actifs sont principalement excrétés par les reins [33]. Par conséquent, le dosage devrait être ajusté chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. On a signalé des spasmes myocloniques et des comportements bizarres chez un patient hémodialysé ayant une insuffisance rénale au stade terminal après avoir pris 60 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour pendant 12 jours pour traiter une congestion nasale [70].

Respiratoire

Les patients souffrant d'asthme ne devraient pas prendre d'acide acétylsalicylique ou d'autres produits non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes même si elles ont déjà pris des AINS auparavant sans effet indésirable (consultez la section *Contre-indications*).

Sensibilité/résistance

Les patients sensibles à n'importe quel médicament anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent être sensibles à tout autre médicament AINS également.

Fonction sexuelle/reproduction

Ne s'applique pas.

Peau

La pseudoéphédrine peut provoquer des éruptions cutanées fixes achromiques, qui sont habituellement indurées, érythémateuses, prurigineuses, sensibles et œdémateuses. La réaction apparaît habituellement dans les 24 heures suivant l'administration de la pseudoéphédrine et disparaît 2 à 3 jours après l'interruption de la prise du médicament.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les RHUME + SINUS CAPLETS sont contre-indiqués durant la grossesse.

Femmes qui allaitent : Les RHUME + SINUS CAPLETS sont contre-indiqués pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 12 ans) : Les RHUME + SINUS CAPLETS sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans et frêles ou affaiblis sont les plus susceptibles de connaître différents effets indésirables découlant de la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la fréquence de ces effets indésirables croît lorsque l'on augmente la dose et la durée du traitement. En outre, ces patients sont moins tolérants à l'égard des ulcérations et des saignements. La majorité des signalements de troubles gastro-intestinaux mortels surviennent dans ce segment de la population. Les patients plus âgés risquent également de développer des ulcères et des saignements dans l'œsophage inférieur. Il existe également une susceptibilité accrue aux effets des amines sympathomimétiques observée chez les personnes âgées.

Les RHUME + SINUS CAPLETS sont contre-indiqués chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance et essais de laboratoire

Pour les **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** liées à la prise de RHUME + SINUS CAPLETS et les surveillances et les tests en laboratoire, consultez la section **Équilibre des liquides organiques et des électrolytes, Gastro-intestinal, Hématologique, Hépatique, Rénal et Sous-populations : Personnes âgées**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Études d'innocuité de l'association ibuprofène-pseudoéphédrine : Chez les patients présentant des infections des voies respiratoires supérieures et prenant 200 mg d'ibuprofène en plus de 30 mg de pseudoéphédrine (n = 294), 500 mg d'acétaminophène (n = 296), ou un placebo (n = 146), la fréquence des effets indésirables (plus souvent des symptômes gastro-intestinaux et du système nerveux central) était semblable dans les trois groupes de traitement [83].

Dans une étude par placebo contrôlé, en double aveugle, de 58 sujets ayant une infection à rhinovirus, la pseudoéphédrine donnée seule ou avec de l'ibuprofène a été bien tolérée. [84]. Les symptômes associés à la stimulation sympathique ont tendance à être plus fréquents chez les sujets qui ont été traités avec de la pseudoéphédrine (60 mg, soit prise seule, soit prise avec 200 mg d'ibuprofène) que chez ceux qui ont reçu un placebo. Les trois groupes de traitement avaient une moyenne de pouls et une moyenne de pression artérielle semblables.

Études d'innocuité de l'ibuprofène : Les résultats de l'étude par placebo contrôlé, en double aveugle, chez des sujets en santé (N = 1 246) représentant une population d'utilisateurs d'analgésiques vendus sans ordonnance indiquent que l'ibuprofène administré à une dose de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs est bien toléré [85]. La fréquence des effets gastro-intestinaux indésirables était semblable chez le groupe qui recevait le placebo (16 %) et celui qui recevait l'ibuprofène (19 %). Les effets gastro-intestinaux les plus fréquents (signalés par 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes quant à la proportion ayant interrompu le traitement en raison d'effets gastro-intestinaux indésirables. Dix-sept sujets (1,4 %) ont obtenu des résultats positifs de sang occulte : la fréquence était comparable pour les deux traitements.

Dans deux analyses à essais multiples [86, 87], une méta-analyse [88], et une revue de la littérature [89], l'ibuprofène avait une faible fréquence de réactions gastro-intestinales, comparable à celle de l'acétaminophène et du placebo. Dans des études épidémiologiques, l'ibuprofène a constamment fait état du plus faible risque relatif de complications gastro-intestinales graves comparativement à d'autres médicaments AINS et à l'acide acétylsalicylique [90, 91, 92]. Aucun symptôme ni syndrome n'est ressorti des essais qui n'avait pas été prévu à partir de la pharmacologie du médicament ou qui n'aurait pas pu être prévu à partir d'une utilisation importante de l'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique chez des adultes.

Garcia-Rodriguez a fait un rapport sur la fréquence des lésions hépatiques aiguës parmi 625 307 personnes qui ont reçu des médicaments AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991, parmi lesquelles 311 716 personnes ont reçu de l'ibuprofène [93]. La fréquence des lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la fréquence la plus faible parmi les huit médicaments AINS étudiés et celle-ci beaucoup plus basse que la fréquence parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxicam, de fenbufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs de médicaments AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'occurrence des lésions hépatiques aiguës étaient la prise simultanée de médicaments hépatotoxiques et la présence de polyarthrite rhumatoïde.

Deux études à grande échelle sur l'innocuité de l'ibuprofène ont examiné le risque potentiel chez les enfants de plusieurs événements rares liés à l'action pharmacologique des médicaments AINS : saignements gastro-intestinaux, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie.

Le Children's Analgesic Medicine Project (CAMP) était une étude prospective multicentrique, à tous venants, ouverte et non aléatoire qui comparait l'innocuité d'une suspension d'ibuprofène avec celle d'une suspension d'acétaminophène chez les enfants présentant de la fièvre ou de la douleur [94]. Un total de 424 pédiatres ont inscrit des enfants dans 69 cliniques des États-Unis; 14 281 de ceux-ci étaient âgés de moins de 2 ans et 15 863 étaient âgés de 2 ans à moins de 12 ans. Parmi les enfants de moins de 2 ans, la fièvre, les vomissements, la diarrhée, les rhinites, les éruptions et les otites moyennes étaient les seuls effets indésirables, et avaient une fréquence de plus de 1 % dans les deux groupes de traitement (ibuprofène et acétaminophène). Parmi les enfants de 2 ans et plus, les seuls effets indésirables ayant une fréquence de plus de 1 % dans les deux groupes étaient les rhinites, les pharyngites et les otites moyennes. Les effets indésirables étaient généralement faibles à moyens pour les deux traitements dans les deux groupes d'âge. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves (pas d'anaphylaxie, de syndrome de Reye, d'insuffisance rénale ni de perforations ou de saignements gastro-intestinaux). Le pourcentage de jeunes enfants présentant des effets indésirables était légèrement plus élevé dans le groupe recevant de l'ibuprofène (17,6 % comparativement à 15,0 %); on a observé des résultats semblables chez les enfants plus âgés (11,9 % comparativement à 10,7 %). La différence peut être attribuable à une préférence des médecins de donner de l'ibuprofène aux enfants plus malades. En général, le profil des effets indésirables de l'ibuprofène ressemblait à celui de l'acétaminophène.

La Boston Fever Study était une étude aléatoire en double aveugle qui évaluait les risques d'effets indésirables rares mais graves après la prise d'une suspension d'ibuprofène chez des enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans [95, 96, 97]. L'étude a évalué un total de 83 915 enfants inscrits par 1 735 pédiatres, médecins de famille et omnipraticiens aux États-Unis. On a attribué au hasard des suspensions d'ibuprofène de 5 mg/kg (N = 27 948), des suspensions d'ibuprofène de 10 mg/kg (N = 27 837) ou des suspensions d'acétaminophène de 12 mg/kg (N = 28 130) aux enfants. Les médicaments étaient administrés tous les 4 à 6 heures, au besoin, pour un total maximal de cinq doses par jour. L'étude a consigné des hospitalisations pour des saignements gastro-intestinaux aigus, des insuffisances rénales aiguës et des anaphylaxies, et a surveillé l'occurrence du syndrome de Reye. Dans la population entière, les auteurs n'ont trouvé aucune différence importante entre les enfants traités à l'ibuprofène et ceux traités à l'acétaminophène quant au risque observé de saignements gastro-intestinaux aigus, d'insuffisance rénale aiguë et d'anaphylaxie. On n'a observé aucun cas de syndrome de Reye.

Effets néfastes avec doses d'ibuprofène de $\geq 1\ 200$ mg/jour :

Gastro-intestinal

Dans les essais cliniques de médicaments AINS, des ulcères, des saignements abondants ou des perforations symptomatiques dans le tube digestif supérieur sont apparus chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit au-delà d'un an. La fréquence des complications gastro-intestinales croît lorsque l'on augmente la dose.

Fréquence de 3 à 9 % : nausées, douleur épigastrique, brûlures d'estomac. Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tube digestif (gonflements ou flatulences). Fréquence < 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignements ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, mélaena, hépatite, ictère, fonction rénale anormale (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline).

Allergique

Fréquence < 1 % : anaphylaxie (consultez la section *Contre-indications*). Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central

Fréquence de 3 à 9 % : vertige. Fréquence de 1 à 3 % : maux de tête, nervosité. Fréquence < 1 % : dépression, insomnie. Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Des méningites aseptiques et des méningo-encéphalites, dans un cas accompagnées d'une éosinophilie dans du liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui ont pris de l'ibuprofène de manière intermittente et qui n'avaient pas de maladie du tissu conjonctif.

Dermatologique

Fréquence de 3 à 9 % : éruptions (y compris de type maculopapuleuses). Fréquence de 1 à 3 % : prurit. Fréquence < 1 % : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème multiforme. Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Cardiovasculaire

Fréquence < 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale, pression artérielle élevée et palpitations. Relation de cause à effet inconnue : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Troubles sensoriels

Fréquence de 1 à 3 % : acouphène. Fréquence < 1 % : amblyopie (vision embrouillée ou baisse de l'acuité visuelle, scotome ou changement dans la vision des couleurs). Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologique

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

Hépatique

Des élévations des taux d'enzymes hépatiques peuvent survenir chez 15 % des patients traités avec de l'ibuprofène.

Rénal

On a signalé des néphrites interstitielles aiguës avec hématurie, des protéinuries et, occasionnellement, des cas de syndrome néphrotique. On a signalé des nécroses papillaires rénales. Relation de cause à effet inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Endocrine

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels pouvant atteindre 2 semaines et des saignements utérins dysfonctionnels se sont produits chez neuf patientes prenant 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour pendant les trois jours précédant leurs règles.

Métabolique

Fréquence de 1 à 3 % : perte d'appétit, œdème, rétention de liquide.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés spontanément pour les produits ibuprofène/pseudoéphédrine :

Depuis le début de la commercialisation des produits combinant ibuprofène/pseudoéphédrine, plus de 3 milliards de doses ont été distribuées seulement aux États-Unis. Pour la période allant de 1989 à 2000, 411 rapports ont été reçus décrivant 699 réactions indésirables aux médicaments dans le monde entier pour l'ensemble des produits commercialisés contenant une combinaison d'ibuprofène et de pseudoéphédrine. Cinquante-trois de ces rapports étaient liés à des cas graves, généralement une hospitalisation. Un seul décès a été signalé; de l'opinion du rapporteur, ce décès était imputable à une septicémie staphylococcique et non à l'ibuprofène/pseudoéphédrine. Le tableau 1 présente la liste des effets indésirables signalés spontanément trois fois ou plus, par système et appareil de l'organisme et terme privilégié issu d'un dictionnaire de codage (COSTART dans la plupart des cas; MedDRA également).

Tableau 1 Effets indésirables signalés spontanément trois fois ou plus après usage de produits contenant ibuprofène/pseudoéphédrine (du 1^{er} août 1989 au 31 décembre 2000)

Système et appareil de l'organisme	Terme privilégié	Nombre d'effets
Organisme dans son ensemble	Réaction allergique	13
	Anaphylaxie	3
	Asthme	11
	Fièvre	6
	Maux de tête	9

Système et appareil de l'organisme	Terme privilégié	Nombre d'effets
	Malaise	4
	Pas d'effet médicamenteux	132
	Œdème du visage	14
	Surdose	3
	Douleur	7
	Douleur abdominale	10
	Réaction aggravée	6
	Réaction non évaluée	9
Système cardiovasculaire	Fibrillation auriculaire	3
	Hémorragie cérébrale	3
	Hypertension	12
	Hypotension	3
	Ischémie cérébrale	3
	Palpitations	6
	Tachycardie	5
	Vasodilatation	12
Système digestif	Diarrhée	4
	Dyspepsie	11
	Mélena	4
	Nausée	17
	Vomissement	9
Hémique et lymphatique	Purpura thrombopénique	3
	Thrombocytopénie	4
Métabolique et nutritionnel	Œdème périphérique	3
Musculosquelettique	Fibrillation musculaire	6
Système nerveux	Vertige	29
	Euphorie	4
	Insomnie	26
	Nervosité	16
	Paresthésie	4
	Somnolence	13
	Tremblement	3
Système respiratoire	Asthme	3
	Dyspnée	10
	Épistaxis	5
	Rhinite	10
Peau et appendices	Angio-œdème	9
	Prurit	22
	Éruption	30
	Éruption maculopapuleuse	12
	Sudation	5
	Urticaire	15
Troubles sensoriels	Diplopie	4
	Parosmie	3
	Acouphène	3
	Vision anormale	3
Système urogénital	Rétention urinaire	6

Données de sécurité sur la pseudoéphédrine issues des rapports de cas :

Hyperthermie

Un homme de 21 ans qui prenait de la pseudoéphédrine pour perdre du poids est décédé subitement après avoir reçu un vaccin antityphoïdique inactivé à la chaleur et phénol et un vaccin contre l'encéphalite japonaise [98]. Lors d'une course à pied d'environ 5 km (3 milles) 75 minutes après l'inoculation, il est tombé et a été trouvé en apnée et non pulsatile. Il était en asystolie, avec une température rectale de 42,2 °C. Les tentatives de stimulation externe, de refroidissement et de réanimation ont été infructueuses. Il n'y avait aucun signe d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou d'hémorragie pétéchiale. Les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine peuvent avoir diminué les capacités de refroidissement de l'organisme et augmenté la sensibilité aux effets indésirables résultant de la chaleur. Les effets pyrogènes combinés des vaccins, de l'exercice physique, d'une légère obésité et d'un système thermorégulateur affaibli peuvent avoir contribué au décès du patient.

Effets indésirables cardio-vasculaires

L'hypertension et la perte de connaissance ont été signalées chez un homme de 17 ans 30 minutes après ingestion d'un comprimé de 60 mg de pseudoéphédrine [99]. Sa pression artérielle lors de son admission à l'hôpital était de 170/110 mm Hg et son pouls de 124 battements par minute; le patient présentait une absence de réaction aux stimuli douloureux. Une heure environ après ingestion de la pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. Sa pression artérielle était de 124/80 mm Hg et son pouls de 96 battements par minute. La pseudoéphédrine peut avoir induit un état d'ischémie cérébrale relative consécutive à une vasoconstriction de la carotide.

Une hypotension orthostatique a été signalée chez un pilote d'avion de 28 ans après administration de 60 mg de pseudoéphédrine 3 fois par jour pendant 2 jours. L'examen médical a révélé une pression artérielle en décubitus de 115/74 mm Hg, tombant à 96/60 en position debout et associée à des étourdissements durant de 10 à 15 secondes. Les symptômes sont disparus après arrêt de la pseudoéphédrine et sont réapparus à la reprise du traitement [100].

La pseudoéphédrine a été signalée comme cause de spasme de l'artère coronarienne et d'infarctus du myocarde chez un homme de 28 ans [101]. Le patient avait pris 30 mg de pseudoéphédrine pour une rhinite et a ressenti une douleur à la poitrine. Après avoir pris 60 mg de plus la nuit suivante, il a ressenti une violente douleur à la poitrine. Un électrocardiogramme a montré une surélévation du segment ST symptomatique d'un infarctus du myocarde, et les enzymes cardiaques étaient élevées. La douleur et les manifestations électrocardiographiques sont disparues après administration de nitroglycérine sublinguale.

Effets indésirables dermatologiques

Brownstein a signalé deux cas d'éruption cutanée de type fixe après utilisation d'Actifed^{MD}, une combinaison de pseudoéphédrine et d'un antihistaminique, la triprolidine [102]. Les éruptions sont disparues quelques jours après l'arrêt du traitement mais sont réapparues lorsque les patients ont repris de l'Actifed. L'un des deux patients a été réexposé trois fois à des doses de 50 mg de

pseudoéphédrine. À chaque fois, l'éruption cutanée est réapparue aux mêmes endroits. Une éruption médicamenteuse fixe a été décrite à deux reprises chez une femme de 48 ans après administration de pseudoéphédrine [103]. Des plaques érythémateuses indurées se sont développées sur la paupière supérieure de l'œil droit, les coudes, le pli ante cubital, les aisselles et la partie inférieure des jambes. Les lésions étaient légèrement prurigineuses. L'arrêt de la pseudoéphédrine et du traitement corticostéroïde a eu pour résultat la disparition des éruptions dans les deux cas. Deux cas similaires d'éruptions médicamenteuses fixes provoquées par la pseudoéphédrine ont été signalés [104].

Lors de plusieurs épisodes distincts sur une période de 19 ans, un homme a développé un prurit intense des doigts une douzaine d'heures après avoir ingéré des produits contenant de la pseudoéphédrine [105]. Le prurit a été suivi de fortes rougeurs, d'enflure, de chaleur et de papules blanches sur les doigts. L'enflure est disparue après 7 jours et a été suivie d'une desquamation durant environ 2 semaines.

Après ingestion d'un médicament contenant de la triprolidine et 60 mg de pseudoéphédrine, un garçon de 10 ans a développé une plaque érythémateuse et œdémateuse [106]. La lésion est disparue après 2 semaines et est réapparue au même endroit après exposition à 30 mg de pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine a été associée à une pseudo-scarlatine chez une femme de 32 ans [107]. La réaction est réapparue après réexposition à la pseudoéphédrine.

Autres types d'effets indésirables

Une extrême agitation, des hurlements et de la confusion se sont produits chez un nourrisson de 10 mois avec phénylcétonurie après administration de 15 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures pour traitement d'une otite moyenne aiguë. Les symptômes ont été notés dans l'heure suivant la première dose et se sont manifestés de nouveau après chaque dose pour les deux doses suivantes. Après arrêt de la pseudoéphédrine, il n'y a pas eu de nouvel épisode. La concentration plasmatique de phénylalanine du patient, qui se situait précédemment entre 2 et 7 mg/dL, est montée à 12 mg/dL pendant la maladie [108].

Une femme de 18 ans a présenté des symptômes typiques d'un syndrome de choc toxique récurrent après ingestion d'une préparation contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine et après réexposition à 60 mg de pseudoéphédrine [109]. Elle n'a présenté aucun symptôme pendant une année durant laquelle elle a évité les médicaments contenant de la pseudoéphédrine. Après avoir pris par mégarde un sirop contre la toux contenant de la pseudoéphédrine, elle a de nouveau présenté les symptômes d'un choc toxique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Avec l'acétaminophène, peut accroître le risque d'effets secondaires rénaux.
- Avec l'acide acétylsalicylique (ASA), d'autres AINS, dont l'ibuprofène, peut entraîner d'éventuels effets secondaires supplémentaires (consultez la section *Contre-indications*).
- Avec des anticoagulants, peut accroître le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux (par ex., ulcération et saignements).
- Avec des antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être évalués au cas par cas.
- Avec la digoxine, peut accroître la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité de la digoxine.
- Avec des diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec des hypoglycémisants (insuline et substances orales), peut accroître le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut faire augmenter le taux plasmatique de lithium, peut réduire la clairance rénale du lithium et accroître le risque de toxicité du lithium.
- Avec le méthotrexate, peut accroître le risque de toxicité du méthotrexate.
- Avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, peut entraîner des crises d'hypertension et d'autres effets indésirables graves (consultez la section *Contre-indications*).

Aperçu

Les RHUME + SINUS CAPLETS sont déconseillés pour un usage simultané avec tout autre AINS, y compris l'ASA et autre ibuprofène. Les interactions documentées ou possibles avec d'autres médicaments à base d'ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine en comprimés-capsules comprennent acétaminophène, digoxine, anticoagulants, antidiabétiques oraux et insuline, antihypertenseurs, diurétiques, méthotrexate, lithium, et autres médicaments se liant aux protéines.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments mentionnés dans cette section le sont sur la base d'études ou de rapports de cas d'interaction avec d'autres médicaments ou d'interactions possibles en raison de l'importance et de la gravité prévisible de l'interaction (c.-à-d., ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Acétaminophène : Bien qu'il n'y ait pas eu d'interaction signalée, l'usage simultané avec les RHUME + SINUS CAPLETS est déconseillé : il peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (ASA) ou autres AINS : L'usage des RHUME + SINUS CAPLETS en plus de tout autre AINS, y compris l'ASA, est déconseillé en raison de la possibilité d'effets secondaires additifs. Des études sur les animaux montrent que l'acide acétylsalicylique donné avec des AINS, dont l'ibuprofène, entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire avec des concentrations sanguines plus faibles du médicament ne contenant pas d'acide acétylsalicylique. Des études de biodisponibilité à dose unique chez des volontaires en bonne santé n'ont pas montré d'effet de l'acide acétylsalicylique sur le niveau d'ibuprofène dans le sang. Des études cliniques corrélatives n'ont pas été effectuées (consultez la section *Contre-indications*).

Antiacides [82] : Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y avait pas d'interférence avec l'absorption de l'ibuprofène en cas d'administration avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Anticoagulants [77, 78] : De nombreuses études ont démontré que l'emploi concomitant des AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables comme les ulcères et les saignements. Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, le traitement concomitant d'ibuprofène avec la warfarine nécessite une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement du dosage d'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène influait sur le temps de Quick ou sur une variété d'autres facteurs de coagulation lorsqu'il est administré aux personnes sous traitement avec anticoagulants de type coumarine. Néanmoins, le médecin devrait faire preuve de prudence lorsqu'il administre des Rhume + Sinus Caplets à des patients traités avec des anticoagulants.

Antihypertenseurs : Les prostaglandines sont un facteur important d'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut interférer avec le contrôle de la circulation sanguine. Les AINS peuvent faire monter la pression artérielle des patients recevant un traitement contre l'hypertension. Deux méta-analyses [157, 158] ont observé cette relation pour les AINS en tant que classe et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'influait pas la pression artérielle de façon significative dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conformément à cette absence d'effet, une étude de Davies et coll. [159] a démontré que 1 600 mg/jour d'ibuprofène pendant 14 jours n'atténuait pas l'effet antihypertenseur de deux bêta-bloquants adrénergiques. Houston et coll. [160] ont démontré l'absence d'effet d'un traitement de trois semaines d'ibuprofène sur l'efficacité anti-hypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction s'étend à d'autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de perfusion rénale est réduite les prostaglandines et l'angiotensine II sont d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale [153]. En tant que classe, la combinaison d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut potentiellement diminuer la fonction rénale. Une étude a constaté une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez quatre patients sur 17 traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril et recevant 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois [154]. À l'opposé, Minuz [155] n'a

constaté aucune influence sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ou sur la rénine plasmatique ou l'aldostérone après deux jours de traitement avec 1 200 mg/jour d'ibuprofène.

Il est clair que le lien entre ibuprofène et antihypertenseurs est mal défini. Les avantages d'un traitement concomitant doivent être analysés et comparés aux risques potentiels avant toute prescription. Lorsque l'ibuprofène est recommandé pour un usage à **long terme**, une surveillance périodique de la pression artérielle peut être utile. La surveillance de la pression artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène est recommandé pour un usage à **court terme** en tant qu'**analgésique**.

Médicaments contre la toux et le rhume/les allergies : L'usage d'autres décongestionnants, de médicaments contre la toux et le rhume, de médicaments contre les allergies ou de médicaments contenant de la pseudoéphédrine ou de l'ibuprofène devrait être évité, car il peut accroître le risque d'effets secondaires graves et de surdosage.

Digoxine [156] : Il a été démontré que l'ibuprofène augmentait la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements du dosage de glycoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement simultané par l'ibuprofène.

Diurétiques : Des études cliniques, ainsi que des observations aléatoires, ont montré que l'ibuprofène pouvait réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cette réaction a été attribuée à une inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant un traitement concomitant avec de l'ibuprofène, le patient devrait être suivi de près pour déceler tout signe d'insuffisance rénale ainsi que pour s'assurer de l'efficacité diurétique.

Antagonistes H-2 : Dans le cadre d'études sur des volontaires humains, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine avec l'ibuprofène n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

Hypoglycémiantes : L'ibuprofène peut augmenter l'effet hypoglycémique de l'insuline et des antidiabétiques oraux.

Lithium [80] : L'ibuprofène a provoqué une augmentation du niveau des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium dans une étude de onze volontaires en bonne santé. La concentration moyenne minimum de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la période d'administration concomitante du médicament. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Par conséquent, en cas d'administration simultanée d'ibuprofène et de lithium, les sujets devraient être observés attentivement pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate [79] : Il a été signalé que l'ibuprofène ainsi que d'autres AINS inhibait de manière compétitive l'accumulation de méthotrexate dans des sections de rein de lapin. Cela pourrait indiquer que l'ibuprofène renforcerait la toxicité du méthotrexate. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration simultanée d'ibuprofène et de méthotrexate.

Inhibiteur de la monoamine-oxydase : Les RHUME + SINUS CAPLETS ne devraient pas être pris en même temps que des inhibiteurs MAO ni dans les 14 jours suivant la prise d'un IMAO. Les inhibiteurs MAO sont prescrits pour le traitement de la dépression, les troubles psychiatriques ou émotionnels ou la maladie de Parkinson. Des crises d'hypertension et d'autres réactions indésirables graves ont été signalées chez des patients prenant de la pseudoéphédrine ou d'autres médicaments sympathomimétiques tels que l'éphédrine en même temps que des inhibiteurs MAO ou peu de temps après leur arrêt [141, 142] (consultez la section *Contre-indications*).

Autres médicaments : Faites preuve de prudence en prenant des RHUME + SINUS CAPLETS en même temps que d'autres médicaments qui ont aussi une affinité pour les sites de fixation de protéines. Bien que l'ibuprofène se fixe pleinement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments qui se fixent aux protéines sont rares. Faites preuve de prudence en prenant des RHUME + SINUS CAPLETS en même temps que de la probénécide, la thyroxine, la cyclosporine, des antibiotiques (p. ex., la lévofloxacine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur le style de vie

Évitez de consommer de l'alcool en prenant des Rhume + Sinus Caplets, car l'alcool peut augmenter le risque de saignements gastriques prononcés. Évitez de fumer en prenant des Rhume + Sinus Caplets ou autres AINS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne prenez pas pendant plus de 3 jours pour de la fièvre ou plus de 5 jours pour des douleurs ou autres symptômes dus au rhume.

Les personnes âgées de plus de 65 ans ne devraient pas prendre des Rhume + Sinus Caplets.

Posologie recommandée et modification posologique

Les adultes de moins de 65 ans et les enfants de plus de 12 ans : vous pouvez prendre 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures selon les besoins. Ne pas prendre plus de 6 comprimés-capsules par 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Dose oubliée

Prenez la dose manquée dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de la dose suivante, attendez ce moment-là pour prendre votre médicament et sautez la dose manquée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Administration

Consultez la section *Dose recommandée et ajustement de dosage*.

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage : Les RHUME + SINUS CAPLETS contiennent de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. La toxicité d'une surdose dépend de la quantité de produit ingéré et du temps écoulé depuis son ingestion; les réactions individuelles peuvent varier, rendant nécessaire une évaluation individualisée de chaque cas. Les symptômes les plus fréquemment signalés concernant l'association des deux médicaments dans le cas d'une surdose comprennent douleurs abdominales, nausée, vomissements, léthargie et somnolence, maux de tête, acouphène, dépression du SNC, crises épileptiques, anxiété, surexcitabilité, irritabilité, délire, convulsions, dilatation des pupilles, tachycardie, bradycardie, hypertension ou hypotension, fibrillation auriculaire, difficultés d'élocution, hallucinations visuelles et tactiles, ataxie et hyperréflexie. Une acidose métabolique, des déséquilibres électrolytiques, un coma, une insuffisance rénale aiguë ou une apnée (principalement chez des jeunes enfants) peuvent se produire dans de rares cas.

Traitement du surdosage : En cas de surdosage aigu, l'estomac doit être vidé par induction de vomissements (chez les patients conscients uniquement) ou par lavage gastrique. En raison de la rapidité d'absorption de la pseudoéphédrine et d'ibuprofène dans l'intestin, les vomissements ne sont efficaces que s'ils sont déclenchés dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Le charbon actif administré par voie orale permet de limiter l'absorption des médicaments lorsqu'il est administré moins de deux heures après l'ingestion. Il a été montré que l'administration répétée de charbon actif peut lier les substances médicamenteuses qui se sont diffusées dans le réseau sanguin [152]. Une diurèse provoquée peut s'avérer utile. Le traitement du surdosage aigu est principalement un traitement de soutien. Il convient de surveiller l'état cardiaque et de mesurer le taux sérique d'électrolytes. En présence de signes de toxicité cardiaque, du propranolol peut être administré par voie intraveineuse. Une perfusion lente d'une solution de chlorure de potassium diluée doit être mise en place en cas de chute du taux sérique de potassium. Malgré l'hypokaliémie, il est peu probable que le patient souffre d'un manque de potassium; il convient par conséquent d'éviter toute surcharge. Il est conseillé de surveiller le taux sérique de potassium pendant plusieurs heures après administration du sel de potassium. En cas de délire ou de convulsions, l'administration intraveineuse de diazépam est conseillée.

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

Exemples de surdosage d'ibuprofène : Un homme de 41 ans souffrant de nombreux problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë presque mortelle après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [110]. Il a eu besoin de dialyse rénale pendant plusieurs mois, à la suite de quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, il est peu probable qu'un surdosage d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg soit la cause d'une toxicité. Chez les adultes, on signale que la dose d'ibuprofène ingérée ne semble pas être prédictive de toxicité.

Grâce au remplacement des électrolytes et à d'autres mesures intensives, un enfant de 21 mois s'est rétabli dans les cinq jours après l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [111]. Un enfant de 2 ans qui avait avalé environ 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon actif, a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, et s'est rétabli dans les 72 heures [112]. Un enfant de six ans est tombé dans le coma après avoir avalé 6 g d'ibuprofène [113]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et diverses mesures de soutien et s'est rétabli en 24 heures.

Exemples de surdosage de pseudoéphédrine : Une crise d'hypertension (pression artérielle de 200/160 mm Hg) a été signalée chez un homme de 23 ans après l'ingestion de 840 mg de pseudoéphédrine (sous forme de comprimés de Trinalin^{MD}, contenant également de l'azatadine). Le patient a présenté d'importants maux de tête, des étourdissements, une diaphorèse et des douleurs épigastriques. Son hypertension a pu être traitée au labétalol par voie intraveineuse [114].

Dans le cadre d'une étude visant à évaluer la toxicité de la pseudoéphédrine chez les enfants de deux à six ans, 22 % de 101 expositions à des doses allant de 30 à 180 mg ont été associées à des somnolences, et 7 % à une légère hyperactivité [115]. Les symptômes étaient légers, et les enfants ont été traités avec des liquides et gardés sous observation. Sur 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, 15 % ont été associées à des somnolences et 13 % à une légère hyperactivité.

On a signalé de l'hypertension chez un bébé de huit semaines après l'administration par voie orale de 7,5 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour et de l'administration par voie intranasale de phényléphrine 1/4 % quatre fois par jour pendant sept jours. La pression artérielle du bébé est redevenue normale après l'interruption de la prise des décongestionnants et est demeurée normale au moment du suivi [116].

Un garçon de deux ans a reçu une surdose d'une préparation pour la toux et le rhume vendue sans ordonnance contenant 7,5 mg de dextrométhorphan et 15 mg de pseudoéphédrine par 5 mL [117]. Après avoir reçu trois doses de 1,5 cuillère à thé à 6 heures d'intervalle, le garçon a manifesté de l'hyperexcitabilité, de l'hyperirritabilité, de l'agitation, du babillage incohérent et de la difficulté à maintenir son équilibre. Au moment de l'examen, le patient présentait de

l'hyperactivité, de l'ataxie, des pupilles dilatées et de la tachycardie (180 battements par minute). Son état est redevenu normal sur une période de quatre heures.

Une fille de trois ans a eu des hallucinations visuelles à la suite de l'administration d'un décongestionnant vendu sans ordonnance contenant de la pseudoéphédrine [118]. On avait administré par erreur à l'enfant 20 mg/kg de pseudoéphédrine en deux doses au cours des 12 heures précédentes. Un garçon de cinq ans a eu des hallucinations graves qui ont commencé 5 heures après avoir ingurgité 60 mL d'un sirop contenant de la pseudoéphédrine et de la triprolidine (Actifed^{MD}) [119].

Une surdose de pseudoéphédrine peut précipiter l'apparition d'une psychose chez les personnes qui ont des troubles psychiatriques sous-jacents.

Un homme de 27 ans qui avait des antécédents de troubles affectifs bipolaires a vécu un épisode de psychose paranoïde aiguë après un usage abusif chronique du sirop Actifed^{MD} (pseudoéphédrine et triprolidine) [120]. Le patient avait fait un usage abusif du médicament Actifed^{MD} pendant plusieurs années, consommant un à deux flacons pendant les fins de semaine. Environ 4 jours avant l'apparition des hallucinations visuelles et auditives et de la paranoïa, il avait accru la quantité à deux flacons par jour. Ses hallucinations ont disparu dans la journée suivant l'interruption de la prise d'Actifed^{MD}.

Un trouble bipolaire mixte avec caractéristiques psychotiques a été précipité par l'administration d'une forte dose de pseudoéphédrine à une fille de 13 ans qui avait des prédispositions familiales aux troubles psychotiques [121]. La patiente a pris huit comprimés de 60 mg de pseudoéphédrine en un après-midi. Elle a été hospitalisée pour des traitements psychiatriques et est sortie de l'hôpital après deux semaines. Elle a vécu un autre épisode psychotique sept mois plus tard, sans exposition à la pseudoéphédrine.

Une fille âgée de 19 mois, ayant ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine, a subi une crise de grand mal généralisée [122].

Exemples de surdosage de produits mixtes ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Sur sept des huit cas signalés de surdosage d'une combinaison ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients se sont rétablis sans hospitalisation. Une femme de 17 ans a ingéré huit comprimés d'une combinaison ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine accompagnés de 24 à 30 comprimés de Tylénol extra-fort. Elle a été traitée avec Mucomyst et du charbon et a obtenu son congé de l'hôpital après un séjour de deux jours [124].

Chez les enfants, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée selon le poids corporel peut s'avérer utile pour prévoir la possibilité de provoquer une toxicité bien que chaque cas doit être évalué. Il est peu probable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg soit la cause d'une toxicité. Les enfants qui ingèrent de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités à l'aide de vomissements provoqués et gardés sous observation pendant au moins quatre heures. Les enfants qui ingèrent de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène devraient recevoir un lavage gastrique immédiatement et rester sous observation pendant au moins quatre heures. Les enfants qui ingèrent plus de 400 mg/kg

nécessitent une consultation médicale immédiate, une observation étroite et une thérapie de soutien. Les vomissements provoqués ne sont pas recommandés dans les cas de surdosage supérieur à 400 mg/kg en raison des risques de convulsion et du risque potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les patients adultes, on signale que la dose ingérée ne semble pas être prédictive d'une toxicité. Le besoin de recourir à une consultation et à un suivi doit être déterminé selon les circonstances au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes symptomatiques devraient être évalués attentivement, être sous observation et obtenir du soutien.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène :

Comme les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire [1]. Le mécanisme d'action principal de l'ibuprofène et d'autres médicaments AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [2,3]. Les prostaglandines contribuent à la fièvre, à la douleur et à l'inflammation en sensibilisant les tissus aux médiateurs produisant la douleur et l'inflammation, comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et la kinine. L'étape irréversible de la biosynthèse de la prostaglandine est catalysée par la cyclo-oxygénase [4]. Les médicaments AINS font décroître la biosynthèse de la prostaglandine en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une étude récente a confirmé qu'une quantité de 400 mg d'ibuprofène fournissait un soulagement nettement plus rapide tel qu'il est mesuré selon les premiers signes perceptibles de soulagement, le soulagement significatif, le pourcentage obtenant un soulagement complet et l'efficacité analgésique générale supérieure comparativement à 1 000 mg d'acétaminophène pour le soulagement d'un mal de tête de tension épisodique [151].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques et, à un degré moindre, sur les récepteurs bêta-adrénergiques [16]. On croit que les effets alpha-adrénergiques découlent de l'inhibition de la production d'adénosine 3',5'-monophosphate (AMP) en inhibant l'enzyme adénylcyclase, alors que les effets bêta-adrénergiques découlent de la stimulation de l'activité de l'adénylcyclase. Comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit aussi indirectement en relâchant de la norépinéphrine de ses lieux de stockage [16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques dans la muqueuse des voies respiratoires, produisant une vasoconstriction qui entraîne un rapetissement des muqueuses nasales enflées, une réduction de l'hyperémie des tissus, des œdèmes et de la congestion nasale, et, ainsi, une hausse de la perméabilité des voies respiratoires nasales [16]. Le drainage des sécrétions des sinus est accru, et les trompes d'Eustache obstruées peuvent être ouvertes [16].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un conglomérat racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+).

L'ibuprofène R(-) subit une conversion énantiomérique importante (53 à 65 %) en ibuprofène S(+) chez les humains [5]. L'ibuprofène S(+) est l'énantiomère pharmacologiquement actif.

L'ibuprofène est absorbé rapidement après une administration orale. Les concentrations de sérum atteignent un maximum dans un délai de un à deux heures chez les adultes [4] et chez les enfants [6, 7, 8]. La nourriture fait baisser la vitesse d'absorption de l'ibuprofène, mais pas son degré [4].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Après l'administration orale, la pseudoéphédrine est facilement et complètement absorbée dans le tube digestif, sans preuve de métabolisme de premier passage [16, 17]. Après l'administration par voie orale de sirops contenant 60 mg ou 120 mg de pseudoéphédrine, des taux plasmatiques maximums de 180 ng/mL à 422 ng/mL, respectivement, ont été obtenus après 1 ou 2 heures [18, 19, 20, 21].

Dans une étude auprès de cinq enfants âgés de 6 à 12 ans recevant 2 mg/kg de pseudoéphédrine jusqu'à une dose maximale de 60 mg, la concentration maximale (C_{max}) était de 338 ng/mL, le T_{max} était de 1,86 heure, et la t_{1/2} de 4,61 heures [22]. Plus récemment, Simons et coll. ont caractérisé la pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants présentant une rhinite allergique saisonnière [23]. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants présentant une rhinite allergique saisonnière (moyenne d'âge de 8,8 ans)

Pharmacocinétique	Pseudoéphédrine 30 mg (N = 7)	Pseudoéphédrine 60 mg (N = 7)
Paramètre		
C _{max} (ng/mL)	244 ± 21	492 ± 72
T _{MAX} (H)	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,2
t _{1/2} (h)	3,1 ± 0,5	3,1 ± 0,4
SSC (ng/mL/h)	1 260 ± 126	2 414 ± 336
Cl (mL/min/kg)	10,3 ± 1,2	9,2 ± 0,7
V _{dee} (L/kg)	2,6 ± 0,3	2,4 ± 0,4

Remarque : Les valeurs sont des moyennes erreur-type (ET). SSC = surface sous la courbe de concentration du plasma par rapport au temps, Cl = clairance, V_{dee} = volume de distribution à l'état d'équilibre.

Dans une étude réalisée auprès de 25 enfants âgés de 6 à 11 ans, on a conclu que l'absorption de la pseudoéphédrine à partir de comprimés d'ibuprofène de 200 mg ou de pseudoéphédrine de 30 mg était équivalente à l'absorption de la pseudoéphédrine à partir d'un comprimé de pseudoéphédrine de 30 mg (tableau 3) [24].

Tableau 3 Pharmacocinétique de 30 mg de pseudoéphédrine administrés seuls ou avec 200 mg d'ibuprofène chez 25 enfants

Traitement	SSC _D (ng•h/mL)	SSC _I (ng•h/mL)	C _{max} (ng•mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Ibuprofène 200 mg/pseudoéphédrine 30 mg en comprimé	1 565,7 (530,5)	1 859,0 (611,3)	265,8 (86,8)	2,2 (1,0)	4,6 (1,0)
Pseudoéphédrine 30 mg en comprimé	1 510,5 (561,1)	1 791,9 (526,2)	236,0 (72,5)	2,3 (0,9)	4,7 (0,6)

Remarque : Les valeurs sont des moyennes (ET). SSC_D = SSC à la dernière concentration mesurable, SSC_I = SSC extrapolée à l'infini.

Le taux d'absorption de pseudoéphédrine, tel que mesuré selon son taux d'excrétion urinaire, est augmenté de manière importante lorsque combiné à l'administration de gel d'hydroxyde d'aluminium, est diminué par le kaolin et n'est pas affecté par le bicarbonate de sodium [25]. Il semble que les aliments aient retardé l'absorption de la pseudoéphédrine des sirops et des capsules à libération contrôlée mais n'aient eu aucun effet sur l'absorption d'une suspension [19, 21].

Distribution :

Ibuprofène

Après l'administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène était de 0,1 à 0,2 L/kg chez les adultes [9] et de 0,18 à 0,22 L/kg chez les enfants fébriles [6]. À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est fortement lié au plasma humain entier et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée [9].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Le volume de distribution de la pseudoéphédrine varie de 2,64 L/kg à 3,51 L/kg dans les études à doses simples et multiples [26, 27]. Les données sur les concentrations de pseudoéphédrine en fonction du temps après l'administration orale sont bien décrites utilisant un modèle d'organisme à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre [26, 27]. La clairance approximative de la pseudoéphédrine du plasma est de 0,44 L/h/kg [26].

Métabolisme :

Ibuprofène

La demi-vie du plasma (t_{1/2}) de l'ibuprofène chez les adultes et les enfants est de 1,5 à 2,0 heures [6,10]. Il n'y a pas d'accumulation importante d'ibuprofène ou de ses métabolites dans le plasma avec des doses répétées [4]. Deux métabolites majeurs, l'acide 2-[4-(2-carboxypropyle)phényle] propionique et l'acide 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyle)] propionique, ont été identifiés dans le plasma et l'urine [11,12]. Le médicament mère et les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La bile et les fèces sont des voies d'excrétion relativement mineures. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites, à la fois conjugués et non conjugués [9].

On a déterminé que le cytochrome P450 (CYP) 2C9 était l'enzyme le plus important dans le métabolisme oxydatif de l'ibuprofène R-(-) et S-(+) [13]. L'ibuprofène ne semble pas entraîner la formation d'enzymes qui métabolisent les médicaments chez les rats [12].

Il n'y a pas de preuve de changements dans le métabolisme ou l'élimination de l'ibuprofène avec l'âge avancé. Une évaluation pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets de 65 à 78 ans comparativement à des sujets qui sont de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a pas permis de trouver de différence clinique importante dans les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène pour les deux groupes d'âge [14]. De plus, il n'y avait aucune différence statistique importante entre les deux groupes d'âge en ce qui a trait au profil d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites. Les résultats pharmacocinétiques pour l'ibuprofène chez les enfants sont semblables aux résultats chez les adultes.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Moins de 1 % de la pseudoéphédrine est éliminé par le métabolisme hépatique. La principale biotransformation de la pseudoéphédrine est la N-déméthylation en métabolite actif de norpseudoéphédrine [17].

Parce que la pseudoéphédrine est une base faible avec un pKa de 9,2, sa demi-vie dépend du pH urinaire. La demi-vie du sérum augmente alors que le pH de l'urine augmente, allant de 1,9 heure à un pH de 5,6 à 21 heures à un pH de 7,8 [33, 34]. À un pH d'urine plus élevé que 7,0, la pseudoéphédrine est largement réabsorbée dans les tubules rénaux et, par conséquent, son taux d'excrétion dépend du débit urinaire. Un débit plus élevé fait baisser la concentration intratubulaire du médicament et le moment de réabsorption, entraînant une plus grande clairance rénale. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est négligeable et le débit urinaire n'influence pas la clairance du médicament.

Lors d'une étude chez les enfants dans laquelle le pH urinaire était de 6,5, la pseudoéphédrine avait une demi-vie plus courte (3,1 heures) et une clairance plus rapide (9,2 à 10,3 mL/min/kg) que dans les études de types similaires chez les adultes lesquelles le pH urinaire n'était pas contrôlé ou signalé [23]. Cinquante-six pour cent de la dose de pseudoéphédrine a été retrouvé dans l'urine dans les 12 heures et 10 % supplémentaire a été retrouvé au cours d'une période de 12 à 24 heures.

La demi-vie de l'élimination terminale plus courte de la pseudoéphédrine chez les enfants peut indiquer une plus grande sécrétion tubulaire rénale ou réabsorption chez les enfants que les adultes. Le taux de clairance plus rapide et le plus petit volume de distribution chez les enfants que chez les adultes sont probablement dus à une masse maigre relativement inférieure chez les enfants [23]. Dans la gamme des doses de 30 à 60 mg, la cinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants n'était pas liée à la dose [35].

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, on a constaté que la concentration du lait maternel était de 13 ng/mL [15]. Le rapport lait/plasma était de 1/126, et on a calculé que l'exposition à l'ibuprofène d'un bébé allaitant serait environ 0,0008 % de la dose maternelle [15]. Les études chez les animaux indiquent que l'ibuprofène est transporté à travers le placenta.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est excrétée pratiquement inchangée dans l'urine, des pourcentages de 43 % à 96 % étant recouverts dans les 24 heures [25, 28, 28, 29, 30, 31, 32]. La récupération de la norpseudoéphédrine de l'urine variait de moins de 1 % à 6,2 % [28, 21, 33].

On présume que la pseudoéphédrine traverse le placenta et entre dans le liquide céphalorachidien [36]. Environ 0,4 % à 0,7 % d'une dose orale est excrétée dans le lait maternel en 24 heures [37]. On a signalé des niveaux de pseudoéphédrine de deux à trois fois plus élevés dans le lait que dans le plasma [37]. On a signalé des effets indésirables (irritabilité, pleurs excessifs, perturbations du sommeil) chez les bébés allaitant dont la mère avait reçu de la pseudoéphédrine [38]. Les symptômes ont disparu dans les 12 heures suivant l'interruption de la prise de pseudoéphédrine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les RHUME + SINUS CAPLETS doivent être conservés à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Autres:

Gardez dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les RHUME + SINUS CAPLETS sont offerts en comprimés bruns, ovales, biconvexes et pelliculés, un côté portant la marque « L143 » et l'autre ne portant aucune marque, contenant 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les RHUME + SINUS CAPLETS sont offerts dans des flacons de 40, 50, 72, 96 et 100 comprimés et dans des blisters de 10 et de 20 comprimés.

Les RHUME + SINUS CAPLETS contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : fécule de maïs, croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, eau purifiée, dioxyde de silicium, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Ibuprofène

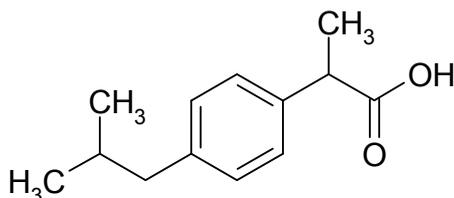
Nom propre : Ibuprofène

Nom chimique : α -méthyle-4-(2-méthylpropyle) benzéacétique (\pm)

Autres noms : (\pm) p-acide isobutylhydratropic
(\pm) acide 2-(4-isobutylphényl) propionique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{18}O_2$; 206,28 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques: Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs ayant une odeur caractéristique

Solubilité : Faible solubilité dans l'eau (< 0,1 mg/mL), soluble 1 en 1,5 d'alcool, 1 en 1 de chloroforme, 1 en 2 d'éthers, et 1 en 1,5 d'acétone. L'ibuprofène est aussi soluble dans une solution aqueuse d'hydroxyde alcalin et de carbonate.

Valeur pKa : pKa = 4,43

Point de fusion : 75 à 77 °C

Chlorhydrate de pseudoéphédrine :

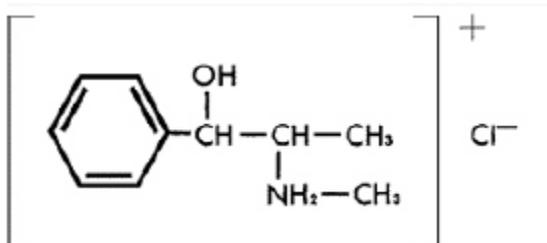
Nom propre : Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom chimique : S-(R*, R*)- α -{1-(méthylamino)éthyle}benzène-méthanol chlorhydrate

Autres noms : (+)-chlorhydrate de pseudoéphédrine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$; 201,70 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : Poudre blanche ou cristaux

Solubilité : Soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme

Valeurs pKa et pH : pKa = 9,2, pH = 5,9 dans une solution aqueuse de 1 en 200

Point de fusion : 180 à 186 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative a été réalisée pour comparer les RHUME + SINUS CAPLETS avec les comprimés-capsules Advil^{MD} Rhume et Sinus. Étude aléatoire, à l'aveugle, à dose unique, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, croisée avec inversion de traitement, avec une période de sevrage d'une semaine (7 jours) entre les doses. En tout, 18 sujets ont été inclus dans l'étude.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative

Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine (1 x 200/30 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Paramètre	Test*		Référence†		Rapport des moyennes géométriques (%)		Intervalle de confiance à 90 %	
	Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine		Advil® Rhume et Sinus				Limite inférieure-supérieure	
	IBU	PSEUDO	IBU	PSEUDO	IBU	PSEUDO	IBU	PSEUDO
SSC _T ‡ (µg·h/mL)	60,194	1131,353	59,727	1091,930	100,8	103,6	97,25 à 104,44	97,51 à 110,10
	62,6091 (28,1488)	1142,0113 (14,3115)	61,6491 (25,9466)	1105,3679 (15,8336)				
SSC _I (µg·h/mL)	62,027	1200,158	61,868	1156,647	100,3	103,8	96,67 à 103,97	97,10 à 110,88
	64,4824 (28,0670)	1213,6608 (15,8543)	63,8672 (26,1356)	1172,0929 (16,5290)				
C _{MAX} (µg/mL)	16,875	118,359	17,194	113,413	98,1	104,4	87,79 à 109,72	100,24 à 108,65
	17,4078 (26,2510)	119,4061 (13,8778)	17,7573 (25,2299)	114,9344 (17,2528)				
T _{max} § (h)	1,5093 (65,9562)	1,8333 (50,5920)	1,9456 (73,4960)	1,9619 (36,3908)				
T _{1/2} § (h)	2,0361 (15,3039)	5,5250 (15,3729)	2,002 (16,2938)	5,5008 (15,3069)				

* RHUME + SINUS CAPLETS ibuprofène 200 mg pseudoéphédrine 30 mg
Comprimés-capsules (Vita Health Products Inc. MB, Canada)

† Advil^{MD} Comprimés-capsules Rhume et Sinus (Whitehall-Robins Inc., ON, Canada – achetés au Canada).

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

IBU = Ibuprofène

PSEUDO = chlorhydrate de pseudoéphédrine

Résultats de l'étude

Des études publiées ont documenté l'efficacité des doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène dans le traitement de la douleur faible à modérée, y compris les maux de gorge [39], les maux de tête [40, 41] et les douleurs musculaires [42] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes à des doses de 200 et 400 mg [43, 44, 45] et chez les enfants à des doses de 5 à 10 mg/kg [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52]. L'ibuprofène est efficace pour le traitement de la douleur due aux maux de gorge chez les enfants [53, 54, 55].

Une étude aléatoire, contrôlée par placebo, en double aveugle, menée auprès de 179 sujets souffrant de congestion nasale secondaire à une infection des voies respiratoires supérieures, a démontré une augmentation statistiquement importante du total du débit d'air nasal deux heures après des doses orales uniques de 60 mg de pseudoéphédrine ou de 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine [56]. Le total des changements pondéré dans le temps concernant le débit d'air nasal relativement à la ligne de base était supérieur autant avec les traitements actifs qu'avec le placebo (Tableau 4).

Tableau 4 Moyenne du débit d'air nasal (déviatoin standard) après des doses uniques de 60 mg de pseudoéphédrine ou de 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine chez les sujets souffrant d'infection des voies respiratoires supérieures

Traitement	N	Moyenne du débit d'air nasal (mL/sec)		Valeur prédictive contre placebo ^a	
		4 premières heures suivant la dose	Période entière de 6 heures suivant la dose	4 premières heures suivant la dose	Période entière de 6 heures suivant la dose
Placebo	58	106 (362)	194 (569)	---	---
Pseudoéphédrine 60 mg	61	247 (387)	406 (580)	0,068	0,061
Ibuprofène 400 mg + pseudoéphédrine 60 mg	60	266 (481)	412 (639)	0,015	0,021

^a Comparaisons par paire. Les comparaisons par paire supplémentaires n'ont démontré aucune différence significative entre les deux traitements actifs ($p = 0,524$ pendant les 4 premières heures suivant la dose, $0,653$ pendant la période entière de 6 heures suivant la dose).

À une dose de 60 mg, la pseudoéphédrine fait accroître le débit inspiratoire nasal maximal [57] et produit une amélioration objective concernant la résistance des voies respiratoires nasales [58]. Une seule dose orale de 60 mg de pseudoéphédrine a produit des effets de décongestionnant nasal marqués dans les 30 minutes suivant l'administration, durant au moins quatre heures [59]. Chez 40 sujets atteints de congestion nasale associée au rhume, deux doses de 60 mg de pseudoéphédrine prises à intervalles de quatre heures n'ont produit aucune différence importante en ce qui a trait au débit unilatéral maximum d'air nasal ou concernant le total du débit d'air nasal pendant une période de sept heures; cependant, le débit unilatéral minimum d'air nasal a augmenté de manière significative [60]. Une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine administrée à des sujets souffrant de congestion nasale due au rhume a augmenté considérablement le total nasal minimum de la zone en coupe et le volume nasal mesurés par rhinométrie acoustique [61]. Il n'y avait pas de changement significatif en ce qui a trait à la zone nasale tel que mesuré par la rhinomanométrie postérieure active [61].

Dans une étude aléatoire, en double aveugle [62], l'activité décongestionnante de la pseudoéphédrine était reliée à la dose dans la gamme de 30 à 60 mg, telle que mesurée par le débit d'air nasal (somme des narines gauche et droite) chez 112 sujets souffrant de congestion nasale associée à une rhinite allergique (Figure 1). À presque tous les moments dans le temps suivant la dose, l'effet décongestionnant de la combinaison de 200 mg d'ibuprofène et de 30 mg de pseudoéphédrine était à mi-chemin entre celui observé pour 45 mg et 60 mg de pseudoéphédrine et plus grand que l'effet décongestionnant de 30 mg de pseudoéphédrine (Tableau 5).

Figure 1 Moyenne du changement du débit d'air nasal après des doses orales uniques de pseudoéphédrine chez les sujets atteints de rhinite allergique [62]

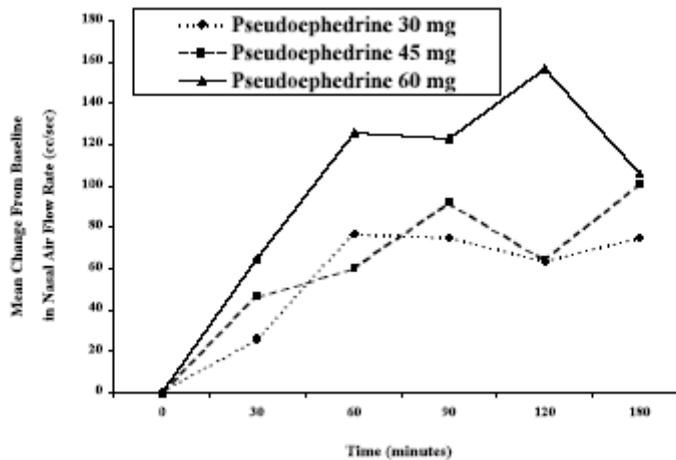


Tableau 5 Moyenne du débit d'air nasal (déviati on standard) après doses uniques de pseudoéphédrine (30, 45 ou 60 mg) ou de 200 mg d'ibuprofène plus 30 mg de pseudoéphédrine chez les sujets atteints de rhinite allergique

Traitement	N	Moyenne du débit d'air nasal (mL/sec) à des moments spécifiés suivant la dose, en minutes						
		-30 min	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Pseudoéphédrine								
30 mg	28	440 (185)	365 (101)	394 (152)	442 (174)	440 (173)	429 (158)	440 (155)
45 mg	28	406 (153)	356 (134)	401 (138)	416 (146)	450 (169)	423 (159)	457 (182)
60 mg	28	422 (143)	328 (119)	393 (157)	454 (217)	451 (196)	485 (214)	435 (136)
Ibuprofène 200 mg + pseudoéphédrine 30 mg	28	416 (147)	365 (143)	416 (196)	454 (173)	429 (154)	468 (177)	477 (201)

Remarque : Heure 0 = heure de l'administration du médicament de l'étude. min = minutes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale : Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, tels que l'ibuprofène et autres AINS, diminuent la production et la libération de thromboxane A₂ entraînant ainsi une diminution de l'agrégation plaquettaire [124]. Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que cela a été démontré in vivo par la prévention de la disposition des plaquettes dans le cas de pontages aortopulmonaires effectués chez des chiens [125]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez des lapins ayant reçu de l'acide arachidonique par intraveineuse peut également avoir un lien avec l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [126, 127]. La diminution de l'agrégation plaquettaire peut être due en partie à une réduction de la fluidité membranaire [128].

La pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapin et de rat a été étudiée. Des lapines et des rates en stade avancé de gestation ont reçu par voie orale des doses uniques d'ibuprofène marqué au C₁₄ (respectivement, 60 et 20 mg/kg) [11]. Les lapines ont été tuées 3 heures après administration et les rates ont été tuées 1 heure et demi après administration. Des échantillons de sang ont été prélevés chez les mères et les fœtus. Les concentrations de produits radioactivement marqués étaient similaires dans le sang maternel et dans le sang fœtal, indiquant que l'ibuprofène et ses métabolites avaient rapidement traversé le placenta et intégré la circulation fœtale.

Chez les volontaires sains, l'agrégation plaquettaire a significativement diminué lors de la prise de 1 800 mg d'ibuprofène par jour, et ce sur une période de 28 jours. L'ibuprofène a influencé l'agrégation induite par l'ADP dans une moindre mesure que l'agrégation induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par la recalcification d'un plasma citraté riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine) n'a pas été influencée par le traitement par ibuprofène. Il a également été observé que l'ibuprofène n'affectait pas le temps de coagulation du sang total après recalcification, ni le temps de prothrombine. Le temps de saignement, mesuré 2 heures après l'administration d'ibuprofène, a illustré une augmentation significative liée à la dose.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Pharmacologie animale : Chez les chiens, la pseudoéphédrine agit comme un vasopresseur et un vasoconstricteur, et présente des effets inotropes et chronotropes positifs. Parmi ces effets, il a été remarqué que la pseudoéphédrine était moins puissante que l'éphédrine [129]. La puissance bronchodilatatrice de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine chez des chiens anesthésiés est quasiment identique [130], mais la pseudoéphédrine entraîne une meilleure décongestion nasale avec moins d'atteintes cardiovasculaires que l'éphédrine [131]. La pseudoéphédrine entraîne une élévation du taux de corticostérone plasmatique ainsi qu'une hyperglycémie chez les souris [132].

Pharmacologie humaine : La pseudoéphédrine, administrée à des doses allant jusqu'à 180 mg, présente environ un quart de la puissance de l'éphédrine en ce qui concerne l'apparition d'une tachycardie et d'une pression artérielle systolique plus élevée; la pression artérielle diastolique ne change pas [133]. Après l'administration d'une dose unique de 180 mg de pseudoéphédrine à

libération immédiate, trois doses distinctes de 60 mg ou une dose de 180 mg à libération prolongée, des augmentations au niveau de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle diastolique ont été remarquées [29]. À des doses allant de 60 mg à 240 mg, peu de modifications ont été remarquées au niveau de la fréquence du pouls, et aucune anomalie ni aucun battement ectopique n'ont été observés au cours d'un électrocardiogramme; à 210 mg, des modifications de la pression artérielle diastolique ont été relevées [134].

Des doses uniques de 180 mg de pseudoéphédrine ont entraîné des élévations mineures de la pression artérielle systolique (environ 7 mm Hg), des augmentations mineures de la fréquence cardiaque (environ 9 battements par minute) et aucun changement au niveau de la pression artérielle diastolique chez les sujets sains [135]. Des doses uniques de 60 mg ont eu des effets minimes.

Les études cliniques portant sur les effets cardiovasculaires de la pseudoéphédrine chez des sujets présentant une hypertension contrôlée ont démontré des résultats différents. Une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine comparée à un placebo a entraîné des augmentations significatives au niveau de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque moyennes chez 20 sujets hypertendus [136]. La pression artérielle diastolique moyenne et la pression artérielle moyenne ont également augmenté, mais pas de manière significative. Beck *et col.* ont relevé des augmentations minimales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez des patients présentant une hypertension médicalement contrôlée et traités selon une posologie de 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée, deux fois par jour [137]. Dans d'autres études, il a été démontré que la pseudoéphédrine administrée à des doses standard n'avait pas d'effet significatif sur la pression artérielle systolique ou diastolique [138, 139]. Chez les patients atteints d'un phéochromocytome, la pseudoéphédrine a entraîné une augmentation de la pression artérielle et de la concentration plasmatique de la noradrénaline [140].

Chez des enfants de 6 à 12 ans ayant reçu des doses de 30 mg et 60 mg de pseudoéphédrine administrées lors d'une étude pharmacocinétique, la fréquence du pouls a considérablement augmenté à quatre heures suivant la dose, particulièrement après la dose de 60 mg [23, 35]. Aucun effet indésirable cliniquement important sur la pression artérielle ou sur le système nerveux central n'a été signalé.

Une augmentation liée à la dose de la fréquence des arythmies sinusales a été observée après un exercice de course sur tapis roulant chez des sujets sains recevant de la pseudoéphédrine [141]. Le nombre moyen d'épisodes d'arythmies au cours de la récupération post-exercice était de 0,17, 2,17 et 4,33 chez les sujets respectivement prétraités par placebo, par 60 mg de pseudoéphédrine et par 120 mg de pseudoéphédrine. Deux sujets ont présenté des contractions ventriculaires prématurées unifocales de courte durée.

Dans une étude portant sur les effets de la pseudoéphédrine sur le débit du sang utérin et fœtal, 12 femmes en bonne santé et enceintes de 26 à 40 semaines ont ingéré une dose de 60 mg de pseudoéphédrine [142]. Des mesures de débit sanguin relevées par Doppler au cours des trois premières heures suivant l'ingestion du médicament n'ont pas montré d'altérations significatives de la circulation maternelle ou fœtale.

Il a été rapporté que la pseudoéphédrine, administrée à une dose de 180 mg, n'entraînait pas d'altérations significatives de l'humeur ni de changements au niveau des évaluations subjectives de l'état de santé mental [29, 134]. Dans une étude consacrée aux effets de la pseudoéphédrine sur l'activité diurne et nocturne du système nerveux central, aucune preuve de trouble de l'activité diurne n'a été mesurée, que ce soit lors de tests objectifs (fréquence critique de fusion du papillotement, temps de réaction de choix, test de simulation de suivi d'un véhicule et test de balayage mental de Sternberg) ou subjectifs (échelles d'évaluation analogiques) [143]. Des améliorations ont été observées au niveau du fonctionnement psychomoteur (temps de réaction de choix) et du traitement des informations (fréquence critique de fusion du papillotement). Des effets nuisibles à l'activité nocturne du système nerveux central, indiquant des troubles du sommeil (électroencéphalogramme, questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds) ont été remarqués lors de l'administration de doses de 60 et 120 mg de pseudoéphédrine [144].

La pseudoéphédrine administrée en dose unique de 60 mg [142, 144] ou 120 mg [142, 145], ou administrée selon une posologie de 1 à 2 mg/kg [146] n'a pas eu d'effet significatif sur les performances physiques. La pseudoéphédrine, à des doses de 60 ou 120 mg, n'a eu aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre 85 % de la fréquence cardiaque maximale prévue lors d'un exercice sur tapis roulant ou pour revenir à la fréquence cardiaque de départ, sur la pression artérielle au repos, au cours de l'exercice ou lors de la période de récupération, ou sur les taux de glucose ou d'insuline dans le sang [142].

L'effet de la pseudoéphédrine en tant que bronchodilatateur est faible à une dose de 210 mg et représente environ la moitié de celui de l'éphédrine [135]. Dans une étude concernant des sujets atteints d'obstruction réversible des voies aériennes, la pseudoéphédrine, administrée à 60 mg ou à 180 mg, n'a pas entraîné de bronchodilatation significative [147].

MICROBIOLOGIE

Ne s'applique pas.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène : Des études de toxicité par administration unique ont été menées sur des souris, des rats et des chiens [11]. Les valeurs DL_{50} pour l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées en mg/kg du poids corporel, sont les suivantes :

Souris	par voie orale	800 mg/kg
	par voie intra-péritonéale	320 mg/kg
Rats	par voie orale	1 600 mg/kg
	par voie sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'intoxication se sont traduits par une prostration chez les souris et une sédation, une prostration, une perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats. La mort avait lieu au cours des trois jours suivants; elle était due à des ulcères gastriques

perforés chez les souris et à une ulcération intestinale chez les rats, indépendamment de la voie d'administration. Des doses uniques de 125 mg/kg ou plus d'ibuprofène ont été administrées aux chiens, entraînant vomissements, albuminurie transitoire, perte de sang dans les selles et érosions au niveau de l'antrum pylorique et du pylore. Aucun effet néfaste n'a été observé avec des doses de 20 ou de 50 mg/kg.

L'atteinte intestinale représente l'effet toxique primaire de l'ibuprofène à doses répétées chez les rats [11]. À une posologie de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène altère le rapport poids des organes/poids du corps de certains organes, notamment le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que les effets soient réversibles. L'augmentation de la taille du foie et des reins peut être le reflet d'une hypertrophie adaptative associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, bien que la portée des effets sur d'autres organes soit inconnue. Lorsque l'ibuprofène est administré à une dose létale (540 mg/kg/jour), il entraîne des lésions rénales modérées en plus des atteintes intestinales.

Chez les rats ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines, puis 60 mg/kg/jour au cours des 60 semaines suivantes, le seul effet pathologique spécifique observé a été l'ulcération intestinale [148]. Aucune preuve d'induction de tumeurs n'a été relevée, indiquant que l'ibuprofène n'est pas cancérogène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques (60 mg/kg/jour) à des lapins ou à des doses ulcérogènes (180 mg/kg/jour) à des rats [11].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine : Les souris ayant reçu des doses toxiques de pseudoéphédrine par injection ont manifesté une augmentation de l'activité motrice, une piloérection et une mydriase; elles sont finalement mortes d'épuisement respiratoire. La DL₅₀ en intraveineuse chez les souris est d'environ 90 mg/kg [130]. Les valeurs approximatives de DL₅₀ par voie orale sont de 726 mg/kg (souris), 2 206 mg/kg (rats), 1 117 mg/kg (lapins), 105 mg/kg (chiens, beagle) et 307 mg/kg (chiens, corniaud). Les effets toxiques de la pseudoéphédrine comprennent une augmentation de l'activité respiratoire, une salivation et un larmolement, une perte de la réaction pupillaire à la lumière directe, des tremblements, des convulsions et des arythmies cardiaques [149].

Les valeurs DL₅₀ pour la pseudoéphédrine, exprimées en mg/kg du poids corporel, sont les suivantes :

Souris	par voie orale	726
	par voie intraveineuse	90
Rats	par voie orale	2 206
Lapins	par voie orale	1 117
Chiens, beagle	par voie orale	105
Chiens, corniaud	par voie orale	307

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory 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.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
3. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24: 1-22.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5: 359-379.
5. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 88-93.
6. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM: Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 231-241.
7. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 427-428.
8. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
9. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-154.
10. Dollery C: Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
11. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
12. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450_{2C} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
14. 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.
15. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
16. Sympathomimetic (Adrenergic) Agents. In McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 1999: 1088-1156.
17. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:116S-128S.
18. Graves DA, Rotenberg KS, Woodworth JR, Amsel LP, Hinsvark ON. Bioavailability assessment of a new liquid controlled-release pseudoephedrine product. *Clin Pharm* 1985;4:199-203.
19. Graves DA, Wecker MT, Meyer MC, Straughn AB, Amsel LP, Hinsvark ON, Bhargana AK, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine suspension. *Biopharm Drug Dispos* 1988;9:267-272.

20. Graves DA, Woodworth JR, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Single- and multiple-dose bioavailability studies for a controlled-release pseudoephedrine capsule formulation. *Curr Ther Res* 1988;43:630-635.
21. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenburg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules. *J Pharm Sci* 1987;76:29-31.
22. Autritt WA, Saccar CL, Handfinger MG, Mansmann HC, Yaffe SJ, Warren JT, Welch RM, Findlay JWA. Pharmacokinetics of pseudoephedrine in children (abstract). *Ann Allergy* 1981;47:PI39.
23. Simons FER, Gu X, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996;129:729-734.
24. Data on File. Whitehall-Robins Healthcare. Clinical Study AQ-99-01. A single dose, randomized, open-label, single center, two-way crossover pharmacokinetic study of Advil Cold & Sinus tablets in children; 1999.
25. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972;61:903-905.
26. Williams BO, Liao SH, Lai AA, Arnold JP, Perkins JG, Blum MR, Findlay JW. Bioavailability of pseudoephedrine and triprolidine from combination and single ingredient products. *Clin Pharm* 1984;3:638-643.
27. Dickerson J, Perrier D, Mayerson M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoephedrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:253-259.
28. Baaske DM, Lai CM, Klein L, Look ZM, Yacobi A. Comparison of GLC and high-pressure liquid chromatographic methods for analysis of urinary pseudoephedrine. *J Pharm Sci* 1979;68:1472.
29. Bye C, Hill HM, Hughes Dill, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:47-53.
30. Delbeke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of adoping agents. VI. Pseudoephedrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991;12:37-48.
31. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. *J Pharm Sci* 1979;68:1243-1246.
32. Lo L Y, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoephedrine and its metabolite, norpseudoephedrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron-capture detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1981;222:297-302.
33. Brater DC, Kaojaren S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ, Melmond KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:690-694.
34. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half- life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:62-67.
35. Gu X, Simons KJ, St. Vincent JCM, Watson WTA, Reggin ill, Simons FER. Pseudoephedrine (PDE) pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with allergic rhinitis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:199.

36. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation -Pseudoephedrine. McEvoy GK, editor. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 1998:1064-1066.
37. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren T, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.
37. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.
38. Mortimer EA: Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60:780-781.
39. Schachtel BP, Fillingim IM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
40. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol*1996; 36: 1120-1125.
41. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
42. 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.
43. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol*1990; 30: 846.
44. Jain AK, Vargas R, McMahan FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
45. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flulike upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol*1995; 35: 929.
46. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
47. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
48. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol*1994; 46: 197-201.
49. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol*1997; 51: 367-371.
50. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
51. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
52. Vauzelle-Kervroedan F, d' Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
53. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.

54. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
55. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
56. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60 mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-389; 1991.
57. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoephedrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:182-184.
58. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int J Clin Pharmacol* 1978;16:63-67.
59. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol* 1977;86:235-242.
60. Jawad SS, Ecces R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-76.
61. Taverner D, Dang C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999;24:47-51.
62. Data on File. A single-dose, double-blind, parallel, randomized, controlled study of nasal airflow rates in patients with nasal congestion treated with ibuprofen 200 mg and pseudoephedrine 30 mg compared with pseudoephedrine 30 mg, 45 mg, or 60 mg. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-315A; 1987.
63. Drugdex, Pseudoephedrine Drugdex Drug Evaluations: MICROMEDEX, 2002.
64. Sudafed Nasal Decongestant Tablets 30 mg: Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference. Montvale, New Jes, Doyle R, Culpepper-Morgan JA: Medical Economics Company Inc., 2002.
65. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair et al: Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
66. Buchanan BJ, Hoagland J, Fischer PR: Pseudoephedrine and air travel-associated ear pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:466-468.
67. Billings CE, Ralston RH, Hare DE: Untoward effects of a sympathomimetic amine. *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
68. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects of kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 588-598.
69. Novack SN: Side effect of ibuprofen therapy (letter). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
70. Sica DA, Comstock TJ: Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
71. Nicastro NJ: Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
72. Collum LMT, Bowen DI: Ocular side-effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
73. Palmer CA: Toxic amblyopia from ibuprofen. *Br Med J* 1972; 3(829):765.
74. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofen administration (letter). *JAMA* 1982; 248(6):649.

75. Pugh CR, Howie SM: Dependence on pseudoephedrine (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798.
76. Diaz MA, Wise TN, Semchyshyn GO: Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
77. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Cuff Ther Res* 1975;18:862-871.
78. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
79. 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.
80. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
81. Mork NL, Robertson RP: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in conventional dosage on glucose homeostatis in patients with diabetes. *West J Med* 1983; 139:45-49.
82. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
83. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP: Side effect profile of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(9):857.
84. Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG: Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull NY Acad Med* 1989; 65(1): 145-160.
85. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, AshrafE, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
86. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
87. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over- the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17:587-601.
88. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
89. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.
90. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
91. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
92. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Lowdose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.

93. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
94. Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
95. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
96. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
97. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
98. Franklin QJ: Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999;164(2):157-159.
99. Rutstein HR: Ingestion of pseudoephedrine. *Arch Otolaryngol* 1963; 77:145-147.
100. Beary IF, 3rd: Pseudoephedrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4):369.
101. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M: Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;20(1):51-53.
102. Brownstein MH: Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
103. Carnisa C: Fixed drug eruption due to pseudoephedrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
104. Shelley WB, Shelley ED: Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrabhydrozoline. *JAm Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
105. Hauken M: Fixed drug eruption and pseudoephedrine (letter). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
106. Hindioglu U, Sabin S: Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoephedrine hydrochloride. *JAm Acad Dermatol* 1999; 38(3): 499-500.
107. Taylor BJ, Duffill MB: Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoephedrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829,108. Spielberg SP, Schulman ill: A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
109. Cavanah DK, Ballas ZK: Pseudoephedrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.
110. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C: *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
111. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D: Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2): 107-108.
112. Al-Harbi NN, Domrongkitchaipom S, Lireman DS: Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 432-434.
113. Zuckerman GB, Uy CC: Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9): 869-871.
114. Mariani PJ: Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.

115. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E: Pseudoephedrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5): 554.
116. Saken R, Kates GL, Miller K: Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
117. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP: Dextromethorphan- and pseudoephedrine- induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2): 285-288.
118. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H: Visual hallucinations in a toddler: Accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med* 1997; 15(5): 521-526.
119. Ackland PM: Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoephedrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
120. Leighton KM: Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790.
121. Dalton R: Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoephedrine hydrochloride. *South Med J* 1990; 83(1):64-65.
122. Clark RF, Curry SC: Pseudoephedrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390.
123. Post-marketing surveillance Product Safety Update Report, 2001, Whitehall-Robins Healthcare.
124. 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.
125. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore- Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl3; 53.
126. 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.
127. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
128. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
129. Patil PN, Tye A, LaPidus JB: A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148:158-168.
130. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophenamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958;122:406-417.
131. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959;69:589-605.
132. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed and normal goldthioglucose mice. *Pharmacology* 1983;27:110-116.
133. Bye C, Dewsbury D, Peck A W. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:71-78.

134. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects of D(-) ephedrine and L-(+)- pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:221-225.
135. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, et al: Dose response study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(4):351-358.
136. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G: A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoephedrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(3):369-372.
137. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1242-1245.
138. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch IN, Fox J. The effects of pseudoephedrine on blood pressure in patients with controlled, uncomplicated hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1991;4:201-206.
139. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995;40:22-26.
140. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann A W. Effects of repeated doses of pseudoephedrine on blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:287-290.
141. Bright TP, Sandage BW, Jr., Fletcher IIP: Selected cardiac and metabolic responses to pseudoephedrine with exercise. *J Clin Pharmacol* 1981;21(11-12 Pt 1):488-492.
142. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL: Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5 Pt 1): 803-806.
143. Rombaut NEI, Alford C, Hindmarch I. Effects of oral administration of different formulations of pseudoephedrine on day- and night-time CNS activity. *Med Sci Res* 1989;17:831-834.
144. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of a 60 mg dose of pseudoephedrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993;33:405-412.
145. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoephedrine is without effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996;81:2611-2617.
146. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoephedrine and phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion. *Clin J Sports Med* 1997;7:168-173.
147. Laitinen LA, Empey DW, Bye C, Britton MG, McDonnell K, Hughes DTD. A comparison of the bronchodilator action of pseudoephedrine and ephedrine in patients with reversible airway obstruction. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23: 107-109.
148. Adams SS, Bough RG, Cliffe BE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
149. Anonymous. Acute Overdose Manual. Sudafed. Burroughs Wellcome Co; 1982: 99.

151. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardina S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
152. USPDI 2002, p.426-427.
153. 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.
154. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
155. 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.
156. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
157. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
158. Pope JG, 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.
159. 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.
160. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleen 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.
161. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:390.
162. Advil Cold & Sinus Caplets Product Monograph. Control No. 143529, March 17, 2011.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

RHUME + SINUS CAPLETS

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RHUME + SINUS CAPLETS 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 Rhume + Sinus Caplets. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Pour le soulagement temporaire des symptômes du rhume incluant les douleurs sinusales, la congestion nasale, les maux de tête, la fièvre, les douleurs légères et les courbatures.

Les effets de ce médicament :

L'ibuprofène réduit la douleur et la fièvre. Le chlorhydrate de pseudoéphédrine est un décongestionnant nasal.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas de Rhume + Sinus Caplets dans les cas suivants :

- allergie/hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique (ASA), à l'ibuprofène, à d'autres salicylates ou autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la pseudoéphédrine ou d'autres amines sympathomimétiques, ou à tout ingrédient de RHUME + SINUS CAPLETS (consultez la section des ingrédients non médicinaux de ce feuillet)
- ulcère gastroduodéal ou saignement gastro-intestinal
- usage d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours après avoir cessé de prendre l'IMAO, l'acide acétylsalicylique ou autres AINS, y compris tout autre produit contenant de l'ibuprofène
- polypes nasaux (gonflement à l'intérieur du nez)
- l'asthme
- manifestations allergiques comme l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et sévère mettant la vie en danger), urticaire, rhinite (nez congestionné ou qui coule en raison des allergies), éruptions cutanées ou autres symptômes allergiques
- déshydratation (perte importante de liquides organiques) due aux vomissements, à la diarrhée ou à l'absence d'apport hydrique
- diagnostic de pression artérielle très élevée ou cardiopathie
- sur le point de subir une chirurgie cardiaque ou vient juste d'en subir une
- maladie hépatique grave

- maladie rénale grave
- maladie thyroïdienne
- maladie de Raynaud (maladie du système circulatoire)
- lupus érythémateux disséminé
- grossesse ou allaitement

L'ingrédient médicinal est :

Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Acide stéarique, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, eau purifiée, fécule de maïs, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, laurylsulfate de sodium.

Les formes posologiques sont :

Chaque comprimé-capsule contient 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Faites preuve de prudence chez les patients présentant un risque d'irritation du tractus gastro-intestinal.
- Patients à risque de problèmes rénaux, y compris les personnes âgées et celles qui prennent des diurétiques.
- Évitez de prendre pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Arrêtez immédiatement l'usage si vous avez de la difficulté à uriner ou ressentez une douleur en urinant.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RHUME + SINUS CAPLETS si :

- coagulopathie (comme l'hémophilie)
- problèmes respiratoires ou maladie pulmonaire chronique (comme la bronchite chronique)
- diabète
- difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate
- glaucome
- pression artérielle élevée
- maladie rénale d'intensité légère à modérée
- maladie hépatique d'intensité légère à modérée
- toute autre maladie grave, être sous les soins d'un médecin pour tout autre état considéré sérieux ou usage de tout autre médicament incluant ceux en vente libre

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- un IMAO ou si vous avez arrêté de le prendre au cours des deux dernières semaines
- de l'acide acétylsalicylique (ASA) ou autre médicament anti-inflammatoire

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec RHUME + SINUS CAPLETS englobent :

- Acétaminophène
- Acide acétylsalicylique (ASA)
- Médicaments contre les allergies
- Anticoagulants (médicaments qui retardent ou empêchent la coagulation sanguine)
- Antidépresseurs
- Antihypertenseurs (médicaments pour réguler la pression artérielle)
- Antibiotiques (lévofloxacine)
- Benzodiazépines
- Médicaments contre le rhume
- Corticostéroïdes
- Cyclosporine
- Médicaments contre le diabète (incluant l'insuline et les agents anti-diabétiques oraux)
- Digoxine
- Diurétiques (pour l'élimination de l'urine)
- Lithium
- Méthotrexate
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment le naproxène et l'ibuprofène
- Phénytoïne
- Probenécide
- Thyroxine

Faites part à votre médecin ou pharmacien des médicaments que vous prenez ou avez l'intention de prendre qu'ils soient sous ordonnance ou non.

Ne fumez pas ou ne prenez pas d'alcool lorsque vous utilisez ce produit.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans : Vous pouvez prendre 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures selon les besoins. Ne dépassez pas six comprimés en 24 heures, à moins d'avis contraire du médecin.

N'administrez pas à des enfants de moins de 12 ans à moins d'avis contraire du médecin. Ne prenez pas pendant plus de 3 jours pour de la fièvre ou 5 jours pour des douleurs ou des symptômes du rhume.

Surdose :

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

Dose oubliée :

Continuez de prendre 1 ou 2 comprimés toutes les 4 heures au besoin après une dose oubliée. Ne prenez pas deux fois la dose recommandée après une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les Rhume + Sinus Caplets peuvent parfois causer des effets secondaires comme des brûlures d'estomac, de la constipation, des nausées, des ballonnements, de la nervosité ou de l'insomnie.

Arrêtez l'usage et communiquez avec un médecin ou un pharmacien si ces symptômes s'aggravent ou persistent.

Le risque d'effets secondaires peut être diminué en utilisant la plus petite dose pendant la période de temps la plus courte.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Les symptômes de réactions allergiques comprennent : éruptions cutanées, démangeaisons/rougeurs intenses, ampoules, gonflement ou trouble respiratoire			√
	Présence de sang dans les vomissements, selles sanglantes ou noires			√
	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée	√	√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Tintement ou bourdonnement d'oreille/vertige	√		
	Changement en ce qui a trait à la vision,	√		
	Rétention d'eau	√		

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Conservez hors de la portée des enfants. La quantité de médicament contenue dans cet emballage est suffisante pour causer des torts sérieux à un enfant.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUÇONNÉS

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 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
 - 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.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : ou en communiquant avec le promoteur, Vita Health Products Inc.:

Vita Health Products Inc.
150, avenue Beghin
Winnipeg (MB) R2J 3W2
1 (800) 665 8820

Vita Health Products Inc a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 26 AVRIL 2013.