

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**IBUPROFÈNE ET PSEUDOÉPHÉDRINE**

**Comprimés**

**d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine**

**U.S.P.**

**200 mg et 30 mg**

Classification thérapeutique

**Analgésique/antipyrétique/décongestionnant nasal**

Soins-santé grand public McNeil  
88 McNabb Street  
Markham (Ontario) L3R 5L2

Date de préparation :  
18 janvier 2007

N° de contrôle : 111161

© Soins-santé grand public McNeil 2006

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                            | 3         |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....                                      | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....   | 3         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                      | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....  | 7         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                       | 12        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....  | 14        |
| SURDOSAGE .....  | 14        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                            | 15        |
| STABILITÉ ET CONSERVATION .....  | 18        |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....                       | 18        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                    | <b>19</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                     | 19        |
| ESSAIS CLINIQUES .....   | 20        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....  | 23        |
| TOXICOLOGIE .....  | 26        |
| BIBLIOGRAPHIE .....  | 31        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>      | <b>33</b> |

# IBUPROFÈNE ET PSEUDOÉPHÉDRINE

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, U.S.P.

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/<br>concentration  | Ingrédients non médicinaux<br>d'importance clinique  |
|-----------------------|--|--|
| Orale                 | Comprimés<br><br>200 mg d'ibuprofène et 30 mg<br>de chlorhydrate de<br>pseudoéphédrine | Amidon, parabènes<br><br><i>Voir la liste complète des<br/>ingrédients sous Présentation,<br/>composition et conditionnement</i> |

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés **IBUPROFÈNE ET PSEUDOÉPHÉDRINE (ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine)** sont un analgésique et un décongestionnant nasal en vente libre indiqué pour le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume, à la sinusite ou à la grippe, notamment la congestion nasale, les céphalées, la fièvre et les courbatures.

#### **Gériatrie (> 60 ans) :**

La prudence est de mise lors de l'administration du médicament aux personnes âgées, en raison de leur plus grande sensibilité aux effets des amines sympathomimétiques et à leur risque plus élevé de toxicité avec l'ibuprofène, ainsi qu'aux patients présentant une fonction rénale diminuée.

#### **Pédiatrie (< 12 ans) :**

Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

### CONTRE-INDICATIONS

Ce produit ne doit pas être administré :

- Aux patients ayant déjà présenté une hypersensibilité au médicament ou à ses constituants (ibuprofène, pseudoéphédrine), ni aux personnes présentant un syndrome de polypose nasale ou un angio-œdème, ou qui ont eu un bronchospasme en réaction à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir Mises en garde);

- Aux patients présentant un syndrome de polypose nasale ou un angio-œdème, ou qui ont eu un bronchospasme en réaction à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- Aux patients atteints d'hypertension ou de coronaropathie, ou qui reçoivent un traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir Interactions médicamenteuses);
- Aux femmes enceintes ou qui allaitent, ni aux enfants, étant donné que son innocuité n'a pas été démontrée chez ces personnes;
- Aux patients atteints de lupus érythémateux disséminé. Des cas de méningite aseptique, de fièvre ou d'éruptions cutanées ont été signalés en association avec un traitement par l'ibuprofène chez des sujets atteints de lupus érythémateux disséminé;
- Aux patients présentant un ulcère gastro-duodéal actif ou des saignements gastro-intestinaux.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** ne doivent être utilisés que sous la supervision d'un médecin dans les cas suivants :

- Antécédents d'affections des voies digestives supérieures;
- Hypertension;
- Cardiopathie;
- Diabète;
- Glaucome à angle fermé;
- Affections thyroïdiennes;
- Difficultés à uriner dues à une hypertrophie de la prostate.

### Généralités

Si les symptômes ne s'atténuent pas ou s'ils s'accompagnent d'une forte fièvre, le patient doit consulter un médecin.

### Carcinogénèse et mutagenèse

L'ibuprofène et la pseudoéphédrine ont chacun fait l'objet d'études chez les animaux, et aucun effet significatif n'a été relevé.

### **Troubles cardiovasculaires**

Les patients atteints d'hypertension, de cardiopathie ou d'insuffisance cardiaque congestive ne doivent prendre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** que sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

### **Dépendance/tolérance**

Aucune.

### **Troubles des oreilles, du nez et de la gorge**

Il faut avertir les patients prenant les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme d'acouphène.

### **Troubles endocriniens et métaboliques**

Les patients présentant un diabète, une affection thyroïdienne ou une hypertrophie de la prostate ne doivent prendre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** que sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin (voir Mises en garde et précautions importantes).

### **Rétention hydrique et équilibre électrolytique**

Il faut avertir les patients prenant les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme de gain pondéral ou d'œdème.

### **Troubles gastro-intestinaux**

Les patients présentant un ulcère gastro-duodéal actif ou des saignements gastro-intestinaux ne doivent pas prendre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** (voir Contre-indications).

Il faut avertir les patients prenant les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme d'ulcère ou de saignement gastro-intestinal.

Les patients ayant des antécédents d'affection des voies digestives ne doivent prendre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** que sur la recommandation d'un médecin et sous la supervision de ce dernier (voir Mises en garde et précautions importantes).

### **Troubles génito-urinaires**

Les patients ayant de la difficulté à uriner due à une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine**.

### **Troubles hématologiques**

Comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire. Toutefois, comparativement à l'AAS, cet effet est quantitativement moindre ou de plus courte durée, et réversible à l'arrêt du traitement. L'ibuprofène augmente également le temps de saignement, mais ce dernier reste compris dans les limites de la normale chez les sujets en bonne santé. Comme cet effet sur le temps de saignement peut être exagéré chez les sujets présentant des troubles de l'hémostase, on recommande de ne pas administrer les comprimés

**Ibuprofène et pseudoéphédrine** aux personnes qui présentent des troubles de la coagulation intrinsèque ni à celles qui reçoivent une anticoagulothérapie.

### **Troubles du SNC**

Il faut avertir les patients prenant les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme d'étourdissements. Si l'on prend ce médicament au coucher, il pourrait causer de l'insomnie.

### **Troubles ophtalmologiques**

Les patients présentant un glaucome à angle fermé ne doivent prendre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** que sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

Il faut avertir les patients prenant les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme de vision brouillée ou d'autre trouble oculaire.

### **Considérations périopératoires**

En général, on évite l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens lors d'une intervention chirurgicale pour prévenir les saignements (voir Troubles hématologiques).

### **Troubles psychiatriques**

Voir Interactions médicamenteuses et Contre-indications.

### **Troubles rénaux**

Les états associés avec une déshydratation augmentent le risque de toxicité rénale. La prudence est donc de mise lors de l'emploi des comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque congestive ou une hypertension et qui reçoivent un traitement au long cours par des diurétiques. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients dont la fonction rénale est diminuée.

### **Troubles respiratoires**

Ce produit ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un syndrome de polypose nasale ou un angio-œdème, ou qui ont eu un bronchospasme en réaction à l'acide acétylsalicylique (voir Contre-indications).

### **Sensibilité/résistance**

Ce produit ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité au médicament ou à ses composants (ibuprofène, pseudoéphédrine), ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir Contre-indications).

### **Troubles immunitaires**

Ce produit ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, sauf sous la supervision d'un médecin (voir Mises en garde et précautions importantes).

### **Troubles cutanés**

Il faut avertir les patients prenant les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** de signaler à leur médecin tout signe ou symptôme d'éruption cutanée.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes et qui allaitent** : Ce produit ne doit pas être utilisé dans ces populations, étant donné que l'exposition aux composants des comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** n'a pas été déterminée (voir Contre-indications).

**Pédiatrie (< 12 ans)** : Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

**Gériatrie (> 60 ans)** : La prudence est de mise lors de l'administration du médicament aux personnes âgées, en raison de leur plus grande sensibilité aux effets des amines sympathomimétiques et à leur risque plus élevé de toxicité avec l'ibuprofène, ainsi qu'aux patients présentant une fonction rénale diminuée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

#### **Ibuprofène**

Les effets indésirables observés le plus fréquemment lors d'un traitement par l'ibuprofène sur ordonnance touchent l'appareil digestif. Les effets indésirables signalés le plus souvent à l'emploi de l'ibuprofène (3 à 9 %) sont : nausées, douleurs épigastriques, brûlures d'estomac, étourdissements, éruptions cutanées (y compris de type maculopapuleux) et acouphène. Les effets indésirables qui sont survenus moins fréquemment sont résumés ci-dessous. Remarque : Les effets énumérés ci-dessous, sous la rubrique « Relation de cause à effet non démontrée », sont ceux qui se sont produits sans qu'aucune relation de cause à effet ne puisse être prouvée. Cependant, la possibilité d'un lien avec l'ibuprofène dans ces événements rarement rapportés ne peut être exclue.

### **Réactions allergiques**

Incidence inférieure à 1 % : anaphylaxie (voir Contre-indications)

Relation de cause à effet non démontrée : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux

## **Troubles cardiovasculaires**

Incidence inférieure à 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est marginale, hypertension

Relation de cause à effet non démontrée : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations)

## **Troubles du SNC**

Incidence entre 3 et 9 % : étourdissements

Incidence entre 1 et 3 % : céphalées, nervosité

Incidence inférieure à 1 % : dépression, insomnie

Relation de cause à effet non démontrée : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux

Des cas de méningite aseptique et de méningo-encéphalite, accompagnée d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien chez un sujet, ont été signalés chez des patients qui avaient pris de l'ibuprofène de façon intermittente et étaient exempts d'affections des tissus conjonctifs.

## **Troubles dermatologiques**

Incidence entre 3 et 9 % : éruptions cutanées (y compris de type maculopapuleux)

Incidence entre 1 et 3 % : prurit

Incidence inférieure à 1 % : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème polymorphe

Relation de cause à effet non démontrée : syndrome de Stevens-Johnson

## **Troubles endocriniens**

Relation de cause à effet non démontrée : gynécomastie, réaction hypoglycémique

Des retards des règles jusqu'à deux semaines et des saignements utérins dysfonctionnels sont produits chez neuf patients ayant pris de l'ibuprofène à raison de 400 mg 3 f.p.j. au cours des trois jours avant les règles.

## **Troubles gastro-intestinaux**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Incidence entre 3 et 9 % :   | nausées, douleurs épigastriques, brûlures d'estomac  |
| Incidence entre 1 et 3 % :   | diarrhée, douleurs abdominales aiguës, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude gastro-intestinale (ballonnements ou flatulence)                 |
| Incidence inférieure à 1 % : | ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie digestive, méléna, hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatases alcalines) |

## **Troubles hématologiques**

|   |   |
|---|---|
| Incidence inférieure à 1 % :              | leucopénie et diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite   |
| Relation de cause à effet non démontrée : | anémie hémolytique, thrombopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie) |

## **Troubles métaboliques**

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Incidence entre 1 et 3 % : | diminution de l'appétit, œdème, rétention hydrique |
|----------------------------|--|

En général, la rétention hydrique répond rapidement à l'arrêt du traitement (voir Précautions).

## **Troubles rénaux**

Relation de cause à effet non démontrée : baisse de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

À l'instar d'autres AINS, l'ibuprofène inhibe la synthèse de prostaglandines dans les reins, ce qui peut occasionner une diminution de la fonction rénale et une rétention sodique. On a observé une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère qui ont pris 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. Des cas de nécrose médullaire rénale ont été signalés. Un certain nombre de facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (voir Précautions).

Dans des essais cliniques comparatifs analysés par The Boots Company auxquels ont participé 7624 sujets traités par l'ibuprofène, 2822 sujets traités par l'AAS et 2843 sujets ayant reçu un placebo, des effets indésirables en rapport avec la fonction rénale sont apparus chez 0,6 % des sujets du groupe ibuprofène, 0,3 % de ceux du groupe AAS et 0,1 % de ceux du groupe placebo. Dans certains des essais dont les données ont été analysées, les doses étaient supérieures à 1200 mg, la durée du traitement était plus longue que les recommandations posologiques du médicament en vente libre et les patients étaient traités pour des affections graves.

### **Organes des sens**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Incidence entre 1 et 3 % :   | acouphène  |
| Incidence inférieure à 1 % : | amblyopie (vision trouble ou diminuée, scotome ou changements de la vision des couleurs) |

Un examen ophtalmologique doit être proposé à tout patient qui se plaint d'effets indésirables oculaires pendant son traitement par l'ibuprofène.

Relation de cause à effet non démontrée : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

### **Pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine peut entraîner une légère stimulation du système nerveux central (SNC), surtout chez les sujets qui présentent une hypersensibilité aux effets des sympathomimétiques. Cette stimulation peut se manifester par de la nervosité, de l'excitabilité, de l'agitation, des étourdissements, de la faiblesse et de l'insomnie. Les céphalées et la somnolence font également partie des manifestations signalées. Aux doses élevées, la pseudoéphédrine peut entraîner des étourdissements, des nausées et des vomissements. En outre, il ne faut pas négliger la possibilité de survenue d'autres effets indésirables associés aux sympathomimétiques tels que peur, anxiété, tension, tremblements, hallucinations, crises convulsives, pâleur, difficultés respiratoires, dysurie et collapsus cardiovasculaire<sup>15</sup>.

Bien que l'administration orale de doses habituelles de pseudoéphédrine à des patients normotendus n'entraîne généralement que des effets négligeables sur la tension artérielle, le médicament doit être employé avec précaution chez les sujets hypertendus. La pseudoéphédrine peut augmenter l'irritabilité du myocarde et modifier la fonction rythmique des ventricules, surtout à fortes doses ou chez les sujets qui présentent une hypersensibilité aux effets des sympathomimétiques sur le myocarde. Une tachycardie ou des palpitations peuvent survenir. Un sujet qui avait reçu 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine toutes les 4 heures a présenté des contractions ventriculaires prématurées multifocales, qui ont disparu quelques jours après le retrait du médicament. En outre, il est possible que la pseudoéphédrine ait précipité une crise de fibrillation auriculaire chez un nouveau-né. On a postulé que le patient aurait présenté une

fibrillation auriculaire idiopathique non reconnue, et aurait donc eu une sensibilité particulière aux effets du médicament sur le myocarde<sup>15</sup>.

## **Effets indésirables observés lors des études cliniques**

Les effets indésirables associés aux ingrédients actifs des comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine sont résumés individuellement plus haut.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le profil d'interactions médicamenteuses des comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine est exposé ci-dessous pour chacun des composants et pour leur association. Le choix des médicaments apparaissant dans la présente section est fondé sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur d'éventuelles interactions en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. les produits établis comme étant contre-indiqués).

### **Anticoagulants coumariniques**

Plusieurs études contrôlées à court terme n'ont pas pu montrer que l'ibuprofène modifie notablement le temps de prothrombine pour divers autres facteurs de la coagulation lorsqu'il est administré à des sujets recevant un traitement par des anticoagulants coumariniques. Le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il administre les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** à des patients traités par des anticoagulants.

### **Acide acétylsalicylique (AAS)**

Des études menées sur des animaux ont montré que lorsque l'on administre de l'AAS en même temps qu'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), y compris l'ibuprofène, il se produit une diminution de l'activité anti-inflammatoire et une baisse des concentrations sanguines de l'autre médicament. Les études de biodisponibilité menées sur des doses uniques administrées à des volontaires en bonne santé n'ont pas permis de mettre en évidence un effet de l'AAS sur les concentrations d'ibuprofène. Des études cliniques de corrélation n'ont pas été effectuées.

### **Autres anti-inflammatoires (AINS)**

Les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** ne doivent pas être administrés aux patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir Contre-indications).

L'ajout de comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** à un AINS prescrit à des patients souffrant d'une affection telle que la polyarthrite rhumatoïde peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables.

## **Diurétiques**

En raison de la rétention hydrique qu'il occasionne, l'ibuprofène administré à doses élevées peut diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques, ce qui peut nécessiter une majoration de la dose de ces derniers. Les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** ne doivent pas être administrés aux patients dont la fonction rénale est atteinte et qui reçoivent des diurétiques d'épargne potassique.

## **Hypoglycémiant**

L'ibuprofène peut diminuer les effets hypoglycémiant des antidiabétiques oraux et de l'insuline.

## **Acétaminophène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'emploi concomitant d'acétaminophène et de comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** n'est pas recommandé, étant donné le risque d'augmentation des effets indésirables rénaux.

## **Autres médicaments**

Bien que l'ibuprofène se lie dans une forte proportion aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines sont rares. Néanmoins, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on envisage de l'administrer en concomitance avec d'autres médicaments ayant une affinité élevée pour les sites de liaison aux protéines. Selon certaines observations, l'ibuprofène réagirait avec le furosémide, le pindolol, la digoxine, la phénytoïne et les sels de lithium. On ignore toutefois par quels mécanismes s'exerceraient de telles interactions et quelles seraient leurs répercussions cliniques. Aucune interaction n'a été constatée lorsque l'ibuprofène a été administré en concomitance avec des hypoglycémiant, du probénécide, des digitaliques, de la thyroxine, des corticostéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines. Les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine accentueraient les effets des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

## **Interactions médicaments-aliment**

Il n'y a aucune interaction connue entre les aliments et les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine. Dans une étude clinique, les taux sanguins thérapeutiques d'ibuprofène étaient plus faibles lorsque cet agent était pris avec des aliments.

## **Interactions médicaments-plantes médicinales**

Aucune.

## **Interactions avec les analyses de laboratoire**

Voir Mises en garde et précautions pour les considérations d'ordre hématologique.

## **Interactions avec le mode de vie**

Aucune.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

- Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les quatre heures au besoin. Ne pas dépasser six caplets sur une période de 24 heures, à moins d'un avis contraire de la part d'un médecin.
- Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

### Posologie recommandée et ajustement posologique

- Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les quatre heures au besoin. Ne pas dépasser six caplets sur une période de 24 heures, à moins d'un avis contraire de la part d'un médecin.
- Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

### Administration

Prendre le produit par voie orale, avec de l'eau.

### SURDOSAGE

Les signes de surdosage des comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine (ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine)** incluent : nausées, brûlures d'estomac ou douleurs à l'estomac, étourdissements, céphalées ou nervosité, mouvements oculaires rapides ou absence de réaction à la douleur modérée, détresse respiratoire (la respiration peut être rapide et profonde ou superficielle), rougeur ou coloration bleutée de la peau ou des muqueuses, battements cardiaques rapides et faibles ou palpitations.

En raison de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène dans les intestins, des émétiques et un lavage gastrique doivent être administrés dans les quatre heures qui suivent le surdosage pour être efficaces. Le charbon n'est utile que s'il est administré dans l'heure qui suit le surdosage. Une surveillance de la fonction cardiaque et des électrolytes sériques doit être mise en place. En cas de signes de toxicité cardiaque, administrer du propranolol par voie intraveineuse. Il faut administrer une solution diluée de chlorure de potassium en perfusion lente en cas de chute des concentrations sériques de potassium. Malgré l'hypokaliémie, le risque de déplétion potassique est faible, c'est pourquoi on doit veiller à éviter une surcharge. On recommande de surveiller les concentrations sériques de potassium pendant les quelques heures qui suivent l'administration du sel. En cas de délire ou de convulsions, l'administration intraveineuse de diazépam est indiquée.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Modes d'action**

L'ibuprofène a exercé une activité analgésique et antipyrétique dans des études animales conçues spécifiquement pour mettre ces effets en évidence. L'ibuprofène est dépourvu d'activité de type glucocorticoïde.

La pseudoéphédrine, médicament en vente libre « globalement reconnu comme sûr et efficace », est un décongestionnant nasal efficace à une posologie maximale de 240 mg/jour, fractionnée à raison de 60 mg par dose. La pseudoéphédrine exerce une action sympathomimétique indirecte en stimulant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques (adrénergiques). La noradrénaline à son tour stimule les récepteurs alpha et bêta de l'organisme entier. L'action du chlorhydrate de pseudoéphédrine s'exerce apparemment avec une plus grande spécificité sur les vaisseaux sanguins des voies respiratoires supérieures comparativement aux vaisseaux sanguins de la circulation générale. La vasoconstriction qu'elle opère à ces sites entraîne une régression de la tuméfaction tissulaire dans les sinus et les fosses nasales<sup>11</sup>.

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques – bien que dans une moindre mesure sur ces derniers. Il est admis que les effets  $\alpha$ -adrénergiques résultent d'une inhibition de la production d'adénosine-3',5'-monophosphate cyclique (AMPC) par inhibition de l'enzyme adénylcyclase, tandis que les effets  $\beta$ -adrénergiques résultent d'une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase<sup>15</sup>.

À l'instar de l'éphédrine, la pseudoéphédrine exerce aussi un effet indirect en déclenchant la libération de noradrénaline à partir des sites de stockage.

Aux fins de conformité avec la posologie flexible approuvée pour l'ibuprofène en vente libre, on a mené des études cliniques pour démontrer l'efficacité de la pseudoéphédrine administrée à la dose de 30 mg en association avec l'ibuprofène et pour établir l'existence d'une relation dose-effet entre les doses de 30 mg et de 60 mg.

### **Pharmacodynamique**

L'ibuprofène est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, métabolisé dans le foie et éliminé dans l'urine. L'excrétion de l'ibuprofène est pratiquement complète 24 heures après la dernière dose. Les concentrations plasmatiques maximales apparaissent chez l'humain environ une à deux heures après une dose orale unique de 200 mg. L'effet s'accroît proportionnellement à la dose et on n'observe pas d'accumulation du médicament lors de l'administration de doses multiples (Adams, Mills)<sup>8,9</sup>. La biodisponibilité orale avoisine 100 %. Il existe une relation linéaire entre les concentrations sériques et la dose administrée. La demi-vie sérique de l'ibuprofène est de deux heures. Son effet analgésique dure de 4 à 6 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques atteint 99 %; toutefois, aux doses thérapeutiques normales, moins de 18 % des sites de liaison à l'albumine plasmatique sont occupés. Chez l'humain, le médicament est décelable dans le liquide synovial des tissus enflammés de 5 à 12 heures après l'administration orale.

On a constaté qu'aux doses utilisées habituellement, l'ibuprofène était moins susceptible de causer des saignements gastro-intestinaux que l'acide acétylsalicylique.

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans la muqueuse des voies respiratoires en produisant une vasoconstriction qui se traduit par une régression de la tuméfaction des muqueuses nasales, une réduction de l'hyperémie tissulaire, de l'œdème et de la congestion nasale, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité des voies nasales. Le drainage des sécrétions sinusales est augmenté, favorisant une désobstruction des trompes d'Eustache<sup>22</sup>.

La pseudoéphédrine produirait un relâchement des muscles lisses bronchiques en stimulant les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques; toutefois, on n'a pas réussi à systématiquement mettre en évidence une bronchodilatation notable à la suite de l'administration orale du médicament<sup>23</sup>.

L'administration orale de doses habituelles de pseudoéphédrine à des sujets normotendus entraîne généralement un effet négligeable sur la pression sanguine<sup>24</sup>. La pseudoéphédrine peut augmenter l'irritabilité du myocarde et modifier la fonction rythmique des ventricules, surtout à doses élevées ou chez les sujets porteurs d'une cardiopathie qui présentent une hypersensibilité aux effets des sympathomimétiques sur le myocarde. Une tachycardie, des palpitations ou des contractions ventriculaires multifocales prématurées peuvent survenir<sup>25</sup>.

La pseudoéphédrine peut entraîner une légère stimulation du SNC, surtout chez les sujets présentant une sensibilité aux effets des sympathomimétiques<sup>15</sup>.

### **Pharmacocinétique**

Une étude clinique a permis de conclure que les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine et Advil Rhume et Sinus sont bioéquivalents, en fonction des paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine, tel que résumé dans les tableaux aux pages suivantes. Pour les résultats sous forme de tableaux, voir ESSAIS CLINIQUES – Études sur la biodisponibilité comparative.

**Absorption et distribution :** L'ibuprofène est rapidement absorbé dans les voies gastro-intestinales, et les taux plasmatiques maximaux chez l'homme sont atteints environ 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique de 200 mg par voie orale. La pseudoéphédrine est rapidement et presque entièrement absorbée dans les voies gastro-intestinales et est distribuée vers les tissus et les liquides de l'organisme, notamment les tissus fœtaux, le lait maternel et le système nerveux central.

**Métabolisme et élimination :** L'ibuprofène est métabolisé dans le foie et éliminé dans l'urine. Il est presque totalement éliminé 24 heures après la dernière dose. La demi-vie de la pseudoéphédrine varie considérablement (de 4,5 heures à 10 heures environ), ce qui serait attribuable à des différences individuelles dans son absorption et son élimination. La vitesse d'excrétion de la pseudoéphédrine est également modifiée par le pH urinaire, augmentant lorsque ce dernier est acide et diminuant lorsqu'il est l'alcalin<sup>11</sup>. Ainsi, la demi-vie moyenne n'est que de 3 à 6 heures à pH 5, mais elle se situe entre 9 et 26 heures à pH 8 (Kuntzman)<sup>13</sup>. Environ 70 à 90 % de la pseudoéphédrine administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines dans

les 24 heures (Bye)<sup>14</sup>; le reste est apparemment métabolisé dans le foie en composés inactifs par N-déméthylation, parahydroxylation et désamination oxydative<sup>11</sup>.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** Ibuprofène : La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée chez les enfants. Dans cette population, il a été démontré que le métabolisme est semblable à celui des adultes, la demi-vie d'élimination étant d'environ 2 heures. Après l'administration de doses multiples, on n'a noté aucune accumulation du médicament (Makela)<sup>10</sup>.

**Gériatrie :** Ibuprofène : Rien n'indique que l'ibuprofène serait éliminé par des voies métaboliques différentes chez la personne âgée. À la lumière des effets indésirables observés avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant des demi-vies plus longues, on a réévalué la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez dix sujets gériatriques et chez de jeunes adultes. Aucune différence cliniquement notable n'a été observée dans les profils cinétiques de l'ibuprofène entre ces groupes d'âge. En outre, on n'a relevé aucune différence statistiquement significative entre les deux populations dans l'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

Les résultats d'un essai multicentrique, ouvert et au long cours, mené au Royaume-Uni auprès de 744 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrose ou d'une autre forme d'arthrite, confirment également la tolérabilité de l'ibuprofène chez les personnes âgées.

Dans le but de comparer les résultats chez les sujets âgés et chez les sujets plus jeunes, le groupe a été séparé en deux : adultes de moins de 60 ans (518 patients) et adultes de 60 ans et plus (226 patients). Les doses d'ibuprofène variaient de 200 à 2000 mg par jour, environ un tiers des sujets ayant reçu 600 mg, un tiers, 800 mg, et un tiers, 1200 mg par jour. Ces doses ont été administrées pendant 3 à 66 mois (75 % des sujets ont reçu de l'ibuprofène pendant au moins 3 mois, environ 50 % ont participé à l'essai pendant 6 mois et 25 % ont poursuivi le traitement pendant au moins un an). Il n'y avait pas de différence notable dans l'incidence des effets indésirables entre les deux groupes d'âge. Ces données permettent de conclure que l'ibuprofène est bien toléré chez les personnes âgées.

Par conséquent, l'ibuprofène semble afficher un profil pharmacocinétique semblable dans tous les groupes d'âge évalués.

**Sexe :** Aucune information spécifique liée au sexe n'est disponible.

**Race :** Aucune information spécifique liée à la race n'est disponible.

**Insuffisance hépatique :** Aucune information spécifique associée à l'ibuprofène et à l'insuffisance hépatique n'est disponible. Étant donné que l'ibuprofène et la pseudoéphédrine sont métabolisés par le foie, on recommande que les patients présentant une insuffisance rénale soient suivis adéquatement par un médecin.

**Insuffisance rénale :** Comme l'ibuprofène et la pseudoéphédrine sont éliminés dans l'urine, la posologie doit être établie sous la surveillance d'un médecin chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Voir Mises en garde et précautions.

**Polymorphisme génétique :** Aucune information n'est disponible.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver entre 15 et 25 °C. Craint la lumière et l'humidité.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le produit **Ibuprofène et pseudoéphédrine (ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine)** est fourni sous forme de comprimés blancs pour administration orale, contenant 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine par comprimé (caplet). Les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine** sont conditionnés en plaquettes alvéolées recouvertes d'aluminium et sont offerts en emballages de 20 et de 40 caplets.

## **INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX**

Acide stéarique, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de candelilla, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lauryl sulfate de sodium, méthylparabène, povidone, propylène glycol, propylparabène, stéarate de calcium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

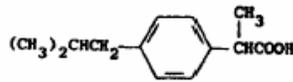
#### Substances pharmaceutiques

Dénomination commune : **ibuprofène**

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : 206,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs. Presque insoluble dans l'eau, soluble à raison de 1:1,5 dans l'alcool, de 1:1 dans le chloroforme, de 1:2 dans l'éther et de 1:1,5 dans l'acétone. Également soluble dans les solutions aqueuses d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

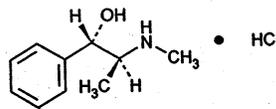
Point de fusion : 75 à 78 °C.

Dénomination commune : **chlorhydrate de pseudoéphédrine** (isomère dextrogyre du chlorhydrate d'éphédrine)

Nom chimique : chlorhydrate de (+)-pseudoéphédrine  
chlorhydrate de  
{S-(R\*, R\*)}-α-{1-(méthylamino)éthyl}benzèneméthanol

Formule moléculaire et masse moléculaire : 206,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs. Soluble dans l'eau et dans l'alcool, et légèrement soluble dans le chloroforme. pH de 4,6 à 6,0 (solution de 1:20). Point de fusion : 182 à 186 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Ibuprofène

La littérature scientifique mondiale regorge de données qui confirment l'efficacité des doses de 200 à 400 mg d'ibuprofène pour soulager les douleurs légères à modérées d'origines diverses, notamment les céphalées, les douleurs dentaires postopératoires, la dysménorrhée et la myalgie. Les essais cliniques ayant évalué l'efficacité analgésique de l'ibuprofène ont clairement établi que l'ibuprofène est un analgésique plus efficace que l'acide acétylsalicylique (AAS) ou l'acétaminophène (650 ou 1000 mg) (Cooper, Cooper, Shapiro)<sup>1,2,3</sup>. Plusieurs études ont mis en lumière l'apparition d'un plateau pour l'effet analgésique à partir de 500 mg, ce qui indique que les doses anti-inflammatoires supérieures n'offrent aucun effet analgésique additionnel (Shapiro, Bloomfield, Winter)<sup>3,4,5</sup>. Comparativement à l'acétaminophène administré à la dose de 300 mg, l'ibuprofène exerce une efficacité antipyrétique supérieure 6 et 8 heures après l'administration et sa durée d'action est plus longue (Sheth)<sup>6</sup>. Chez l'adulte, l'ibuprofène à la dose de 200 mg s'est révélé plus efficace que l'AAS à la dose de 300 mg (Gaitonde)<sup>7</sup>.

À la suite de l'administration d'une dose unique de 200 mg d'ibuprofène à des sujets humains, les concentrations sanguines thérapeutiques ont été atteintes en 45 minutes et l'ibuprofène était encore présent dans le sang six heures après l'administration, mais à des concentrations à peine décelables. Les concentrations étaient maximales environ une heure après l'ingestion et étaient plus faibles avec la prise concomitante de nourriture.

Rien n'indique que l'ibuprofène serait éliminé par des voies métaboliques différentes chez les personnes âgées. À la lumière des effets indésirables observés avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant des demi-vies plus longues, on a réévalué la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez dix sujets gériatriques et chez de jeunes adultes. Aucune différence cliniquement notable n'a été observée dans les profils cinétiques de l'ibuprofène entre ces groupes d'âge. En outre, on n'a relevé aucune différence statistiquement significative entre les deux populations dans l'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites. La pharmacocinétique de l'ibuprofène a également été évaluée chez l'enfant, et l'on a observé que le métabolisme est le même que chez l'adulte avec une demi-vie d'élimination d'environ deux heures. L'administration répétée du médicament n'a donné lieu à aucune accumulation (Makela)<sup>10</sup>. En conclusion, l'ibuprofène semble avoir un profil pharmacocinétique invariable dans tous les groupes d'âge examinés.

Les résultats d'un essai multicentrique, ouvert et au long cours, mené au Royaume-Uni auprès de 744 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrose ou d'une autre forme d'arthrite, confirment également la tolérabilité de l'ibuprofène chez les personnes âgées.

Dans le but de comparer les résultats chez les sujets âgés et chez les sujets plus jeunes, le groupe a été séparé en deux : adultes de moins de 60 ans (518 patients) et adultes de 60 ans et plus (226 patients). L'ibuprofène a été administré à des doses comprises entre 200 et 2000 mg par jour. Le tiers environ des sujets a reçu 600 mg d'ibuprofène par jour; le deuxième tiers en a reçu 800 mg par jour, et le dernier tiers, 1200 mg par jour. La période d'administration variait de 3 à 66 mois (75 % des sujets ont reçu de l'ibuprofène pendant au moins 3 mois, environ 50 % ont participé à l'essai pendant 6 mois et 25 % ont poursuivi le traitement pendant au moins une

année). On n'a relevé aucune différence notable dans l'incidence des effets indésirables entre les deux groupes d'âge. Ces données permettent de conclure que l'ibuprofène est bien toléré chez les personnes âgées.

On a constaté qu'aux doses habituelles l'ibuprofène est associé à un risque moindre de saignements gastro-intestinaux que l'AAS.

### **Pseudoéphédrine**

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

L'effet décongestionnant nasal apparaît dans un délai maximum de 30 minutes et dure au moins 4 heures (Roth)<sup>12</sup>.

### **Études sur la biodisponibilité comparative**

Une étude clinique a permis de conclure que les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine et Advil Rhume et Sinus sont bioéquivalents, en fonction des paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine, tel que résumé dans les tableaux suivants.

**Tableaux résumant les données de biodisponibilité comparative des comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine**

(2 x 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)

À partir de données mesurées

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (CV %)

**Ibuprofène :**

| Paramètre                     | Comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine | Advil Rhume et Sinus*     | Rapport des moyennes géométriques (%) |
|-------------------------------|---|---------------------------|---------------------------------------|
| ASC <sub>T</sub><br>(ng·h/ml) | 1 116 440<br>113 032 (16 %)             | 109 522<br>110 604 (15 %) | 102                                   |
| ASC <sub>I</sub><br>(ng·h/ml) | 112 101<br>113 417 (16 %)               | 111 618<br>112 826 (15 %) | 100                                   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)   | 35 466<br>36 088 (19 %)                 | 30 155<br>30 761 (20 %)   | 118                                   |
| T <sub>max</sub> ** (h)       | 1,24 (73 %)                             | 1,64 (64 %)               | --                                    |
| T <sub>1/2</sub> ** (h)       | 1,83 (7 %)                              | 1,84 (9 %)                | --                                    |

**Chlorhydrate de pseudoéphédrine :**

| Paramètre                     | Comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine | Advil Rhume et Sinus*   | Rapport des moyennes géométriques (%) |
|-------------------------------|---|-------------------------|---------------------------------------|
| ASC <sub>T</sub><br>(ng·h/ml) | 2084<br>2123,2 (19 %)                   | 2019,6<br>2088,7 (26 %) | 103                                   |
| ASC <sub>I</sub><br>(ng·h/ml) | 2254,4<br>2298,1 (20 %)                 | 2187,2<br>2265,1 (27 %) | 103                                   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)   | 199,52<br>201,72 (15 %)                 | 200,15<br>203,12 (17 %) | 100                                   |
| T <sub>max</sub> ** (h)       | 2,31 (41 %)                             | 2,25 (39 %)             | --                                    |
| T <sub>1/2</sub> ** (h)       | 5,76 (15 %)                             | 5,77 (21 %)             | --                                    |

\* Fabriqué par Whitehall Robins, Mississauga, Ontario; Origine : Canada

\*\* Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### **Pharmacologie chez l'humain – Ibuprofène**

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés de l'urine de sujets qui avaient reçu le médicament pendant un mois. Les métabolites étaient l'acide 2-4'(2-hydroxy-2-méthylpropyl) phénylpropionique (métabolite A) et l'acide 2-4'(2-carboxypropyl) phénylpropionique (métabolite B). Environ 1/3 de la dose était excrétée dans les urines sous forme de métabolite B, 1/10 sous forme inchangée et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être identifié dans les urines.

### **Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire et les temps de saignement et de coagulation chez des volontaires en bonne santé**

Des études de l'agrégation plaquettaire ont été effectuées par la méthode de Sekhar. On a observé une chute notable de l'agrégation plaquettaire lors de l'administration d'ibuprofène à raison de 1800 mg par jour pendant une période de 28 jours.

L'ibuprofène a influencé l'agrégation commandée par l'ADP dans une moindre mesure que celle commandée par le collagène. L'agrégation plaquettaire déclenchée par la recalcification de plasma citraté enrichi en plaquettes (réaction commandée par la thrombine) n'a pas été modifiée par l'administration d'ibuprofène. De même, l'ibuprofène n'a pas modifié le temps de coagulation du sang entier, le temps de Howell ni le temps de prothrombine. On a constaté une augmentation notable liée à la dose du temps de saignement deux heures après l'administration d'ibuprofène.

### **Effet de l'ibuprofène sur les saignements gastro-intestinaux provoqués par l'acide acétylsalicylique**

Un petit groupe de patients traités par l'AAS et qui ont eu des saignements gastro-intestinaux liés au traitement ont changé de médicament pour passer directement à l'ibuprofène. Les saignements déclenchés par l'AAS n'ont été ni prolongés, ni aggravés pendant la période de traitement par l'ibuprofène.

### **Étude sur les saignements gastro-intestinaux**

On n'a constaté aucune augmentation des pertes sanguines gastro-intestinales telles que mesurées par la détection d'érythrocytes radiomarqués au <sup>51</sup>Cr chez des volontaires en bonne santé recevant jusqu'à 1800 mg d'ibuprofène par jour pendant trois semaines. Un certain nombre d'études ont été réalisées dans lesquelles l'AAS et l'ibuprofène ont été comparés à partir d'une grande diversité de doses et de schémas d'administration. Dans tous les cas, les pertes sanguines dues à l'ibuprofène ont été semblables aux pertes sanguines quotidiennes normales et inférieures à celles produites par l'AAS (Thompson, Schmid, Bianchi-Porro)<sup>16,17,18</sup>.

Une analyse des résultats obtenus chez environ 19 000 patients ayant reçu des analgésiques ou des anti-inflammatoires dans le cadre d'essais cliniques contrôlés a permis de constater que les troubles gastro-intestinaux figurent parmi les effets indésirables le plus fréquemment associés à ce genre de traitement. Les réactions gastro-intestinales graves (douleurs épigastriques graves, ulcère gastro-duodéal, hématurie, pertes de sang fécales) ont touché 1 patient sur 40 dans le cas de l'AAS, et 1 patient sur 700 avec l'ibuprofène.

La tolérabilité gastrique de l'ibuprofène a par ailleurs été bien établie par une étude spéciale dans laquelle le médicament a été administré spécifiquement à des sujets qui avaient des antécédents d'intolérance gastro-intestinale grave à d'autres AINS. L'ibuprofène a été bien toléré par 39 patients sur 45 pendant des périodes ayant atteint deux ans.

Une étude rétrospective réalisée aux États-Unis a permis de démontrer de manière concluante que l'ibuprofène administré à 1957 patients de moins de 65 ans a entraîné peu ou pas d'hospitalisations pour des effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. Ce fait est particulièrement pertinent lorsque l'on considère que l'ibuprofène avait été prescrit de manière préférentielle aux patients ayant des troubles chroniques des voies digestives supérieures.

Dans une étude de suivi portant sur 13 230 utilisateurs d'ibuprofène de moins de 65 ans, on a examiné les hospitalisations ayant eu lieu dans les trois mois après une prescription d'ibuprofène. Dans cette population, on a relevé seulement trois cas où un ulcère gastro-duodénal ou des saignements des voies digestives supérieures ont été documentés pour la première fois. Bien qu'un lien étiologique avec l'ibuprofène n'ait pu être confirmé, il reste que trois cas sur une cohorte de plus de 13 000 sujets constitue une fréquence extrêmement faible pour de tels effets.

Il n'existe pas de preuves directes indiquant que l'ibuprofène produirait une ulcération gastro-duodénale, mais il est possible qu'il puisse exacerber des lésions préexistantes à l'occasion.

### **Pharmacologie chez l'humain – Pseudoéphédrine**

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans la muqueuse des voies respiratoires en produisant une vasoconstriction qui se traduit par une régression de la tuméfaction des muqueuses nasales, une réduction de l'hyperémie tissulaire, de l'œdème et de la congestion nasale, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité des voies nasales. Le drainage des sécrétions sinusales est augmenté, favorisant une désobstruction des trompes d'Eustache<sup>22</sup>.

La pseudoéphédrine produirait un relâchement des muscles lisses bronchiques en stimulant les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques; toutefois, on n'a pas réussi à systématiquement mettre en évidence une bronchodilatation notable à la suite de l'administration orale du médicament<sup>23</sup>.

L'administration orale de doses habituelles de pseudoéphédrine à des sujets normotendus entraîne généralement un effet négligeable sur la pression sanguine<sup>24</sup>. La pseudoéphédrine peut augmenter l'irritabilité du myocarde et modifier la fonction rythmique des ventricules, surtout à doses élevées ou chez les sujets porteurs d'une cardiopathie qui présentent une hypersensibilité aux effets des sympathomimétiques sur le myocarde. Une tachycardie, des palpitations ou des contractions ventriculaires multifocales prématurées peuvent survenir<sup>25</sup>.

La pseudoéphédrine peut entraîner une légère stimulation du SNC, surtout chez les sujets présentant une sensibilité aux effets des sympathomimétiques<sup>15</sup>.

### **Pharmacologie chez l'animal**

**Ibuprofène** : À la suite de l'administration de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg de médicament marqué au <sup>14</sup>C à des rats, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes dès le premier dosage (effectué à 20 minutes dans le groupe 20 mg/kg et à 45 minutes dans le groupe 150 mg/kg), ou avant, et ont été observées dans les 45 minutes après l'administration dans pratiquement tous les tissus examinés. Les concentrations plasmatiques et tissulaires ont diminué jusqu'à des niveaux très faibles dans les six heures après la dose de 20 mg/kg et dans les 17 heures après la dose de 150 mg/kg. De 16 à 38 % de la dose quotidienne d'ibuprofène a été excrétée dans les urines, et 38 à 70 % de la dose a été excrétée dans les selles chez des chiens ayant reçu de l'ibuprofène à 8 mg/kg, deux fois par jour, pendant 14 jours.

Une dose semblable a été administrée à des chiens pendant des périodes maximales de six mois sans qu'aucune accumulation du médicament ou de ses métabolites n'ait été constatée.

### **Effet sur la coagulation sanguine chez l'animal**

L'agrégation plaquettaire et la formation du caillot ont été étudiées grâce à l'analyse de sang citraté fraîchement prélevé chez des rats Spartan et placé dans un tube circulaire en plastique. L'ibuprofène était inactif lorsqu'il a été testé in vitro. Chez le rat, l'administration sous-cutanée d'ibuprofène à raison d'une dose unique de 10 mg/kg et l'administration orale de trois doses successives de 20 mg/kg par jour n'a produit aucun effet sur les paramètres de l'agrégation plaquettaire ni le temps de prothrombine.

### **Système cardiovasculaire**

Chez le chien, la pseudoéphédrine exerce un effet vasopresseur environ cinq fois moins puissant que l'éphédrine, mais un effet tachyphylactique plus prononcé. Les effets inotropes et chronotropes positifs de la pseudoéphédrine chez le chien sont plus faibles que ceux de l'éphédrine<sup>12,19</sup>.

Les réponses vasopressives et l'augmentation de la fréquence cardiaque provoquées par la pseudoéphédrine chez le chien anesthésié sont réduites par l'administration de réserpine<sup>19</sup>.

La pseudoéphédrine provoque une vasoconstriction sur l'ensemble des vaisseaux de la circulation générale chez le chien, à l'exception des vaisseaux vertébraux et rénaux, sur lesquels elle provoque au contraire une vasodilatation<sup>20</sup>.

### **Bronchodilatation**

La pseudoéphédrine produit des effets bronchodilatateurs pratiquement identiques à ceux de l'éphédrine chez le chien anesthésié, mais une décongestion nasale plus prononcée et des effets cardiovasculaires moindres<sup>21</sup>.

### **Système nerveux central**

Des doses de pseudoéphédrine maximales de 200 mg/kg (voie i.p.) n'augmentent pas l'activité locomotrice chez la souris, mais réduisent l'activité consistant à tourner une roue. La température rectale est diminuée aux doses de 50 mg/kg, tandis qu'à 200 mg/kg, la température diminue dans un premier temps, puis augmente par la suite. La pseudoéphédrine ne modifie pas le temps de sommeil avec le pentobarbital. Les effets de la pseudoéphédrine sur le système nerveux central

sont nettement plus faibles que ceux de l'éphédrine et pourraient s'exercer par des mécanismes distincts.

## **TOXICOLOGIE**

### **Ibuprofène**

#### **Toxicité aiguë chez l'animal**

Voici les valeurs de la DL<sub>50</sub> de l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel :

|          |                  |            |
|----------|------------------|------------|
| Souris : | Orale            | 800 mg/kg  |
|          | Intrapéritonéale | 320 mg/kg  |
| Rat :    | Orale            | 1600 mg/kg |
|          | Intrapéritonéale | 1300 mg/kg |

L'administration à des chiens de doses orales de 125 mg/kg, 200 mg/kg, 320 mg/kg et plus a produit des lésions gastriques, des pertes de sang fécales et une albuminurie transitoire, alors que les doses de 20 et de 50 mg/kg n'ont donné lieu à aucun effet indésirable. L'albuminurie constatée avec chacune des trois doses élevées avait disparu au bout de 48 heures. Des pertes sanguines dans les selles ont été décelées 28 heures après la dose de 125 mg/kg, mais pas par la suite. Ces effets ont été observés à l'occasion avec les doses de 200 et de 320 mg/kg pendant la période d'observation de sept jours.

#### **Toxicité orale à 90 jours chez la souris**

Quatre groupes de souris ont reçu 0, 19, 75 et 300 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 90 jours. On a observé une hausse du poids du foie dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, mais cet effet n'était pas présent dans les deux groupes ayant reçu des doses plus faibles ni dans le groupe témoin. Aucun changement histologique du tissu hépatique n'a été relevé, ni aucune variation importante de l'activité GPT plasmatique, ce qui semble indiquer que le médicament n'est pas hépatotoxique. Aucun effet indésirable rénal n'a été observé aux doses étudiées.

#### **Toxicité orale sur six mois chez le rat**

On a administré à des rats récemment sevrés 0, 7,5, 60 et 180 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant six mois. Dans un groupe ayant reçu le médicament à raison de 540 mg/kg/jour pendant quatre jours, on a relevé une forte incidence d'activité ulcérogène et cette dose a été retirée de l'étude. Dans le groupe 180 mg/kg, on a observé une activité ulcérogène, de l'anémie et une légère inhibition de la croissance. Une hypertrophie des reins et du foie, sans modifications histologiques, pourrait refléter une hypertrophie fonctionnelle étant donné que ces organes sont ceux qui interviennent le plus dans le métabolisme et l'excrétion du médicament. Des doses quotidiennes de 20 et de 60 mg/kg n'ont pas eu d'effet ulcérogène, mais ont été associées à des

variations du poids des organes. La dose de 7,5 mg/kg/jour n'a donné lieu à aucun effet indésirable.

### **Toxicité orale sur six mois chez le chien**

L'ibuprofène administré oralement à des doses de 8 et de 16 mg/kg par jour à des chiens a provoqué une ulcération gastrique ou intestinale. L'ulcération intestinale est une réaction spécifique de cette espèce aux médicaments de ce type, y compris à l'AAS et à l'indométhacine, parmi d'autres. L'ibuprofène n'a pas produit d'effets nocifs à des doses de 2 et de 4 mg/kg/jour. Aucun autre effet n'a été observé à ces deux doses.

### **Toxicité orale sur un an chez le rat**

Des groupes de dix rats mâles et femelles ont reçu des doses d'ibuprofène de 0, 25, 50 et 100 mg/kg/jour pendant un an. Une ulcération gastro-intestinale a été observée chez trois animaux ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour. L'ibuprofène n'a pas entraîné d'autres effets toxiques dans les conditions de cette étude.

### **Toxicité orale sur un an chez le macaque rhésus**

Dix-huit macaques rhésus, répartis en trois groupes de six singes (trois mâles et trois femelles), ont reçu 20, 50 et 80 mg/kg/jour d'ibuprofène, six jours par semaine, pendant 12 mois. Un quatrième groupe de trois mâles et trois femelles a reçu l'excipient seulement. Exception faite pour des variations dans le gain de poids corporel et une augmentation du poids des reins et du foie dans le groupe 80 mg/kg/jour, on n'a constaté aucune anomalie notable chez ces animaux.

### **Étude de cancérogénicité sur deux ans chez le rat**

Trente rats mâles et 30 rats femelles ont reçu par voie orale de l'ibuprofène à raison de 180 mg/kg/jour pendant 55 semaines, puis à raison de 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes. Le seul effet pathologique spécifique observé a été une ulcération intestinale. On n'a relevé aucun signe d'induction tumorale et on en a conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérogène chez le rat.

### **Effet de l'ibuprofène sur des infections provoquées chez la souris**

Étant donné que d'autres anti-inflammatoires, plus particulièrement les corticostéroïdes, sont connus pour masquer les signes d'infections actives ou pour activer des infections latentes, cette question a été étudiée avec l'ibuprofène. Administré à raison de 100 mg/kg/jour à des souris, l'ibuprofène n'a pas provoqué d'exacerbation d'une infection non mortelle à *E. coli*, tandis qu'avec l'acétate de cortisone administré à raison de 50, 150 et 200 mg/kg, l'infection est devenue fulminante.

## **Toxicité orale sur trois mois de l'ibuprofène en association avec de l'aurothiomalate de sodium chez le macaque rhésus**

Lorsque des macaques rhésus ont été traités avec de l'aurothiomalate de sodium, administré par voie intramusculaire à raison de 1 ou 5 mg/kg par semaine, en association avec de l'ibuprofène administré par voie orale à raison de 80 mg/kg/jour pendant six jours par semaine, l'association a été généralement bien tolérée. On a observé une hausse des concentrations sériques totales de protéines et de calcium chez les groupes recevant les deux médicaments en association. La signification biologique de ces observations est incertaine.

## **Études de tératologie chez le lapin**

Des lapins blancs néo-zélandais ont reçu de l'ibuprofène à raison de 0, 7,5, 20 et 60 mg/kg/jour entre le jour 1 et le jour 29 de la gestation et aucun effet tératogène associé au médicament n'a été observé. Dans le groupe 60 mg/kg, quatre fœtus d'une portée qui en comptait six présentaient de multiples malformations caractéristiques d'une cyclopie. On sait que cette malformation rare apparaît spontanément chez la plupart des espèces, y compris le lapin. Parmi les autres anomalies observées chez les lapins traités figurent deux cas d'absence d'un petit lobe pulmonaire à la dose de 60 mg/kg, un cas de microphthalmie unilatérale et un cas d'aplasie de la vésicule biliaire à la dose de 20 mg/kg, ainsi qu'un cas de microphthalmie unilatérale à la dose de 7,5 mg/kg. Des anomalies semblables ont été relevées chez les lapins du groupe témoin.

## **Étude de tératologie chez le rat**

Des rats albinos femelles ont reçu, peu après l'accouplement, de l'ibuprofène à des doses de 0, 7,5, 20, 60 et 180 mg/kg/jour entre le jour 1 et le jour 20 de la gestation sans qu'aucun effet tératogène associé au médicament n'ait été observé.

Aucune malformation n'a été relevée dans le groupe 80 mg/kg. Un fœtus du groupe 60 mg/kg présentait des anomalies associées à un trouble placentaire. Dans le groupe 20 mg/kg, on a noté un raccourcissement de la treizième côte d'un côté chez deux fœtus ainsi qu'une calcification légèrement irrégulière des sternèbres chez un autre fœtus. À la dose de 7,5 mg/kg, on a constaté une légère hydrocéphalie chez un petit fœtus.

## **Pénétration de l'ibuprofène dans les tissus fœtaux chez le lapin et le rat**

Des lapines et des rates gravides à un stade avancé ont reçu par voie orale des doses uniques de 60 et de 20 mg/kg, respectivement, d'ibuprofène marqué au <sup>14</sup>C. Les lapines et les rates ont été sacrifiées trois heures et 1,5 heure après l'administration, respectivement, après quoi du sang a été prélevé chez la mère et les fœtus. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées chez les mères et les fœtus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent aisément la barrière placentaire pour atteindre la circulation fœtale.

## **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Chez la souris, l'injection de doses toxiques de chlorhydrate de pseudoéphédrine a entraîné une augmentation de l'activité motrice, une érection pénienne, une mydriase et pour finir la mort par épuisement respiratoire. La DL<sub>50</sub> chez la souris est d'environ 90 mg/kg pour la voie intraveineuse.

Les valeurs approximatives de la DL<sub>50</sub> orale sont de 726 mg/kg pour la souris, de 2206 mg/kg pour le rat, de 1117 mg/kg pour le lapin, de 105 mg/kg pour le beagle et de 307 mg/kg pour le chien bâtard. Parmi les effets toxiques observés chez ces espèces figurent une baisse de l'activité respiratoire, une salivation et un larmoiement, une disparition du réflexe pupillaire à la lumière, des tremblements, des convulsions et des arythmies cardiaques.

## **Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine**

La toxicité par voie orale d'associations d'ibuprofène et de pseudoéphédrine a été évaluée chez la souris et le rat. Les valeurs de la DL<sub>50</sub>s dérivées de ces études figurent dans le tableau ci-dessous. Elles ont permis de constater que les associations évaluées sont relativement peu toxiques.

| <b>Association</b>                           | <b>Rat</b>         | <b>Souris</b>    |
|--|--------------------|------------------|
| Ibuprofène à 200 mg, pseudoéphédrine à 30 mg | 1,4 (1,4 à 1,5)    | 2,4 (1,7 à 3,4)  |
| Ibuprofène à 400 mg, pseudoéphédrine à 60 mg | 1,4 (1,3 à 1,6)    | 1,2 (0,42 à 2,9) |
| Ibuprofène à 200 mg                          | 0,85 (0,68 à 1,06) | 1,8 (1,3 à 2,5)  |

On a effectué une étude afin d'évaluer les effets toxiques et tératogènes potentiels de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine administrés par voie orale, seuls ou en association, à des rates gravides pendant la période d'organogenèse. Trois groupes de 25 rates ont reçu l'association fixe aux doses de 11,5, 34,5 et 115 mg/kg/jour après l'accouplement. Deux autres groupes, de même effectif, ont reçu les médicaments individuels (ibuprofène et pseudoéphédrine) à des doses de 100 et 15 mg/kg/jour, respectivement. Le groupe témoin a reçu l'excipient (solution aqueuse de méthylcellulose à 1 %). Les animaux ont été traités durant dix jours consécutifs entre les sixième et quinzième jours de gestation. Pendant l'étude, on a examiné les animaux quotidiennement afin de déceler tout changement de l'apparence et du comportement. Le poids corporel et l'ingestion de nourriture ont été mesurés aux jours 0, 6, 9, 12, 16 et 20 de la gestation. Une césarienne a été pratiquée au jour 20 de la gestation. Les fœtus ont été pesés et examinés à la recherche de variations et de malformations externes, viscérales, squelettiques et développementales.

L'ibuprofène et le chlorhydrate de pseudoéphédrine administrés seuls ou en association n'ont eu aucune incidence sur la survie des mères aux doses employées dans l'étude. On a constaté une diminution des valeurs moyennes pour le gain de poids corporel et la consommation de nourriture des mères pendant la période de traitement dans les groupes ayant reçu des doses élevées de l'association médicamenteuse (115 mg/kg/jour) ou d'ibuprofène (100 mg/kg/jour), comparativement au groupe témoin. Une hausse de l'incidence de l'adénopathie mésentérique a été observée dans les groupes recevant des doses élevées de l'association médicamenteuse

(115 mg/kg/jour), d'ibuprofène (100 mg/kg/jour) et de pseudoéphédrine (15 mg/kg/jour), comparativement au groupe témoin. On ignore la signification biologique de cette observation.

Le nombre moyen de fœtus viables et morts, de résorptions précoces ou tardives, ainsi que les poids moyens des fœtus étaient comparables dans le groupe témoin et dans tous les groupes traités. La fréquence des variations et malformations du développement était semblable chez les animaux traités et témoins.

Aucun signe clinique de toxicité maternelle ou fœtale se manifestant par des effets tératogènes n'a été observé avec les doses employées dans cette étude.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cooper SA, Needle SE and Kruger GO: Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surgery* 35:893-903, 1977.
2. Cooper SA: The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compen Contin Educ Dent* 7:578-597, 1986.
3. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 30(3):327-334, 1981.
4. Bloomfield SS, Mitchel J, Bichlmeir G, et al.: Low dose ibuprofen and aspirin analgesia for postpartum uterine cramps. *J Clin Ther* 33(2): 194, 1983.
5. Winter L, Bass E, Recant B and Cahaly JF: Analgesic activity of ibuprofen (Motrin) in postoperative oral surgical pain. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol* 45(2): 159-166, 1978.
6. Sheth UK, Gupta K, Paul T and Pispati PK: Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children. *J Clin Pharmacol* 20:672-675, 1980.
7. Gaitonde BB, Dattani K and Morwant K: Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen). *J Assn Physicians India* 21:579-584, 1973.
8. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, et al.: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Physical Med (Suppl)*:9-25, 1970.
9. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al.: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 3(9):589-598, 1973.
10. Makela AL, Lempiainen M, Ylijoki H: Ibuprofen levels in serum and synovial fluid. *Scan J Rheumatol Suppl* 39:15-17, 1981.
11. Physicians' Desk Reference Oradell, N.J.: Medical Economics, p. 760, 1989.
12. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD: Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol Rhinol Laryngol Ther* 86:235-242, 1977.
13. Kuntzman RG, et al.: 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* 12:62, 1971.
14. Bye C, Hill HM, Hughes DTD, et al.: 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* 8:47-53, 1975.

15. American Hospital Formulary Service (AHFS), Drug Information p. 636, 1989.
16. Bianchi-Porro G, Corvi G, Fuccella LM, et al.: Gastro-intestinal blood loss during administration of indoprofen, aspirin and ibuprofen. *J Int Med Res* 5:155-160, 1977.
17. Schmid FR, Culic DD: Anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: A comparison of aspirin and ibuprofen. *J Clin Pharmacol* 16:418-425, 1976.
18. Thompson M, Anderson M: Studies of gastrointestinal blood loss during ibuprofen therapy. *Rheumatol Physical Med Suppl*: 104-107, 1970.
19. Patil PN, Tye A, LaPidus JB: A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol & Exp Ther* 148:158-168, 1965.
20. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES: A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 69:598-605, 1959.
21. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ: Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: Epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine and isoprophenamine. *J Pharm & Exper Ther* 122:406-417, 1958.
22. U.S.P.D.I., p. 2361, 1992.
23. Drew CDM, et al.: *Br J Clin Pharmac* 6:221, 1978.
24. Bright TP, et al.: *J Clin Pharmac* 21:488, 1981.
25. Billings CE, et al.: *Aerospace Medicine* 45:551, 1974.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX  
CONSOUMMATEURS**

**Ibuprofène et pseudoéphédrine  
(comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de  
pseudoéphédrine, U.S.P.)**

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la vente des comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine a été approuvée au Canada. Ce feuillet ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas de l'information complète sur les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**À quoi sert ce médicament :**

Les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine contiennent de l'ibuprofène, qui soulage la douleur et abaisse la fièvre, et de la pseudoéphédrine, un décongestionnant nasal. Ce médicament est recommandé pour soulager la congestion nasale, la douleur aux sinus, les maux de tête et les courbatures et douleurs dues au rhume, et pour abaisser la fièvre.

**Action du médicament :**

Les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine procurent un soulagement temporaire des douleurs, des courbatures, de la congestion nasale et de la fièvre associées au rhume, à la sinusite ou à la grippe.

**Contre-indications :**

Ce produit ne doit pas être utilisé :

- Chez les patients qui prennent de l'acide acétylsalicylique (AAS), d'autres salicylates ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris de l'ibuprofène;
- Chez les patients ayant déjà présenté une sensibilité aux composants (ibuprofène, pseudoéphédrine) ou aux ingrédients non médicinaux (voir la liste complète des ingrédients non médicinaux) de ce médicament et chez les patients allergiques aux produits contenant de l'AAS, d'autres salicylates ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- Si l'état sous-jacent du patient nécessite l'emploi continu du médicament pendant plus de 5 jours, car sa surutilisation est dangereuse;
- Chez les femmes enceintes ou qui allaitent, ou chez les enfants, étant donné que son innocuité n'a pas été démontrée chez ces personnes;
- Chez les patients présentant un ulcère gastro-duodéal actif ou des saignements gastro-intestinaux.

**Ingrédients médicinaux :**

**Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine**

**Ingrédients non médicinaux :**

Acide stéarique, amidon, celluloses, cire, dioxyde de titane, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, parabènes, povidone, propylène glycol, stéarate de calcium.

**Présentation :**

Le produit **Ibuprofène et pseudoéphédrine (ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine)** est fourni sous forme de comprimés blancs pour administration orale, contenant 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine par comprimé.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

**Les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine ne doivent être utilisés que sous la supervision d'un médecin dans les cas suivants :**

- **Antécédents d'affections des voies digestives supérieures;**
- **Hypertension;**
- **Cardiopathie;**
- **Diabète;**
- **Glaucome à angle fermé;**
- **Affections thyroïdiennes;**
- **Difficultés à uriner dues à une hypertrophie de la prostate.**

**AVANT de prendre les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté:**

- une éruption cutanée ou un autre type de sensibilité à un médicament, quel qu'il soit;
- de l'hypertension ou une maladie cardiaque, ou si vous prenez un médicament antidépresseur, notamment un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO);
- une méningite aseptique, de la fièvre ou une éruption cutanée ou si vous présentez un lupus érythémateux;
- un diabète, une maladie de la thyroïde ou une hypertrophie de la prostate, ou si vous avez ou avez déjà eu de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- une maladie du foie ou du rein;
- un glaucome ou une vision trouble;
- d'autres maladies graves.

AVANT de prendre les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine, consultez votre médecin :

- si vous avez moins de 12 ans;

## IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT

- si vous devez subir une intervention chirurgicale ou une procédure médicale.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

**Médicaments susceptibles d'interagir avec les comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine :** Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), anticoagulantes, acide acétylsalicylique (AAS), autres AINS, acétaminophène, antidiabétiques et insuline, furosémide, pindolol, digoxine, phénytoïne et sels de lithium.

### MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

- Adultes et enfants de 12 ans et plus : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les quatre heures au besoin. Ne pas dépasser six caplets sur une période de 24 heures, à moins d'avis contraire d'un médecin.
- Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.
- Garder hors de la portée des enfants. Chaque emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à un enfant.

#### Surdosage :

Les signes de surdosage incluent : nausées, brûlures ou douleurs à l'estomac, étourdissements, maux de tête ou nervosité, mouvements rapides des yeux ou absence de réaction à la douleur modérée, détresse respiratoire (la respiration peut être rapide et profonde ou superficielle), rougeur ou coloration bleutée de la peau ou des muqueuses, battements cardiaques rapides et faibles ou palpitations. Si un surdosage est soupçonné ou si les symptômes ci-dessus surviennent, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison le plus proche. Si une aide d'urgence n'est pas disponible, on doit provoquer les vomissements sans tarder (dans les 30 minutes) en administrant du sirop d'ipéca. **NE JAMAIS PROVOQUER LES VOMISSEMENTS SANS L'AIDE D'UN MÉDECIN CHEZ LES PERSONNES INCONSCIENTES OU LES ENFANTS DE MOINS DE 1 AN.**

### EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Si vous souffrez de douleur abdominale, de brûlures d'estomac, de nausées ou de vomissements, de ballonnement, de diarrhée ou de constipation, de tintement ou de bourdonnement d'oreille, d'étourdissements, d'un changement de la vision, de rétention d'eau, de démangeaisons, d'éruptions cutanées ou de tout autre effet indésirable ou symptôme inexpliqué pendant que vous prenez les comprimés **Ibuprofène et pseudoéphédrine**, cessez immédiatement d'utiliser le médicament et communiquez avec un médecin.

### EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet    |  | Consultez votre médecin ou votre pharmacien |                   | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|----------------------|--|---|-------------------|--|
|                      |  | Seulement dans les cas graves               | Dans tous les cas |  |
| <b>Fréquents</b>     | Douleur abdominale, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements, ballonnements, tintement ou bourdonnement d'oreille, étourdissement, changement de la vision, rétention d'eau, démangeaisons, éruptions cutanées, troubles respiratoires. |   | √                 | √  |
| <b>Peu fréquents</b> | Diarrhée, saignements, jaunisse.   |   |                   | √  |
|                      | Constipation, crampes, rougeur, maux de tête, nervosité, insomnie, rêves d'apparence réelle, diminution de l'appétit.  | √   |                   |  |

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En présence d'effets indésirables inattendus pendant l'emploi des comprimés Ibuprofène et pseudoéphédrine, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

### CONSERVATION

Conserver entre 15 et 25 °C. Craint la lumière et l'humidité.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous pensez avoir eu une réaction indésirable grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345  
par télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789  
par courriel : [cadrmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmp@hc-sc.gc.ca)

par la poste :  
Centre national des EI  
Division de l'information sur l'innocuité  
et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
Direction des produits de santé commercialisés  
Pré Tunney, IA : 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

*REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en contactant Soins-santé grand public McNeil, Markham, Ontario L3R 5L2.

Cette notice a été préparée par Greenpharm<sup>MC</sup>.

Dernière révision : 18 janvier 2007