

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MOTRIN[®] RHUME ET DOULEUR DES SINUS

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

Comprimés

Classification thérapeutique

Analgésique/Antipyrétique/Décongestionnant nasal

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

**DATE DE RÉVISION :
26 février 2009**

Numéro de contrôle : 128263

TABLE DES MATIÈRES

I.	Pharmacologie clinique.....	3
II.	Indications.....	8
III.	Contre-indications.....	8
IV.	Mises en garde	9
V.	Précautions.....	10
VI.	Interactions médicamenteuses	11
VII.	Effets indésirables.....	13
VIII.	Posologie et administration.....	19
IX.	Renseignements pharmaceutiques	20
X.	Formes posologiques	22
XI.	Renseignements pour le consommateur.....	23
XII.	Surdosage.....	24
XIII.	Pharmacologie.....	26
XIV.	Toxicologie	31
	Bibliographie	39

ANALGÉSIQUE/ANTIPYRÉTIQUE/DÉCONGESTIONNANT NASAL

I. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Actions

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. 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.

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)^{1,2,3}. 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)^{3,4,5}. 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)⁶. 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)⁷.

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.

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)^{8,9}. 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.

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. 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 2 heures. L'administration répétée du médicament n'a donné lieu à aucune accumulation (Makela)¹⁰. 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.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

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 nasales¹¹.

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

La pseudoéphédrine est rapidement est presque complètement absorbée du tractus gastro-intestinal. Le médicament se distribue dans les tissus et liquides corporels, y compris les tissus fœtaux, le lait maternel et le système nerveux central. Sa demi-vie varie considérablement (entre 4,5 et 10 heures environ), probablement en raison des différences interindividuelles qui existent dans son absorption et son excrétion. La vitesse d'excrétion dépend du pH urinaire, augmentant lorsque ce dernier est acide et diminuant lorsqu'il est alcalin¹¹. 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)¹³. Environ 70 à 90 % de la pseudoéphédrine administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures (Bye)¹⁴; le reste est apparemment métabolisé dans le foie en composés inactifs par N-déméthylation, parahydroxylation et désamination oxydative¹¹.

Une étude clinique a permis de constater que MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus et Advil Rhume et Sinus sont bioéquivalents sur le plan des paramètres pharmacocinétiques pour l'ibuprofène et la pseudoéphédrine, comme l'illustrent les tableaux suivants.

Tableaux résumant les données de biodisponibilité comparative pour MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus

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

À partir de données mesurées

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (CV %)

Ibuprofène :

Paramètre	MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus	Advil Rhume et Sinus*	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (ng.h/ml)	1116440 113032 (16 %)	109522 110604 (15 %)	102
ASC _I (ng.h/ml)	112101 113417 (16 %)	111618 112826 (15 %)	100
C _{max} (ng/ml)	35466 36088 (19 %)	30155 30761 (20 %)	118
T _{max} ** (h)	1,24 (73 %)	1,64 (64 %)	--
T _{1/2} ** (h)	1,83 (7 %)	1,84 (9 %)	--

Chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Paramètre	MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus	Advil Rhume et Sinus*	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (ng.h/ml)	2084 2123,2 (19 %)	2019,6 2088,7 (26 %)	103
ASC _I (ng.h/ml)	2254,4 2298,1 (20 %)	2187,2 2265,1 (27 %)	103
C _{max} (ng/ml)	199,52 201,72 (15 %)	200,15 203,12 (17 %)	100
T _{max} ** (h)	2,31 (41 %)	2,25 (39 %)	--
T _{1/2} **	5,76 (15 %)	5,77 (21 %)	--

(h)			
-----	--	--	--

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

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

II. INDICATIONS

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus est un analgésique et 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.

III. CONTRE-INDICATIONS

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus ne doit pas être administré aux patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à ses composants (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).

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypertension ou de coronaropathie, ou qui reçoivent un traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir Interactions médicamenteuses).

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent, ni aux enfants, étant donné que son innocuité n'a pas été démontrée chez ces personnes.

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.

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus ne doit pas être administré à des patients atteints de lupus érythémateux disséminé, sauf sous la surveillance d'un médecin.

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus ne doit pas être administré à des patients présentant un ulcère gastro-duodéal actif ou des saignements gastro-intestinaux, sauf sous la surveillance d'un médecin.

IV. MISES EN GARDE

On a observé des réactions anaphylactoïdes chez des patients qui avaient une hypersensibilité connue à l'AAS (voir Contre-indications).

Des ulcérations gastro-duodénales et des saignements gastro-intestinaux, parfois graves, ont été observés chez des patients recevant de l'ibuprofène sur ordonnance. Les ulcérations ou perforations gastro-duodénales et les saignements gastro-intestinaux graves peuvent avoir une issue fatale; bien que le nombre de tels cas rapportés avec l'ibuprofène soit restreint, on n'a pas établi de relation causale avec le médicament. Chez les sujets ayant des antécédents d'affections touchant la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, le traitement par **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** doit être administré sous la supervision d'un médecin.

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 ne recommande pas d'administrer **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** aux personnes qui présentent des troubles de la coagulation intrinsèque ni à celles qui reçoivent une anticoagulothérapie.

Les patients atteints d'hypertension, de cardiopathie, de diabète, de glaucome à angle fermé, de trouble thyroïdien ou de difficultés mictionnelles dues à une hypertrophie de la prostate ne doivent prendre **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** que sur la recommandation et sous la supervision d'un médecin.

V. PRÉCAUTIONS

Les états associés avec une déshydratation augmentent le risque de toxicité rénale. La prudence est donc de mise lors de l'emploi de **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** 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. La prudence est également 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.

Il faut enjoindre aux patients traités par **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** de signaler à leur médecin l'apparition des signes ou symptômes suivants : ulcération ou saignement gastro-intestinal, vision trouble ou autres symptômes oculaires, éruptions cutanées, gain de poids, œdème, tinnitus, étourdissements ou difficultés respiratoires.

Si **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** est administré en même temps qu'une corticothérapie au long cours, et qu'on décide de mettre un terme à cette dernière, ou en d'autres circonstances, il faut réduire la dose de corticoïde graduellement afin d'éviter le risque d'exacerbation de la maladie ou d'insuffisance surrénalienne.

Les femmes enceintes ou qui allaitent doivent demander conseil à un professionnel de la santé avant de prendre **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus**.

Une insomnie peut survenir lorsque ce médicament est pris au coucher.

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

VI. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** 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)

L'ajout de **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** 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. **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** ne doit pas être administré 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 **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** 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 hypoglycémifiants, du probénécide, des digitaliques, de la thyroxine, des corticostéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines.

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus accentuerait les effets des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

VII. EFFETS INDÉSIRABLES

Ibuprofène

Les effets indésirables suivants ont été constatés chez les patients traités par l'ibuprofène administré sur ordonnance :

Remarque : Les effets figurant ci-dessous dans la rubrique Lien causal inconnu sont des effets qui sont survenus dans des circonstances où il n'a pas été possible d'établir une relation de cause à effet avec l'ibuprofène. Toutefois, la possibilité qu'un lien causal existe entre l'ibuprofène et ces effets rarement observés ne peut être exclue.

Appareil gastro-intestinal

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec l'ibuprofène administré sur ordonnance concernent le tractus gastro-intestinal.

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

Système nerveux central

Incidence entre 3 et 9 % :	étourdissements
Incidence entre 1 et 3 % :	céphalées, nervosité
Incidence inférieure à 1 % :	dépression, insomnie

Lien causal inconnu : paresthésies, hallucinations, rêves anormaux

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

Peau

Incidence entre 3 et 9 % :	éruptions cutanées (y compris de type maculopapulaire)
Incidence entre 1 et 3 % :	prurit
Incidence inférieure à 1 % :	éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème polymorphe

Lien causal inconnu : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson

Organes des sens

Incidence entre 1 et 3 % :	tinnitus
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.

Lien causal inconnu : conjonctivite, diplopie, névrite optique

Métabolisme

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

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

Sang

Incidence inférieure à 1 % : leucopénie et diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite

Lien causal inconnu : anémie hémolytique, thrombopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie)

Appareil cardiovasculaire

Incidence inférieure à 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez des patients ayant une fonction cardiaque très affaiblie, hypertension

Lien causal inconnu : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations)

Réactions allergiques

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

Lieu causal inconnu : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux

Système endocrinien

Lien causal inconnu : gynécomastie, réaction hypoglycémique

Des retards des règles jusqu'à deux semaines et des saignements utérins anormaux se sont produits chez neuf patientes ayant pris de l'ibuprofène à raison de 400 mg, trois fois par jour, pendant trois jours avant les règles.

Reins

Lien causal inconnu : diminution 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.

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 cardiovasculaire¹⁵.

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 myocarde¹⁵.

VIII. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

IX. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

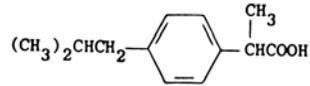
Substances pharmaceutiques

(1) **Ibuprofène**

Nom propre : Ibuprofène

Nom chimique : acide (2*RS*)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque

Formule développée :

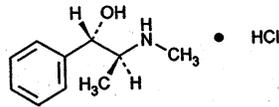


(2) **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Nom propre : Chlorhydrate de pseudoéphédrine (isomère dextrogyre du chlorhydrate d'éphédrine)

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

Formule développée :



Propriétés	Ibuprofène	Chlorhydrate de pseudoéphédrine
Poids moléculaire	206,28	201,70
Forme physique	Poudre ou cristaux de couleur blanche	Poudre ou cristaux de couleur blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool (1/1,5), le chloroforme (1/1), l'éther (1/2) et l'acétone (1/1,5). Également soluble dans les solutions aqueuses d'hydroxydes et de carbonates alcalins.	Soluble dans l'eau et l'alcool. Légèrement soluble dans le chloroforme.
pH	---	4,6 à 6,0 (solution 1/20)
Point de fusion	75 à 78 °C	182 à 186 °C

Composition

Ingrédients médicinaux

Ibuprofène (200 mg) et

Chlorhydrate de pseudoéphédrine (30 mg) par comprimé/caplet

Ingrédients non médicinaux

Stéarate de calcium

Cire de candelilla

Amidon prégélatinisé

Croscarmellose sodique

Hydroxypropylméthylcellulose

Méthylparaben

Cellulose microcristalline

Povidone

Propylèneglycol

Propylparaben

Laurylsulfate de sodium

Acide stéarique

Dioxyde de titane

Stabilité et entreposage

Le médicament doit être gardé à une température comprise entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière. Garder au sec.

X. FORMES POSOLOGIQUES

MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus se présente sous forme de caplets blancs portant l'inscription « SU » sur un côté et « WL 45 » sur l'autre. Chaque caplet destiné à l'administration orale renferme 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** est offert en boîtes contenant 20 ou 40 caplets dans des plaquettes alvéolées à pellicule d'aluminium.

XI. RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Les caplets **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** renferment de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. L'ibuprofène soulage la douleur et la fièvre et le chlorhydrate de pseudoéphédrine est un décongestionnant. Le médicament est recommandé pour le soulagement de la congestion nasale, des douleurs des sinus, des maux de tête, de la fièvre, des courbatures et des douleurs associés au rhume.

Posologie : Adultes et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les quatre heures, au besoin. Ne pas dépasser six caplets par période de 24 heures, sauf sur recommandation d'un médecin. Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

Mises en garde : Ne pas administrer ce médicament à un enfant de moins de 12 ans, sauf sur recommandation d'un médecin. Ne pas prendre **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** si vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou si vous êtes allergique aux médicaments contenant de l'AAS, aux salicylates ou aux anti-inflammatoires. Consulter votre médecin avant de prendre **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus** si vous souffrez d'ulcère gastro-duodéal, d'hypertension, de maladie du cœur ou du foie, de glaucome ou de difficultés à uriner dues à une hypertrophie de la prostate, de toute autre maladie grave, ou encore si vous prenez des médicaments contre la dépression, y compris des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre **MOTRIN[®] Rhume et Douleur des sinus**, à moins d'avis contraire du médecin. Consulter votre médecin si votre état de santé nécessite la prise continue du médicament pendant plus de 5 jours. La surconsommation comporte des risques. En cas de surdosage, communiquer immédiatement avec un médecin ou un centre antipoison.

Si les symptômes suivants surviennent pendant le traitement par **MOTRIN®**
Rhume et Douleur des sinus, arrêter immédiatement de prendre le médicament et appeler un médecin : douleurs abdominales, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements, ballonnements, diarrhée ou constipation, bourdonnements ou tintements d'oreilles, étourdissements ou modification de la vision, rétention de liquide, démangeaisons, éruptions cutanées ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexplicé.

Précaution : Garder hors de la portée des enfants. Chaque emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à un enfant.

En cas de surdosage soupçonné : Communiquer immédiatement avec un centre antipoison ou un médecin. Si vous n'obtenez pas de l'aide rapidement, provoquer le vomissement immédiatement (dans les 30 minutes) avec du sirop d'ipéca. **IL NE FAUT JAMAIS PROVOQUER LE VOMISSEMENT CHEZ UNE PERSONNE INCONSCIENTE NI CHEZ UN ENFANT DE MOINS DE 1 AN SANS SUPERVISION MÉDICALE.** Le surdosage peut notamment se manifester par des nausées, des brûlures d'estomac, des étourdissements, des maux de tête ou de la nervosité, des mouvements oculaires rapides ou une absence de réaction à une douleur modérée, une détresse respiratoire (la respiration peut être rapide et profonde ou superficielle), une rougeur au visage ou une coloration bleuâtre de la peau ou des muqueuses, des battements du cœur rapides et faibles ou des palpitations.

XII. SURDOSAGE

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.

XIII. PHARMACOLOGIE

Données chez l'animal

À la suite de l'administration de doses orales uniques de 20 à 150 mg/kg de médicament marqué au ¹⁴C 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 de 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.

Données chez l'humain

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 mesuré 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 ⁵¹Cr 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)^{16,17,18}.

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, hématomèse, 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'animal

Appareil 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^{12,19}.

Les réponses vasopressives et l'augmentation de la fréquence cardiaque provoquées par la pseudoéphédrine chez le chien anesthésié sont réduites par l'administration de réserpine¹⁹.

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 vasodilatation²⁰.

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 moindres²¹.

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.

Pharmacologie chez l'humain

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs α - et β -adrénergiques – bien que dans une moindre mesure sur ces derniers. Il est admis que les effets α -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 β -adrénergiques résultent d'une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase¹⁵.

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.

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs α -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'Eustache²².

La pseudoéphédrine produirait un relâchement des muscles lisses bronchiques en stimulant les récepteurs β_2 -adrénergiques; toutefois, on n'a pas réussi à systématiquement mettre en évidence une bronchodilatation notable à la suite de l'administration orale du médicament²³.

L'administration orale de doses habituelles de pseudoéphédrine à des sujets normotendus entraîne généralement un effet négligeable sur la pression sanguine²⁴. 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 survenir²⁵.

La pseudoéphédrine peut entraîner une légère stimulation du SNC, surtout chez les sujets présentant une sensibilité aux effets des sympathomimétiques¹⁵.

XIV. TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Toxicité aiguë chez l'animal

Voici les valeurs de la DL₅₀ 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 180 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 ¹⁴C. 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 DL₅₀ chez la souris est d'environ 90 mg/kg pour la voie intraveineuse.

Les valeurs approximatives de la DL₅₀ 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 DL₅₀S dérivées de ces études figurent dans le tableau ci-dessous. Elles ont permis de constater que les associations évaluées sont relativement peu toxiques.

Association	Rat	Souris
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/dg/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.