

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RHUME + SINUS FORMULE-NUIT

Comprimés d'ibuprofène 200 mg, de chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg
et de maléate de chlorphéniramine 2 mg

Analgésique/antipyrétique/décongestionnant nasal/antihistaminique

Vita Health Products Inc.
150 Beghin Avenue
Winnipeg, (Manitoba) Canada, R2J 3W2
Numéro de contrôle : 149333

Date de révision :
le 28 octobre 2011

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION AU PERSONNEL DE LA SANTÉ.....	3
DONNÉES RÉCAPITULATIVES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS.....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	26
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	34
INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES DE MANUTENTION.....	34
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES.....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	47
MICROBIOLOGIE.....	50
TOXICOLOGIE.....	50
RÉFÉRENCES.....	53
PARTIE III : INFORMATION AU CONSOMMATEUR.....	65

RHUME + SINUS FORMULE-NUIT

Comprimés d'ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine et maléate de chlorphéniramine

PARTIE I : INFORMATION AU PERSONNEL DE LA SANTÉ

DONNÉES RÉCAPITULATIVES SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme pharmaceutique/puissance	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
oral	Comprimé: ibuprofène 200 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg et maléate de chlorphéniramine 2 mg	Aucun. <i>Pour une liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et emballage.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Rhume + Sinus formule-nuit (ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine et maléate de chlorphéniramine) est une préparation sans ordonnance d'analgésique, d'antipyrétique, de décongestionnant nasal et d'antihistaminique.

Les comprimés **Rhume + Sinus formule-nuit** sont indiqués pour :

- le soulagement temporaire des symptômes du rhume incluant : la congestion nasale, le mal de gorge, les maux de tête, la fièvre, les douleurs légères et courbatures, rhinorrhée, l'éternuement, les picotements aux yeux, le larmolement excessif et les douleurs sinusales.

Gériatrie (> 65 ans) :

Certaines études cliniques et l'expérience clinique suggèrent que l'usage de ce médicament par la population gériatrique est associé à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. Sur ce sujet, une brève discussion peut être consultée dans la section appropriée (consultez la section *Avertissements et précautions*). L'utilisation de Rhume + Sinus formule-nuit chez ces personnes n'est donc pas recommandée.

Pédiatrie (< 12 ans) :

Les caplets Rhume + Sinus formule-nuit ne sont pas indiqués pour les enfants <12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou de maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.
- Hypersensibilité connue ou présumée à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à aucun

ingrédient dans la formulation et le contenu du contenant. Pour une liste complète, consultez la section *Formes pharmaceutiques, composition et emballage* de la monographie. Il faut tenir en compte le potentiel pour la réaction croisée entre différents AINS.

- Les caplets Rhume + Sinus formule-nuit ne doivent pas être administrés à des patients souffrant de polypose nasale complète ou partielle ou chez ceux pour qui l'œdème de Quincke, l'asthme, l'anaphylaxie, la réactivité bronchospastique, l'urticaire, la rhinite ou autres manifestations allergiques sont précipités par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles ont été recensées chez ces personnes. En plus, les personnes qui souffrent des problèmes de santé énumérés ci-dessus se montrent susceptibles à éprouver une grave réaction, même si elles ont utilisé des AINS par le passé sans éprouver d'effets indésirables.
- Déficience hépatique importante ou maladie hépatique évolutive.
- Fonction rénale souffrant d'une déficience ou détérioration grave (clairance de créatinine < 30 ml/min) Les personnes qui souffrent de déficiences rénales à de moindres degrés risquent d'éprouver une détérioration de leurs fonctions rénales si on leur prescrit les AINS et on doit donc les surveiller.
- L'usage de l'ibuprofène n'est pas recommandé si on prend d'autres AINS étant donné l'absence de données démontrant des avantages coopératifs et les risques potentiels d'effets secondaires additionnels.
- Les enfants (c.-à-d. les personnes âgées de 18 ans ou moins) souffrant de maladie rénale et les enfants qui ont subi des pertes importante de liquides organiques dues aux vomissements, à la diarrhée ou à l'absence d'apport hydrique ne devraient pas prendre de l'ibuprofène.
- Le Rhume + Sinus formule-nuit ne devrait pas être utilisé par les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, qui prennent ou qui ont pris des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours, qui ont reçu un diagnostic d'hypertension sévère ou qui sont atteints d'une coronaropathie sévère^[59] (consultez la section *Interactions avec d'autres médicaments*).
- Hypersensibilité à chlorphéniramine.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne devraient pas prendre de l'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiquée chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, en particulier lorsque de l'ibuprofène a été déjà administré.
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.

- Chez les patients souffrant de maladie thyroïdienne.
- Chez les patients atteints de la maladie de Raynaud.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde sérieuses et précautions

- Les patients qui souffrent de diabète, du glaucome, ou qui éprouvent des difficultés à uriner dues à une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin ^[60].
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions qui les prédisposent à la rétention hydrique (consultez les sections : *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Équilibre cardiovasculaire, de liquides organiques et d'électrolytes* et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant un risque d'irritation du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux avec antécédents d'ulcères gastroduodénaux, de diverticulose, ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal* et la section *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants de type coumarine*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant un risque élevé de toxicité rénale, comme ceux présentant une détérioration de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque, de trouble hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).
- Si des symptômes urinaires (douleur à la vessie, dysurie, fréquence urinaire), une hématurie et une cystite se produisent, la prise du médicament doit être cessée immédiatement (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).

Généralités

Comme tout autre anti-inflammatoire, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'une infection.

Si des signes de nervosité, d'étourdissements ou d'insomnie se produisent, il faut cesser immédiatement l'utilisation de Rhume + Sinus formule-nuit et consulter un médecin. Rhume + Sinus formule-nuit ne devrait pas être utilisé pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou 5 jours pour des symptômes ou des douleurs causés par le rhume.

Rhume + Sinus formule-nuit peut causer la somnolence. La consommation d'alcool peut augmenter cet effet. Il faut éviter la consommation d'alcool pendant l'utilisation de ce produit. Ce médicament ne doit pas être pris avec les sédatifs ou les tranquillisants sans consulter un médecin.

Carcinogénèse et mutagénèse

Sans objet.

Cardiovasculaire

On doit utiliser avec prudence Rhume + Sinus formule-nuit chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, de fonction cardiaque marginale, de palpitations, d'hypertension ou d'autres conditions prédisposantes à la rétention d'eau. La rétention hydrique et l'œdème ont été observés chez les patients traités avec l'ibuprofène. Il faut noter que comme pour bien d'autres anti-inflammatoires non-steroidiens, il existe la possibilité de précipiter l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est altérée.

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

Rhume + Sinus formule-nuit devrait être utilisé avec prudence chez les patients hypertendus en raison de l'effet vasopressif de la pseudoéphédrine. Il a été démontré que la pseudoéphédrine augmente la pression artérielle chez les adultes normotensifs et chez les patients hypertendus.

Le traitement à la pseudoéphédrine peut augmenter le rythme cardiaque et causer de l'arythmie. Des extrasystoles ventriculaires (ESV) asymptomatiques prématurées ont été rapportées avec l'utilisation d'Actifed^{MD} (combinaison de pseudoéphédrine avec un antihistaminique, la triprolidine), deux comprimés toutes les 4 heures jour et nuit, pendant plusieurs jours pour traiter la congestion nasale^[62]. Les ESV ont disparu en l'espace de quelques jours après l'arrêt du médicament.

Dépendance/tolérance

La pseudoéphédrine a le potentiel de causer une dépendance aux médicaments et des effets de sevrage. On rapporte qu'une femme avec antécédents de dépression a éprouvé des effets stimulants après ingestion quotidienne de 50 à 300 ml d'Actifed^{MD} (pseudoéphédrine et triprolidine) (la dose recommandée est de 30 ml par jour)^[71]. Une femme de 37 ans a admis avoir pris 100 à 150 comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine quotidiennement^[72]. Elle a augmenté graduellement la dose quotidienne au cours des 5 années précédentes pour combattre la fatigue chronique, l'apathie et la dépression. Une tentative antérieure de cesser l'emploi du médicament a entraîné des hallucinations, une grande fatigue et une dépression. Une diminution ralentie de 200 à 300 mg/jour a occasionné le retour des symptômes de dépression; par la suite, la dose a été réduite plus lentement, de 90 mg/jour. Le patient a reçu plus tard un diagnostic de troubles mixtes de la personnalité et de dépression réactionnelle.

Otorhinolaryngologie

Consultez la section *Contre-indications*.

Endocrine et métabolisme

Les patients souffrant d'une maladie thyroïdienne ou de diabète ne devraient pas prendre ce médicament. Consultez la section *Contre-indications*.

Équilibre électrolytique des humeurs et la rétention d'eau

La rétention d'eau et l'œdème ont été observés chez les patients traités avec l'ibuprofène. Donc il faut noter que comme pour bien d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens, il existe la possibilité de précipiter l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est altérée. Les caplets Rhume + Sinus formule-nuit doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions favorisant la rétention hydrique.

Avec le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, il existe un risque d'hyperkaliémie, en particulier en présence de patients souffrant de troubles médicaux comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale; de personnes âgées; ou de patients recevant des traitements concomitants avec bloqueurs adrénolytiques-B, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou autres substances diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés périodiquement pendant les traitements de longue durée, surtout chez les patients qui sont à risque.

Gastro-intestinal

Consultez la section *Contre-indications*. Une grave toxicité gastro-intestinale, comme l'ulcère gastroduodéal, la perforation et l'hémorragie digestive, parfois grave et à l'occasion mortelle, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités avec des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs au tractus GI supérieur, comme la dyspepsie, sont courants et se développent d'habitude très tôt dans le traitement. Le médecin doit bien surveiller les patients traités aux anti-inflammatoires non stéroïdiens pour les ulcères ou l'hémorragie, même si aucun symptôme du tractus GI n'a été observé auparavant.

Chez les patients observés lors des études cliniques sur de telles substances, les ulcères symptomatiques au tractus GI supérieur, l'hémorragie massive ou la perforation semblent se produire chez approximativement 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se manifeste encore après une année et il est même possible qu'il s'augmente. L'incidence de ces complications s'augmente en même temps que la quantité de la dose.

Les caplets Rhume + Sinus formule-nuit devraient être administrés sous supervision médicale étroite chez les patients susceptibles aux irritations du tractus gastro-intestinal, en particulier chez ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas le médecin doit considérer les bénéfices du traitement par rapport aux risques possibles.

Le médecin doit informer le patient à propos des signes et/ou des symptômes d'une grave toxicité gastro-intestinale et lui indiquer de communiquer immédiatement avec un médecin s'il éprouve une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes suggérant un ulcère gastro-intestinal ou une hémorragie. Étant donné la probabilité de graves ulcères ou hémorragies sans symptômes précurseurs, le médecin doit suivre le patient traité de façon chronique, en contrôlant périodiquement son hémoglobine, en restant vigilant face à l'apparition de signes ou de

symptômes d'ulcération et d'hémorragie et doit informer les patients de l'importance de cette suite de traitement.

Si un ulcère est soupçonné ou confirmé, ou si une hémorragie gastro-intestinale survient, la prise de caplets Rhume + Sinus formule-nuit doit être immédiatement arrêtée, un traitement approprié doit être entrepris et le patient doit être suivi étroitement.

Aucune étude, à ce jour, n'a identifié de groupe de patients qui ne risque pas de développer des ulcères ou des hémorragies. Des risques accrus ont été associés à la présence d'antécédents d'événements GI graves et à d'autres facteurs comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le genre féminin, et l'usage concomitant de stéroïdes oraux et d'anticoagulants. Les études jusqu'ici démontrent que tous les AINS peuvent produire des événements indésirables au tractus GI. Même si les données actuelles ne reconnaissent pas clairement de différences entre les risques associés aux différents AINS, elles pourraient éventuellement le faire.

Il n'existe pas de preuve définitive que l'administration concomitante d'histamine antagoniste des récepteurs H2 et/ou d'antiacides prévient l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettra la poursuite du traitement à Rhume + Sinus formule-nuit lorsque ou si ces effets indésirables se présentent.

Des colites ischémiques ont été signalées par rapport à l'ingestion de pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes en période de périménopause ont ingéré différentes quantités de pseudoéphédrine (60 mg ou plus quotidiennement) pour le traitement de troubles des voies respiratoires supérieures ^[61]. Toutes les patientes avaient ingéré de la pseudoéphédrine dans les semaines précédant l'apparition des symptômes et elles se sont toutes présentées en se plaignant de douleurs abdominales aiguës associées à la présence de sang frais dans les selles. Dans chaque cas, une coloscopie a révélé une colite segmentaire caractérisée par une muqueuse du côlon hyperhémique œdémateuse, le plus souvent dans la région de l'angle gauche du côlon, mais desfois se prolongeant plus haut pour affecter le côlon transverse. Plusieurs occurrences d'hémorragie franche de la muqueuse ont été observées. Des échantillons de biopsie de la muqueuse ont révélé des changements inflammatoires aigus cohérents avec une colite ischémique. Dans chaque cas, le patient a pu se rétablir sans autres incidents ou récurrences après l'interruption de la prise de pseudoéphédrine.

Génito-urinaire

Certains AINS sont connus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), hématurie ou cystite. L'apparition de ces symptômes peut se produire à tout moment après le début du traitement aux AINS. Certains cas se sont aggravés si le traitement s'est poursuivi. Si des symptômes urinaires se présentent, le traitement à Rhume + Sinus formule-nuit doit être cessé immédiatement afin de parvenir à la guérison. Cette mesure doit être entreprise avant tout traitement ou enquête des voies urinaires.

Hématologique

Les AINS inhibiteurs de biosynthèse de la prostaglandine interagissent avec la fonction plaquettaire à différents degrés; par conséquent, les patients qui peuvent être atteints défavorablement par une telle action, comme les anticoagulants, ou souffrant d'hémophilie ou

d'une dysfonction plaquettaire, devraient être observés attentivement lorsqu'on leur administre de l'ibuprofène.

La dyscrasie sanguine (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplastique et l'agranulocytose) associée à la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais peuvent survenir avec de graves conséquences.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme c'est le cas pour d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations à la limite de l'un ou de plusieurs tests hépatiques (AST, ALT, phosphatase alcaline) peuvent se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, rester essentiellement inchangées ou demeurer transitoires dans le cadre d'un traitement continu. Tout patient qui subit un traitement avec ce médicament et qui présente des symptômes ou signes suggérant un trouble hépatique, ou chez qui un test hépatique anormal est intervenu, doit être évalué afin de déceler des indices de développement de réactions hépatiques plus graves. Des réactions hépatiques graves, qui incluent notamment l'ictère et des cas d'hépatite fatale et de nécrose hépatique, ont été signalées suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats anormaux des tests hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques cohérents avec une maladie hépatique se développent, ou si des manifestations systémiques se produisent (par ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), la prise de ce médicament doit être interrompue.

Durant un traitement de longue durée, les fonctions hépatiques doivent être contrôlées de façon périodique. Si'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence de fonctions hépatiques altérées, ce doit l'être sous étroite supervision.

La fréquence de l'atteinte hépatique chez 625 307 de personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991, a été examinée ^[96]. On a prescrit de l'ibuprofène chez 311 716 de ces patients. L'incidence d'atteinte hépatique chez les personnes qui ont fait usage d'ibuprofène était de 1,6/100 000; c'était la plus faible incidence parmi les 8 AINS à l'étude et l'incidence était significativement plus basse que celle chez les usagers de kétoprofène, piroxicam, fenbufène ou sulindac. Pour le groupe d'usagers des AINS, les seuls facteurs qui avaient des effets indépendants sur l'occurrence de l'atteinte hépatique aiguë furent l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'une polyarthrite rhumatoïde. Selon les données, l'usage à court terme de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique ne devrait pas causer de problème concernant le développement des maladies hépatiques.

Immunitaire

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

Occasionnellement, avec certains AINS, les symptômes de la méningite aseptique (cou raide,

maux de tête graves, nausées et vomissements, fièvre ou facultés troubles) ont été observés. Les patients souffrant de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, connectivite mixte, etc.) semblent y être prédisposés. Par conséquent, chez de tels patients, le médecin doit rester vigilant face au développement de cette complication.

Neurologique

Certains patients qui font usage de l'ibuprofène peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou de la dépression. Les patients qui éprouvent ces effets secondaires doivent être prudents lorsqu'ils effectuent des activités qui exigent de la vigilance.

Les psychoses se sont produites après les surdoses de pseudoéphédrine chez les individus avec les troubles psychiatriques sous-jacents.

Des concentrations élevées de plasma de phénylalanine chez les personnes souffrant de phénylcétonurie peuvent exacerber les effets de la pseudoéphédrine sur le SNC.

Ophtalmologique

Une vision brouillée ou diminuée a été signalée suite à la prise d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes se manifestent, la prise de ce médicament doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être réalisé; un examen ophtalmologique doit être prévu à intervalles réguliers pour tout patient à qui ce médicament est administré pendant une période prolongée.

Le chlorphéniramine a un effet anticholinergique mydriatique qui peut causer une augmentation de pression intra-oculaire et même provoquer une attaque de glaucome à angle fermé chez les patients qui y sont déjà prédisposés^[70]. La pression intra-oculaire peut s'augmenter un peu chez les patients qui souffrent du glaucome à angle ouvert. Les patients atteints de glaucome devraient être surveillés de près.

Considérations péri-opératoires

Consultez la section *Contre-indications*. De façon générale, la prise d'AINS doit être interrompue avant toute chirurgie afin de diminuer le risque d'hémorragie post-opératoire^[184].

Psychiatrique

Consultez la section *Avertissements et précautions, Neurologique*.

Rénal

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant une longue période chez certains animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, la néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et autres syndromes néphrotiques occasionnels a été signalée.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients avec conditions prérenales menant à la réduction du débit ou du volume sanguin rénal, où les prostaglandines rénales jouent

un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner une réduction de la formation de la prostaglandine selon la dose et peut précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients chez qui le risque d'éprouver cette réaction est le plus grand sont ceux qui souffrent d'une déficience des fonctions rénales, d'insuffisance cardiaque, de trouble hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption du traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivie d'un retour à la condition de santé préalable.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; par conséquent, le médicament doit être utilisé avec beaucoup de vigilance chez les patients souffrant d'une fonction rénale affaiblie. Dans ces cas-là, l'administration de doses plus faibles de caplets Rhume + Sinus formule-nuit doit être envisagée et les patients surveillés de près.

Durant un traitement de longue durée, les fonctions hépatiques doivent être contrôlées de façon périodique.

La pseudoéphédrine et son métabolite actif sont principalement excrétés par les reins ^[26]. Conséquemment, le dosage devrait être ajusté pour les patients souffrant d'une fonction rénale affaiblie. Des mouvements spasmodiques myocloniques et un comportement bizarre ont été signalés chez un patient sous hémodialyse avec insuffisance rénale au stade ultime après ingestion de 60 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour pendant 12 jours pour traiter la congestion nasale ^[65].

Respiratoire

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

Sensibilité/résistance

Les patients sensibles à l'un des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient également être sensibles aux autres AINS. Les patients qui souffrent d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'autres manifestations précipitées par AAS ou autres agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens ne doivent pas prendre Rhume + sinus formule-nuit (consultez la section *Contre-indications*).

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet.

Peau

La pseudoéphédrine peut provoquer des éruptions cutanées non pigmentantes de type fixe, généralement indurées, érythémateuses, pruritiques, douloureuses et oedémateuses. La réaction a tendance à survenir 24 heures après l'administration de pseudoéphédrine et à se résorber de 2 à 3 jours après l'interruption.

Populations particulières

Femmes enceintes : Rhume + Sinus formule-nuit est contre-indiqué durant la grossesse.

Femmes allaitant : Rhume + Sinus formule-nuit est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Pédiatrie : Rhume + Sinus formule-nuit est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans qui sont frêles ou affaiblis sont les plus susceptibles à souffrir d'une variété d'effets indésirables suite à l'ingestion des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et aux saignements. La plupart des rapports d'incidents gastro-intestinaux fatals surviennent dans cette population. Les patients plus âgés courent également le risque de souffrir d'ulcération et de saignement de la partie inférieure de l'œsophage. Il existe également une susceptibilité accrue aux effets des amines sympathomimétiques observée chez les personnes âgées.

Les patients âgés sont particulièrement susceptibles aux effets secondaires anticholinergiques de chlorphéniramine, par exemple sécheresse de la bouche et rétention urinaire (chez les mâles).

Pour de tels patients, il faudra songer à donner une dose initiale plus faible que celle qui est généralement recommandée, avec ajustement individuel selon le besoin et sous supervision étroite.

Rhume + Sinus formule-nuit est contre-indiqué chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance et tests de laboratoire

Rhume + Sinus formule-nuit contient la chlorphéniramine, un antihistaminique qui interfère avec les tests allergiques de peau. Les antihistaminiques peuvent inhiber la réponse histaminique cutanée, et ainsi peuvent produire les résultats faux négatifs. On doit interrompre la prise des médicaments qui contiennent les antihistaminiques au moins 72 heures avant les sessions de tests pour allergies ^[70].

Pour d'autres *Mises en garde et Précautions* liées à l'usage de Rhume + Sinus formule-nuit et à la surveillance et tests de laboratoire, consultez la section des *Équilibre électrolytique humeurs, tractus gastro-intestinal, hématologiques, hépatiques, rénales et sous-populations : Personnes âgées*.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament lors d'études cliniques

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, il est bien possible que le taux d'effets indésirables observé lors de ces essais n'est pas un reflet précis de celui qui est observé dans la pratique et ne doit pas être comparé à celui d'études cliniques sur d'autres médicaments différents. L'information qu'offrent les études cliniques à propos des effets indésirables est utile à l'identification de ces événements en liaison avec le médicament et à leur taux approximatif d'apparition.

Effets indésirables lors d'études cliniques des comprimés d'ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine

Une étude de 7 jours pour examiner l'efficacité et l'innocuité des comprimés d'ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine a été lancée sur 1070 sujets souffrant de la rhinite allergique saisonnière ainsi que deux études de biodisponibilité à dose unique sur 41 sujets en bonne santé. Les effets indésirables se manifestaient rarement dans les deux essais de biodisponibilité ; il n'y avait pas plus de deux sujets qui ont éprouvé un tel effet après un seul traitement. En plus, aucun effet n'était sévère, et aucun des sujets ne s'est retiré des essais à cause des effets indésirables.

Le mode de procédure de l'étude de 7 jours est décrit en Partie II, *Essais cliniques*. Les sujets ont suivis un des régimes suivants trois fois par jour pour 7 jours : (1) placebo, (2) deux caplets, chacun contenant 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, et 2 mg de chlorphéniramine, (3) un caplet contenant 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, et 2 mg de chlorphéniramine, ou (4) un comprimé contenant 30 mg de pseudoéphédrine et 2 mg de chlorphéniramine.

Des 299 sujets dans l'étude de 7 jours, 27,9% ont rapporté à moins un effet indésirable : 20,0% dans le groupe placebo, 42,4% dans le groupe prenant deux caplets d'ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine (2 x I/P/C), 24,0% dans le groupe prenant un caplet d'ibuprofène/ pseudoéphédrine/chlorphéniramine (1 x I/P/C) et 25,3% dans le groupe prenant un comprimé de pseudoéphédrine/chlorphéniramine (1 x P/C). Le pourcentage des sujets qui ont rapporté d'effets indésirables était notamment plus élevé dans le groupe 2 x I/P/C que dans tous les autres groupes, tandis que les pourcentages pour ces trois autres groupes étaient semblables. (Tableau 1)

Pour les trois groupes au traitement actif, les pourcentages des sujets souffrant des effets indésirables classifiés sous la catégorie du système nerveux étaient notamment plus élevés que ceux pour le groupe placebo. En comparaison avec les deux autres groupes au traitement actif, le pourcentage identifiant les effets indésirables dans la catégorie du système nerveux était plus élevé dans le groupe 2 x I/P/C. Un autre facteur contribuant au pourcentage total plus élevé des sujets avec des effets indésirables dans le groupe 2 x I/P/C était un plus grand pourcentage avec effets indésirables sous la catégorie Corps en entier (Tableau 1). Par contre, pour le système du corps Peau et appendices, les effets indésirables se manifestaient moins fréquemment dans les trois groupes au traitement actif que dans le groupe placebo.

Pour les effets indésirables classifiés au système digestif, le taux était le plus bas dans le groupe 1 x I/P/C et semblable parmi les trois autres groupes (Tableau 1). Ce résultat montre que l'addition d'ibuprofène à la combinaison P/C n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables au système digestif.

Tableau 1. Effets indésirables dans une étude de 7 jours chez les sujets souffrant de la rhinite allergique saisonnière : Comparaisons par rapport aux systèmes du corps (Étude AD-99-02)

Système/appareil de l'organisme	Nombre (%) des sujets avec effets indésirables				valeur-p ⁺
	Placebo (N=265)	2 x I/P/C (N=269)	1 x I/P/C (N=263)	1 x P/C (N=273)	
Tout effet indésirable	53(20,0)	114(42,4)	63(24,0)	69(25,3)	<0,001*
Le corps en entier	15(5,7)	24(8,9)	11(4,2)	10(3,7)	0,045*
Cardiovasculaire	1(0,4)	4(1,5)	1(0,4)	5(1,8)	0,280
Digestif	17(6,4)	27(10,0)	12(4,6)	23(8,4)	0,081
Métabolique & nutritionnel	0(0,0)	0(0,0)	1(0,4)	0(0,0)	0,246
Musculosquelettique	1(0,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0,493
Nerveux	11(4,2)	76(28,3)	42(16,0)	37(13,6)	<0,001*
Respiratoire	9(3,4)	13(4,8)	6(2,3)	8(2,9)	0,440
Peau & appendices	10(3,8)	5(1,9)	2(0,8)	0(0,0)	0,002*
Affectant les sens	1(0,4)	4(1,5)	4(1,5)	2(0,7)	0,478
Génito-urinaire	2(0,8)	4(1,5)	0(0,0)	3(1,1)	0,263

+L'essai exact de Fisher

*Significative sur le plan statistique comme $p \leq 0,05$.

Quatre sur neuf des effets indésirables les plus fréquents étaient liés au système nerveux (Tableau 2). L'effet indésirable le plus fréquent était la somnolence. La fréquence de la somnolence et de la sécheresse de bouche chez les sujets des trois groupes de traitement actif était significative par rapport aux sujets du groupe placebo. Le groupe 2 x I/P/C avait une fréquence de somnolence significativement plus élevée que celle des deux autres groupes de traitement actif, qui avaient des résultats comparables pour la fréquence de la somnolence. Ces résultats indiquent que la fréquence de la somnolence était influencée par le doublage dans la dose de chlorphéniramine entre le groupe 1 x I/P/C et le groupe 2 x I/P/C et non pas par l'addition d'ibuprofène à la combinaison P/C.

Le deuxième effet indésirable le plus fréquent était la sécheresse de bouche (Tableau 2). La fréquence de sécheresse de bouche était plus élevée de manière significative dans les groupes de traitement actif par rapport au groupe placebo. Le groupe 2 x I/P/C avait une fréquence grandement plus élevée pour les étourdissements (5,9%) que celle des trois autres groupes (2,3 %, 1,9%, et 1,5%), avec une incidence d'insomnie beaucoup plus fréquente (3,3%) que celle du groupe placebo (0,4%). La fréquence de l'asthénie était plus grande dans le groupe 2 x I/P/C (4,1%) que dans les groupes placebo et 1 x P/C (0%). Les autres différences dans la fréquence des effets indiqués pour les groupes de l'étude n'étaient pas significatives sur le plan statistique.

Tableau 2 Les effets indésirables les plus fréquents d'une étude clinique de 7 jours chez les sujets souffrant de la rhinite allergique saisonnière (Étude AD-99-02)

Effets indésirables Système de l'organisme	Nombre (%) de sujets avec un effet indésirable spécifié				valeur-p ⁺
	Placebo N=265	2 x I/P/C (N=269)	1 x I/P/C (N=263)	1 x P/C (N=273)	
Système nerveux					
Somnolence	5 (1,9)	44 (16,4)	24 (9,1)	23 (8,4)	<0,001*
Sécheresse de bouche	2 (0,8)	15 (5,6)	9 (3,4)	10 (3,7)	0,011*
Étourdissements	6 (2,3)	16 (5,9)	5 (1,9)	4 (1,5)	0,015*
Insomnie	1 (0,4)	9 (3,3)	4 (1,5)	4 (1,5)	0,062
Corps en entier					
Maux de tête	3 (1,1)	8 (3,0)	2 (0,8)	2 (0,7)	0,138
Asthénie	0 (0,0)	11 (4,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	<0,001*
Système digestif					
Dyspepsie	9 (3,4)	14 (5,2)	5 (1,9)	6 (2,2)	0,138
Nausée	5 (1,9)	6 (2,2)	2 (0,8)	8 (2,9)	0,320
Système respiratoire					
Pharyngite	6 (2,3)	9 (3,3)	2 (0,8)	3 (1,1)	0,123

+Essai exact de Fisher

*Significative sur le plan statistique à $p < 0,05$.

Nota : Le plus fréquent = rapporté par au moins 2 % des sujets dans aucun groupe de traitement, I/P/C = 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, 2 mg de chlorphéniramine, P/C = 30 mg de pseudoéphédrine, 2 mg de chlorphéniramine.

Études d'innocuité sur l'ibuprofène

Les résultats d'une étude contrôlée à double insu sur des sujets en santé (N = 1 246) représentatifs d'une population utilisant des analgésiques en vente libre indique que l'ibuprofène à un dosage de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs est bien toléré^[88]. La fréquence des effets indésirables était similaire dans le groupe qui prenait le placebo et dans celui qui prenait l'ibuprofène (16 % avec le placebo par rapport à 19 % avec l'ibuprofène). Les effets indésirables les plus fréquents au niveau gastro-intestinal (ceux signalés par ≥ 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans la proportion d'interruption du traitement à cause d'effets indésirables gastro-intestinaux. Dix-sept sujets (1,4 %) présentaient des tests sanguins occultes positifs : la fréquence était comparable pour les deux traitements.

Dans deux analyses multi-études^[89,90], une méta-analyse^[91] et une analyse documentaire^[92], l'ibuprofène n'a démontré qu'une faible incidence de réaction gastro-intestinale au médicament, comparable à celle de l'acétaminophène et du placebo. Lors d'études épidémiologiques, l'ibuprofène a exhibé avec consistance le risque relatif le plus bas de graves complications gastro-intestinales en comparaison aux autres AINS et à l'acide acétylsalicylique^[93,94,95]. Aucun symptôme ou syndrome n'a émergé dans les études qui n'était pas prévu par la pharmacologie du

médicament ou par l'usage extensif de l'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique chez les adultes.

Garcia-Rodriguez a produit un rapport sur la fréquence de l'atteinte hépatique aiguë chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991, parmi lesquelles 311 716 ont reçu de l'ibuprofène sous prescription^[96]. L'incidence d'atteinte hépatique aiguë parmi les utilisateurs d'ibuprofène est de 1,6/100 000. C'est la plus faible incidence parmi les 8 AINS à l'étude et l'incidence était significativement plus basse que celle chez les usagers du kétoprofène, piroxicam, fenbufène ou sulindac. Pour le groupe d'usagers des AINS, les seuls facteurs qui avaient des effets indépendants sur l'occurrence de l'atteinte hépatique aiguë étaient l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'une polyarthrite rhumatoïde.

Événements indésirables avec doses d'ibuprofène de $\geq 1\ 200$ mg/jour :

Gastro-intestinal

Lors d'études cliniques sur les AINS, des ulcères symptomatiques au tractus GI supérieur, une hémorragie massive ou une perforation se sont produites chez approximativement 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit après un an. L'incidence de ces complications GI augmente en même temps que la dose.

Incidence 3 à 9 % : nausée, douleurs épigastriques, aigreurs d'estomac. Incidence 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus GI (ballonnements ou flatulence). Incidence < 1 % : ulcère duodénal ou gastrique avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, mélaena, hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale (SGOT, phosphatase alcaline et bilirubine dans le sérum).

Allergique

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

Système nerveux central

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

La méningite aseptique et la méningo-encéphalite, dans un cas avec accompagnement d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez les patients qui prennent de façon intermittente de l'ibuprofène et n'ont aucune maladie des tissus conjonctifs.

Dermatologique

Incidence 3 à 9 % : éruption cutanée (incluant le type maculopapulaire). Incidence 1 à 3 % : prurit. Incidence < 1 % : éruptions vésicobulleuses, urticaire, érythème polyforme. Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson

Cardiovasculaire

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

Affectant les sens

Incidence 1 à 3 % : acouphènes. Incidence < 1 % : amblyopie (vision embrouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs). Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologique

Incidence < 1 % : leucopénie, diminution des taux d'hémoglobine et hématoците. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (eg. purpura, épistaxis, hématurie, ménorrhagie).

Hépatique

Une augmentation des enzymes du foie peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients traités à l'ibuprofène.

Rénal

La néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et autres syndromes néphrotiques occasionnels ont été signalés. La nécrose papillaire rénale a été signalée. Relation de cause à effet inconnue : libération ralentie de la créatinine, polyurie, azotémie.

Endocrine

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Retard menstruel pouvant atteindre 2 semaines et saignement utérin dysfonctionnel sont survenus chez neuf patients prenant de l'ibuprofène, à une dose de 400 mg trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolique

Incidence 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention d'eau.

Études d'innocuité sur la chlorphéniramine

Aux dosages thérapeutiques, l'effet secondaire le plus fréquent des antagonistes des récepteurs-H1 de la première génération comme la chlorphéniramine est la sédation. Autres effets indésirables au SNC incluent les étourdissements, l'acouphène, la lassitude, le manque de coordination, la fatigue, la vue brouillée, la diplopie, l'euphorie, la nervosité, l'insomnie et les tremblements. L'ingestion concomitante de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC produit un effet cumulatif qui altère les compétences motrices^[31].

Dans une étude randomisée à double insu, on a demandé aux patients souffrant de rhinite allergique d'enregistrer leurs symptômes de somnolence, d'étourdissements, de nervosité, de nausée et de maux de tête^[58]. Des 29 sujets traités avec la chlorphéniramine (4 mg quatre fois par jour) 86% ont indiqué la somnolence, versus 61 % des 33 sujets dans le groupe placebo. Les étourdissements ont été indiqués chez 38% du groupe chlorphéniramine, versus chez 15% du groupe placebo. La nervosité a été indiquée chez 45% du groupe chlorphéniramine et chez 24%

du groupe placebo. Il n'y avait aucun changement dans la fréquence de la nausée et des maux de tête au cours du traitement, en comparaison avec la fréquence de ces mêmes effets indésirables pendant une période de rodage. Deux sujets dans le groupe chlorphéniramine ont indiqué une altération de la perception gustative et il n'y avait personne dans le groupe placebo.

Dix-sept des 42 sujets (40%) souffrant de la rhinite allergique saisonnière ont indiqué la somnolence pendant 2 semaines de traitement avec 4 mg de chlorphéniramine trois à quatre fois par jour dans une étude randomisée^[59]. La somnolence était notamment moins fréquente chez les patients traités avec la cétirizine (12%) ou la terfénadine (7%). D'autres effets indésirables rapportés fréquemment dans les trois groupes étaient les maux de tête, l'asthénie, et la sécheresse de bouche.

Les études sur l'effet sédatif de chlorphéniramine chez les sujets en santé sont sommarisées dans la section *Traitement du surdosage, Exemples de surdosage de chlorphéniramine*.

Les antihistaminiques causent souvent les effets secondaires liés au tractus digestif, y compris la perte d'appétit, la nausée, les vomissements, l'épistralgie, et la constipation ou la diarrhée. On peut réduire l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux par prendre le médicament avec les repas^[31].

La chlorphéniramine peut produire des effets anticholinergiques y compris la sécheresse de bouche et de voies respiratoires, la rétention ou la fréquence urinaire, et la dysurie^[31]. Dans trois essais croisés, les sujets souffrant d'asthme ont toléré la chlorphéniramine sans réaction clinique indésirable par rapport à la fonction pulmonaire^[118]. Les évaluations incluaient un essai à dose unique chez 10 sujets non-dépendants aux stéroïdes qui souffraient d'asthme léger et de rhinites allergiques et deux études (un chez 18 sjuets souffrant d'asthme léger, non-dépendant aux stéroïdes et l'autre chez 10 sujets souffrant d'asthme dépendant aux stéroïdes) dans lesquelles on a administré la chlorphéniramine deux fois par jour pour une semaine.

Réactions indésirables aux médicaments après mise sur le marché

Données d'innocuité sur la pseudoéphédrine à partir des rapports de cas

Hyperthermie

Un homme de 21 ans qui prenait de la pseudoéphédrine dans le but de perdre du poids est mort subitement après avoir reçu un vaccin inactivé par la chaleur et le phénol contre la fièvre typhoïde et un vaccin contre l'encéphalite japonais^[97]. 75 minutes après l'inoculation, il s'est effondré en complétant une course de 4 km et a été découvert sans pouls et apnéique. Il était en état d'asystolie, avec une température rectale de 42,2 °C. Tous les efforts de réanimation et de refroidissement se sont avérés infructueux. Il n'y avait aucune évidence d'urticaire, d'angioedème, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou d'hémorragie pétéchiale. Les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine pourraient avoir diminué la capacité de refroidissement de son organisme et avoir accru sa sensibilité aux effets négatifs liés à la chaleur. Les effets pyrogéniques combinés des vaccins, de l'exercice, d'une légère obésité et d'un système thermorégulateur affaibli pourraient avoir contribué à la mort du patient.

Effets cardiovasculaires indésirables

L'hypertension et la perte de conscience ont été signalées chez un homme de 17 ans, 30 minutes après l'ingestion d'un comprimé de pseudoéphédrine de 60 mg ^[98]. Lors de son admission, le patient présentait une tension artérielle de 170/110 mmHg, son pouls battait à 124 battements à la minute et il ne montrait aucune réponse aux stimuli douloureux. Environ 1 heure après l'ingestion de la pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. Sa tension artérielle était revenue à 124/80 mmHg; son pouls battait à 96 battements à la minute. La pseudoéphédrine aurait pu induire un état d'ischémie cérébrale relative causée par la vasoconstriction carotidienne.

L'hypotension posturale a été signalée chez un pilote d'avion de 28 ans après l'administration de 60 mg de pseudoéphédrine trois fois par jour pendant 2 jours. Un examen physique a révélé une tension artérielle de 115/74 mmHg en supination, qui est passée à 96/60 lors du relèvement; elle était associée à des vertiges d'une durée de 10 à 15 secondes. Les symptômes ont disparu après l'interruption de la prise de pseudoéphédrine et sont réapparus après une reprise du médicament ^[99].

Il a été signalé que la pseudoéphédrine avait causé un spasme de l'artère coronaire et un infarctus myocardique chez un homme de 28 ans ^[100]. Le patient souffrant d'une rhinite a pris 30 mg de pseudoéphédrine et a éprouvé une pression thoracique. Le lendemain soir, il a pris un autre 60 mg du médicament et a éprouvé une écrasante pression thoracique. Un électrocardiogramme a démontré une élévation du segment ST conforme à l'infarctus myocardique et en plus le taux d'enzymes cardiaques était surélevé. La douleur et les changements électrocardiographiques sont disparus après administration de nitroglycérine par voie sublinguale.

Effets dermatologiques indésirables

Brownstein a signalé deux cas d'éruptions cutanées de type fixe après usage d'Actifed^{MD}, une combinaison de pseudoéphédrine et l'antihistaminique, triprolidine ^[101]. L'éruption a subsisté quelques jours après l'interruption du médicament, mais elle est réapparue après la reprise de l'Actifed. L'un des deux patients a tenté trois fois de prendre de la pseudoéphédrine à des doses de 50 mg. Chaque fois, l'éruption cutanée est réapparue aux mêmes endroits. Une éruption causée par un médicament déterminé a été décrite chez une femme de 48 ans en deux occasions après administration de pseudoéphédrine ^[102]. Des plaques érythémateuses indurées sont apparues sur la paupière supérieure droite, les coudes, la région cubitale antérieure, les aisselles et la partie inférieure des jambes. Les lésions étaient légèrement pruriteuses. L'interruption de l'administration de pseudoéphédrine et une thérapie corticostéroïde ont effacé l'éruption en ces deux occasions. Deux cas similaires d'éruptions causées par un médicament déterminé à base de pseudoéphédrine ont également été signalés ^[103].

Dans de multiples épisodes séparés au cours de 19 ans, un homme a développé un prurit intense des doigts environ 12 heures après avoir ingéré un produit à base de pseudoéphédrine ^[104]. Ce prurit a été suivi de rougeurs intenses, d'enflure, de sensation de chaleur et de papules blanches sur les doigts. L'enflure a subsisté après 7 jours et a été suivie d'une desquamation qui a duré environ 2 semaines.

Après avoir ingéré un médicament contenant de la triprolidine plus 60 mg de pseudoéphédrine, un garçon de 10 ans a développé une plaque œdémateuse érythémateuse ^[105]. La lésion est disparue dans 2 semaines et est réapparue au même endroit après la reprise de 30 mg de pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine a été associée à la pseudo-scarlatine chez une femme de 32 ans ^[106]. La

réaction est réapparue lors d'une reprise de pseudoéphédrine.

Autres types d'effets indésirables

Une agitation grave, des cris et de la confusion se sont manifestés chez un bébé de 10 mois souffrant de phénylcétonurie après l'administration de 15 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures pour le traitement d'une otite aiguë. Les symptômes ont été notés une heure après la première dose et sont réapparus après chacune des deux doses subséquentes. Après l'interruption de l'administration de pseudoéphédrine, aucun autre épisode ne s'est produit. La concentration de phénylanine dans le plasma du patient, qui variait auparavant de 2 à 7 mg/dL, est passée à 12 mg/dL durant la maladie ^[107].

Une femme de 18 ans a développé des symptômes du syndrome de choc toxique récurrent après avoir ingéré des préparations contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine jusqu'à 60 mg de pseudoéphédrine en tout ^[108]. Aucun symptôme n'est réapparu pendant 1 an, période durant laquelle elle a évité tout médicament contenant de la pseudoéphédrine. Lorsqu'elle a utilisé par inadvertance un sirop pour la toux contenant de la pseudoéphédrine, les symptômes de choc toxique sont réapparus.

Données d'innocuité sur la chlorphéniramine à partir des rapports de cas

Effets neurologiques indésirables à part de la sédation

Un homme de 36 ans a développé la léthargie extrême, un mal de tête battant, les contractions ventriculaires prématurées, et une perte du sens tactile après un traitement pour la sinusite avec la chlorphéniramine (deux fois par jour pendant 10 jours), la phényléphrine et la tétracycline ^[109]. Les symptômes ont disparu peu après la cessation de tous les médicaments.

Un homme de 57 ans avait développé la dyskinésie progressive du côté gauche de visage 8 ans auparavant ^[110]. Au moment donné, il avait pris les antihistaminiques chaque jour pour traiter la rhinite allergique pendant 20 ans. La dyskinésie avait commencé comme un blépharospasme du côté gauche facial et avait fini par affecter tout le côté gauche du visage et de la bouche; il n'y avait aucune réponse au traitement par diphénylhydrantoïne, phénobarbitol, ou la chlordiazépoxyde. Le sujet a interrompu la prise du médicament antihistaminique et s'est récupéré dramatiquement au cours de six semaines.

Effets hématologiques indésirables

Les complications hématologiques y compris agranulocytose, thrombocytopenie et l'anémie hémolytique après la prise de chlorphéniramine, sont très rares.

On a signalé deux cas de l'agranulocytose pendant la prise de la chlorphéniramine. Une femme de 76 ans a développé l'agranulocytose suite à l'administration parentérale et orale de chlorphéniramine pour une piqure de guêpe ^[111]. Lors de l'interruption de l'antihistaminique et après un traitement de soutien, le nombre de globules blancs chez la patiente est repassé au normal. Une femme de 48 ans avec des antécédents d'ictus, d'hypertension, de diabète et d'insuffisance rénale chronique est morte d'agranulocytose 1 semaine après la prise de médicaments en vente libre contre le rhume qui contenaient la chlorphéniramine, l'acétaminophène, la pseudoéphédrine, la dextrométhorphan, la phénylpropanolamine et acide acétylsalicylique ^[112]. Il n'est pas clair ce qu'est le rôle de chlorphéniramine par rapport à ce cas à

cause de la combinaison de'autres médicaments en vente libre que le sujet a utilisé.

On a indiqué deux cas de thrombocytopénie lors du traitement avec la chlorphéniramine. Une femme de 32 ans a développé la thrombocytopénie et a été hospitalisée après avoir utilisé la chlorphéniramine pendant un mois ^[113]. À l'hôpital elle était traitée avec succès avec la prednisone. Un an plus tard elle a de nouveau développé la thrombocytopénie après l'ingestion de trois comprimés de chlorphéniramine par jour pendant trois jours. Sa numération des plaquettes est repassée à la normale après la cessation du médicament. Un homme de 53 ans a développé une thrombocytopénie sévère après la prise d'une combinaison de la chlorphéniramine, de l'acide acétylsalicylique et du chlorhydrate de phényléphrine pendant 3 à 4 jours pour traiter une infection de voie respiratoire supérieure ^[114]. La numération des plaquettes du sujet est repassée à la normale après un traitement avec la prednisone.

Un homme de 51 ans a développé une anémie aplastique après une utilisation prolongée de la chlorphéniramine (6 mg par jour pour trois à quatre jours par semaine pour plusieurs mois) pour traiter la rhinite allergique ^[115]. Le sujet s'est rétabli après un traitement avec les stéroïdes. On n'a pas pu établir un lien de cause à effet et le sujet n'y a pas été réintroduit.

Une femme de 47 ans a développé une anémie hémolytique progressive et a été hospitalisée pour 3 semaines après avoir pris 4 mg de chlorphéniramine par jour pendant 3 jours ^[116]. On a découvert des complexes immuns dans le sérum du sujet. On a réussi à traiter le sujet avec la prednisone et la transfusion sanguine.

Hypersensibilité aux antihistaminiques

Les réactions d'hypersensibilité aux antihistaminiques H₁ sont rares. Une femme de 57 ans a développé une urticaire généralisée 4 heures après avoir pris 4 mg de chlorphéniramine pour traiter les démangeaisons et les éruptions cutanées au cuir chevelu causées de toute apparence par les teintures pour les cheveux. On a réussi à traiter l'urticaire avec la méthylprednisolone. Dans deux différents épisodes, elle a développé les réactions cutanées aux autres antihistaminiques (cétirizine, triprolidine, loratadine, fexofénadine et méquitazine) ^[117].

INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS

Interactions graves avec les médicaments

- Avec l'acétaminophène, le risque d'effet indésirable rénal pourrait augmenter.
- Avec l'acide acétylsalicylique (AAS), d'autres AINS incluant de l'ibuprofène pourraient entraîner de possibles effets secondaires supplémentaires (consultez la section *Contre-indications*).
- Avec les anticoagulants, un accroissement des risques d'effets indésirables pourrait se déclencher pour le tractus GI (eg. ulcération et saignement).
- Avec les antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être pesés séparément.
- Missing text : With CNS depressants may increase CNS depressant effects.
- Avec la digoxine, la concentration de digoxine dans le sérum pourrait accroître ainsi que le risque de toxicité associée à la digoxine.
- Avec les diurétiques, pourrait réduire l'effet diurétique.

- Avec les agents hypoglycémiques (insuline et agents oraux), pourrait accroître le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium pourrait augmenter le taux de lithium dans le plasma, réduire l'élimination de lithium par les reins et accroître le risque de toxicité associée au lithium.
- Avec le méthotrexate, pourrait augmenter le risque de toxicité associée au méthotrexate.
- Avec les inhibiteurs de monoamine - oxydase, une crise d'hypertension et d'autres effets indésirables graves pourraient être entraînés (consultez la section *Contre-indications*).
- Avec la phénytoïne pourrait causer un délai dans le métabolisme de la phénytoïne et pourrait augmenter le risque de la toxicité associée à la phénytoïne

Vue d'ensemble

Les caplets Rhume + Sinus formule-nuit ne sont pas recommandés pour usage concomitant avec d'autres AINS, y compris l'AAS et d'autres produits contenant de l'ibuprofène. Les interactions médicamenteuses documentées ou possibles avec Rhume + Sinus formule-nuit comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, l'alcool et autres déprimeurs du SNC, la phénytoïne et autres médicaments protidiques.

Interactions médicament à médicament

La liste de médicaments dans cette section est basée soit sur les études et les rapports de cas soit sur le potentiel d'une interaction prévue par rapport à sa magnitude et sa gravité (c.-à-d. pour les médicaments qui sont identifiés comme contre-indiqués).

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'usage conjoint avec Rhume + Sinus formule-nuit n'est pas recommandé : il pourrait accroître le risque d'effet rénal indésirable.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

À cause de la possibilité d'effets secondaires supplémentaires, l'utilisation de Rhume + Sinus formule-nuit en conjonction avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée. Les études animales démontrent que l'acide acétylsalicylique administré en combinaison avec les AINS, incluant l'ibuprofène, entraîne une diminution marquée de l'activité anti-inflammatoire avec un niveau sanguin abaissé par rapport au médicament qui ne contient pas d'acide acétylsalicylique. Des études de biodisponibilité de dose simple sur des volontaires normaux n'ont démontré aucun effet de l'acide acétylsalicylique combiné à l'ibuprofène sur le niveau sanguin. Aucune étude clinique corrélative n'a été menée (consultez la section *Contre-indications*).

Alcool et autres déprimeurs du SNC

À cause de la possibilité d'effets déprimeurs supplémentaires, il est recommandé aux patients d'éviter les boissons alcooliques en même temps qu'ils prennent Rhume + Sinus formule-nuit. Il faut exercer la prudence si on prend Rhume + Sinus formule-nuit en même temps qu'on prend les sédatifs ou les tranquillisants.

Antiacides^[84]

Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y avait aucune interférence avec l'absorption d'ibuprofène lorsqu'il est administré en conjonction avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Anticoagulants^[81,82]

De nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant de AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables pour le tractus GI, par exemple ulcération et saignement. Comme les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et les AINS affectent la fonction plaquettaire, une thérapie conjointe d'ibuprofène avec la warfarine demande une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucune modification du dosage d'anticoagulant n'est nécessaire. De nombreuses études contrôlées à court terme ne sont pas arrivées à démontrer que l'ibuprofène ait affecté de façon importante le temps de prothrombine ou une série d'autres facteurs de coagulation lorsqu'il est administré à des individus prenant des anticoagulants de type coumarine. Néanmoins, le médecin doit être vigilant lors de l'administration de Rhume + Sinus formule-nuit à des patients prenant des anticoagulants.

Antihypertenseurs

Les prostaglandines représentent un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS pourrait avoir un effet sur le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent élever la tension artérielle chez les patients recevant un médicament antihypertenseur. Deux méta-analyses ^[177,178] ont observé cette relation avec les AINS en tant que classe et avec certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas affecté de façon significative la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conforme à cette absence d'effet, une étude effectuée par Davies et al. ^[179] a démontré que l'administration de 1 600 mg/jour d'ibuprofène pendant 14 jours n'avait pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bloquants β -adrénergiques. L'étude de Houston et al. ^[180] n'a démontré aucun effet suite à une thérapie de trois semaines à l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ne sait pas si cette absence d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et les angiotensines II sont à la fois importants médiateurs de l'autorégulation rénale ^[181]. Comme classe, la combinaison des AINS et des inhibiteurs des enzymes convertissantes de l'angiotensine pourrait en théorie présenter le potentiel de diminuer la fonction rénale. Une étude a découvert une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 sur 17 patients traités à l'hydrochlorothiazide et au fosinopril et ayant reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois ^[182]. Par contre, l'étude de Minuz ^[183] n'a découvert aucune influence sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ou sur la rénine dans le plasma et l'aldostérone après deux jours de traitement d'ibuprofène à 1 200 mg/jour.

Il est clair que le rapport entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est pas très bien défini. Les avantages de la médication concomitante devraient être analysés et comparés aux risques potentiels avant qu'elle ne soit prescrite. Si l'ibuprofène est recommandé pour un usage à **long terme**, alors un contrôle périodique de la tension artérielle pourrait être utile. Le contrôle de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène est recommandé comme **analgésique** à

court terme.

Médicaments contre la toux et le rhume/les allergies

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

Digoxine^[80]

On a démontré que l'ibuprofène augmente la concentration de digoxine au sérum. Un contrôle accru et des ajustements de dosage de digitaliques pourraient être nécessaires durant et après la thérapie à l'ibuprofène administrée conjointement.

Diurétiques

Des études cliniques, de même que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire le facteur natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale de la prostaglandine. Durant une thérapie concomitante à l'ibuprofène, le patient doit être surveillé de près pour déceler tout signe d'insuffisance rénale aussi bien que pour s'assurer de l'efficacité diurétique.

Antagonistes H2

Lors d'études sur des sujets humains, la prise concomitante de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a présenté aucun effet substantif sur les concentrations de sérum d'ibuprofène ^[185,186]. Il n'y a aucune réaction connue quand on utilise la maléate de chlorphéniramine en conjonction avec les antagonistes H2 ^[187].

Agents hypoglycémiques

L'ibuprofène pourrait augmenter les effets hypoglycémiques des agents antidiabétiques oraux et de l'insuline.

Lithium^[78]

L'ibuprofène a produit une augmentation du taux de lithium dans le plasma et une réduction de la libération rénale de lithium dans une étude sur onze volontaires en santé. La moyenne de la concentration minimum de lithium s'est augmenté de 15 % et la libération rénale de lithium s'est diminuée de 19 % durant cette période d'administration concomitante de médicaments. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale de la prostaglandine par l'ibuprofène. Par conséquent, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés conjointement, les sujets doivent être observés avec soin pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate^[79]

On a signalé que l'ibuprofène, tout aussi bien que d'autres AINS, inhibe concurrentiellement l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de reins de lapins. C'est une indication possible que l'ibuprofène pourrait augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut être vigilant lorsque l'ibuprofène est administré conjointement avec le méthotrexate.

Inhibiteurs de monoamine – oxydase

Rhume + Sinus formule-nuit ne devrait pas être pris en même temps que des MAO ni dans les 14 jours suivant l'arrêt de médicament IMAO. Les inhibiteurs MAO sont prescrits dans le traitement

de la dépression, des problèmes psychiatriques ou émotionnels ou de la maladie de Parkinson. La crise hypertensive et d'autres effets indésirables graves ont été signalés chez les patients prenant de la pseudoéphédrine et d'autres médicaments sympathomimétiques – tel que l'éphédrine – en combinaison avec un inhibiteur MAO ou peu après l'interruption de ce médicament [73,74,75] (consultez la section *Contre-indications*.)

Phénytoïne

L'emploi concomitant de chlorphéniramine peut retarder le métabolisme hépatique de phénytoïne, avec le potentiel pour une condition de toxicité liée à la phénytoïne. On a signalé deux cas de toxicité liée à la phénytoïne chez les patients qui ont pris la chlorphéniramine en conjonction.

Une femme de 28 ans qui prenait 250 mg de phénytoïne par jour pour traiter l'épilepsie a commencé une thérapie de chlorphéniramine (12 à 16 mg par jour) pour un rhume des foins. Après deux jours, elle a développé les mouvements involontaires de la mâchoire inférieure et le visage. Elle n'avait pas d'ataxie ou de nystagmus. Après deux semaines de traitement concomitant avec la chlorphéniramine, la concentration sérique de phénytoïne était 30 mg /mL, un taux qui est au-dessus de la plus haute limite de la zone thérapeutique (25 microgrammes/mL). Un mois après l'interruption de chlorphéniramine, ses mouvements anormaux se sont arrêtés et la concentration sérique de phénytoïne était 16 microgrammes/mL [76].

Une jeune femme avec les antécédents d'épilepsie et le traitement antérieur avec phénytoïne a commencé une thérapie de 4 mg de chlorphéniramine par jour pour traiter une éruption cutanée. Une semaine après le début du traitement avec chlorphéniramine elle a recommencé sa thérapie avec phénytoïne (100 mg trois fois par jour). Au cours de la semaine suivante, elle a rapidement développé la somnolence, l'ataxie, la diplopie, l'acouphène et les épisodes de maux de tête occipitaux accompagnés par les vomissements. Au moment de son entrée à l'hôpital, elle était somnolente et ne pouvait pas se tenir debout comme elle souffrait de nystagmus horizontal bilatéral et de l'ataxie cérébelleuse. Au début le taux de concentrations plasmatiques de phénytoïne était dans la zone toxique mais il est repassé à la zone thérapeutique après l'interruption de chlorphéniramine. Au même moment, ses signes et symptômes neurologiques se sont résolus [77].

Autres médicaments

Faites preuve de prudence lorsque Rhume + Sinus formule-nuit est utilisé en même temps que d'autres médicaments qui ont aussi une affinité pour les sites de fixation de protéines. Bien que l'ibuprofène se fixe pleinement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments qui se fixent aux protéines sont rares. Faites preuve de prudence lorsque Rhume + Sinus formule-nuit est pris en même temps que de la probénécide, la thyroxine, la cyclosporine, des antibiotiques (p. ex., la lévofloxacine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicaments-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicaments-herbes médicinales

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

Interactions médicaments-laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicaments-style de vie

Évitez de consommer de l'alcool pendant la prise de Rhume + Sinus formule-nuit, car l'alcool peut augmenter le risque de saignements gastriques prononcés. Évitez de fumer pendant la prise de Rhume + Sinus formule-nuit ou autres AINS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas prendre pendant plus de 3 jours pour de la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour des douleurs ou d'autres symptômes du rhume.

Les personnes âgées de plus de 65 ans ne devraient pas utiliser Rhume + Sinus formule-nuit.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans : Prenez 1 ou 2 caplets toutes les quatre à six heures au besoin. Ne dépassez pas six caplets en 24 heures, à moins qu'un médecin n'ait indiqué une autre posologie.

Dose manquée

Prenez la dose manquée dès qu'on s'en souvient. S'il est presque l'heure de la dose suivante, attendez et prenez seulement cette dose et non celle qu'on a manquée. Il ne faut jamais prendre deux doses à la fois.

Administration

Consultez la section *Dose recommandée et ajustement de la posologie*

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

Les comprimés Rhume + Sinus formule-nuit contiennent l'ibuprofène, le chlorhydrate de pseudoéphédrine et le maléate de chlorphéniramine. La toxicité de la surdose dépend de la quantité de produit ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réactions individuelles peuvent varier, rendant nécessaire une évaluation séparée de chaque cas. Les symptômes les plus fréquemment signalés se rapportant aux trois médicaments combinés dans une situation de surdose sont les suivants : douleur abdominale, nausées, vomissements, léthargie et somnolence, maux de tête, acouphène, dépression ou stimulation du SNC (surtout chez les enfants), crises, anxiété, excitabilité, irritation, délire, convulsions, dilatation des pupilles, rougeur du visage, sécheresse de bouche, tachycardie, bradycardie, hypertension ou hypotension, fibrillation auriculaire, discours anormal, hallucinations visuelles et tactiles, ataxie et surréflexivité. Acidose métabolique, perturbation de l'équilibre électrolytique, coma, insuffisance rénale aiguë et apnée (principalement chez les très jeunes enfants) pourraient se produire en de rares cas.

Traitement du surdose

En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par induction de vomissement (chez les patients alertes seulement) ou lavage gastrique. À cause de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène par le tube gastrique, le vomissement est plus efficace s'il est initié dans les 30 minutes de l'ingestion. Du charbon actif administré oralement pourrait aider à réduire l'absorption de médicament lorsqu'il est donné moins de 2 heures après l'ingestion. Certaines évidences prouvent que l'administration répétée de charbon actif pourrait lier le médicament diffusé depuis la circulation ^[176]. L'induction de la diurèse pourrait être utile. Le traitement d'une surdose aiguë est principalement un soutien. L'état cardiaque doit être contrôlé et les électrolytes du sérum mesurés. En cas de signe de toxicité cardiaque, on peut administrer du propranolol par voie intraveineuse. Une infusion lente de solution diluée de chlorure de potassium doit être initiée en cas de chute du taux de potassium dans le sérum. En dépit de l'hypokaliémie, le patient n'est pas susceptible de manquer de potassium; par conséquent, il faut éviter toute surcharge. La surveillance du potassium dans le sérum est recommandée pendant plusieurs heures après l'administration de sel. Pour le délire ou les convulsions, une administration de diazépam par voie intraveineuse est indiquée.

On pourrait traiter l'hypotension avec les vasopresseurs, mais il ne faut pas s'en servir d'épinéphrine comme il pourrait baisser encore plus la pression artérielle ^[70]. Les stimulants (agents analeptiques) sont à éviter car ils pourraient causer des crises ^[136].

Pour le traitement d'une surdose présumée, contactez le Centre antipoison de votre région.
--

Exemples de surdose d'ibuprofène

Un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, notamment d'une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë presque fatale après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène ^[120]. Il a dû subir la dialyse pour une période de plusieurs mois après laquelle sa fonction rénale s'est améliorée.

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

Avec remplacement des électrolytes et autres mesures intensives, un enfant de 21 mois a retrouvé la santé 5 jours après ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène ^[121]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité au charbon activé; il a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë et a récupéré en 72 heures ^[122]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène ^[123]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et diverses mesures de soutien et s'est récupéré en 24 heures.

Exemples de surdose de chlorhydrate de pseudoéphédrine

Une crise d'hypertension (tension artérielle de 200/160 mmHg) a été signalée chez un homme de 23 ans après ingestion de 840 mg de pseudoéphédrine (en comprimés Trinalin^{MD}; contenant également de l'azatadine). Le patient présentait un mal de tête sévère, des étourdissements, une diaphorèse et des douleurs épigastriques. Son hypertension a été traitée efficacement par une

administration intraveineuse de labétalol ^[124].

Dans une étude visant à déterminer la toxicité de la pseudoéphédrine chez les enfants de 2 à 6 ans on a exposé 101 enfants à des doses variant de 30 à 180 mg ; 22 % avaient des réactions associées à la somnolence, tandis que 7 % des enfants se sont présentés avec une hyperactivité légère ^[125]. Les symptômes étaient légers et les enfants, qui ont été traités avec des fluides, sont restés en observation. Des 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, on a associé 15 % à la somnolence, tandis que 13 % des enfants se sont présentés avec une hyperactivité légère.

Un bébé de 8 semaines a souffert d'hypertension après administration de 7,5 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour par voie orale et de phényléphrine ¼ % par voie intranasale quatre fois par jour pendant 7 jours. La tension artérielle du nourrisson s'est normalisée après interruption des décongestionnants et est demeurée normale au suivi ^[126]

Un garçon de 2 ans a subi une surdose après administration d'une préparation pour le rhume et la toux en vente libre contenant 7,5 mg de dextrométhorphanne et 15 mg de pseudoéphédrine par 5 ml ^[127]. Après avoir ingéré trois doses de 1,5 cuillerée à café à intervalles de 6 heures, ses symptômes se sont manifestés sous forme d'hyperexcitabilité, d'hyperirritabilité, d'agitation, de babillage incohérent et de difficultés à garder son équilibre. Les symptômes remarqués lors de l'examen étaient l'hyperactivité, l'ataxie, les pupilles dilatées et la tachycardie (180 battements à la minute). Son état est repassé au normal après une période de 4 heures.

Une fille de 3 ans a eu des hallucinations visuelles après administration d'un décongestionnant en vente libre contenant de la pseudoéphédrine ^[128]. Par erreur on avait administré à l'enfant 20 mg/kg de pseudoéphédrine en deux doses sur les 12 heures précédentes. Un enfant de 5 ans a souffert d'hallucinations graves 5 heures après avoir ingurgité 60 ml d'un sirop contenant la pseudoéphédrine et triprolidine (Actifed^{MD}) ^[129].

Une surdose de pseudoéphédrine peut précipiter la psychose chez les individus souffrant de troubles psychiatriques sous-jacents.

Un homme de 27 ans aux antécédents de troubles affectifs bipolaires a éprouvé un épisode de psychose paranoïde aiguë après abus chronique du sirop Actifed^{MD} (pseudoéphédrine et triprolidine) ^[130]. Le patient avait abusé de l'Actifed^{MD} pendant plusieurs années, prenant d'une à deux bouteilles par weekend. Environ 4 jours avant l'apparition des hallucinations visuelles et auditives et de la paranoïa, il était passé à deux bouteilles par jour. Ses hallucinations sont disparues dès la journée suivant l'interruption de l'Actifed^{MD}.

Un trouble psychotique bipolaire mixte a été précipité par une dose signifiante de pseudoéphédrine chez une fille de 13 ans avec prédisposition familiale aux troubles psychotiques ^[131]. La patiente a ingurgité 8 comprimés de 60 mg de pseudoéphédrine dans un après-midi. Elle a été hospitalisée pour traitement psychiatrique et a reçu son congé après 2 semaines. Elle a présenté un autre épisode psychotique 7 mois plus tard, sans exposition à la pseudoéphédrine.

Une fille de 19 mois ayant ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine a présenté une crise clonique tonique généralisée ^[132].

Exemples de surdosage de produits mixtes ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine

Sur sept des huit cas signalés de surdosage d'une combinaison ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients se sont rétablis sans hospitalisation. Une femme de 17 ans a ingéré huit comprimés d'une combinaison ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine accompagnés de 24 à 30 comprimés de Tylenol extra-fort. Elle a été traitée avec Mucomyst et du charbon et a obtenu son congé de l'hôpital après un séjour de 2 jours ^[137].

Chez les enfants, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée selon le poids corporel peut s'avérer utile pour prévoir la possibilité de provoquer une toxicité bien que chaque cas doit être évalué. Il est peu probable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg soit la cause d'une toxicité. Les enfants qui ingèrent de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités à l'aide de vomissements provoqués et garder sous observation pendant au moins quatre heures. Les enfants qui ingèrent de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène devraient avoir un lavage gastrique immédiatement et restés sous observation pendant au moins quatre heures. Les enfants qui ingèrent plus de 400 mg/kg nécessitent une consultation médicale immédiate, une observation étroite et une thérapie de soutien. Les vomissements provoqués ne sont pas recommandés dans les cas de surdosage supérieur à 400 mg/kg en raison des risques de convulsion et du risque potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

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

Exemples de surdose de chlorphéniramine

Le surdosage adulte cause en général la dépression SNC avec somnolence ou coma suivis par l'excitation et les crises. La toxicité sévère chez les enfants et les adultes peut avoir comme résultat un coma profond, l'insuffisance cardio-respiratoire ou la mort. L'apparition des symptômes peut se faire dans les 30 minutes à 2 heures après l'ingestion ; la mort peut en résulter plusieurs jours après l'apparition des symptômes toxiques ^[31].

La dose orale de chlorphéniramine qui serait de toute probabilité létale est environ 5 à 50 mg/kg ^[133]. L'analyse post mortem du sang d'un jeune homme qui est apparemment mort d'œdème pulmonaire a révélé les concentrations suivantes de médicaments : chlorphéniramine, 1,1 mg/L ; éthanol, 0,12% ; diazepam, 0,2mg/L ; desmethyldiazepam, 0,2 mg/L ^[39].

Les données des centres antipoisons pour la période de 1988 à 1992 ont signalé que l'exposition accidentelle aux préparations pédiatriques contre la toux et le rhume qui contenaient la chlorphéniramine, en comparaison avec les préparations qui ne la contenaient pas, n'a pas augmenté le risque d'une réaction indésirable chez les enfants de moins de 6 ans ^[134]. On a évalué un total de 10 289 cas d'expositions accidentelles.

Des 3,8 millions d'expositions impliquant les enfants de moins de 6 ans qui ont été rapportées aux centres antipoison des É.-U. entre 1985 à 1989, 38 milles étaient liées aux antihistaminiques et de ce groupe, 20 enfants ont subi les effets significatifs (menaçant la vie ou de l'incapacité résiduelle) et quatre enfants sont morts ^[135].

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Ibuprofène

Tout comme les autres médicaments anti-inflammatoires (AINS), l'ibuprofène est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire ^[1]. Le principal mécanisme d'action d'ibuprofène et des autres AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines ^[2,3]. Les prostaglandines contribuent à la fièvre, aux douleurs et à l'inflammation en sensibilisant les tissus aux médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la sérotonine et les kinines. L'étape réalisée dans la biosynthèse des prostaglandines est catalysée par la synthase de l'endoperoxyde, également connue sous le nom de cyclo-oxygénase ^[4]. Les AINS diminuent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une récente étude a confirmé que 400 mg d'ibuprofène offraient un soulagement beaucoup plus rapide tel que mesuré par le premier soulagement perceptible, le soulagement perceptible, le soulagement complet et une efficacité analgésique globale supérieure comparée à 1 000 mg d'acétaminophène pour le soulagement d'un mal de tête épisodique de type provoqué par la tension ^[175].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha- et à un moindre degré sur les récepteurs bêta-adrénergiques ^[6]. On croit que les effets alpha-adrénergiques résultent de l'inhibition de la production d'adénosine-3',5'-monophosphate (AMP) par l'inhibition de l'enzyme adénylcyclase, tandis que les effets bêta-adrénergiques résultent de la stimulation de l'activité adénylcyclase. Tout comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit aussi indirectement en libérant de la norépinéphrine de ses sites de stockage ^[16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques de la muqueuse des voies respiratoires, produisant une vasoconstriction qui résulte en une rétraction des membranes muqueuses nasales enflées, une réduction de l'hyperémie des tissus, de l'œdème et de la congestion nasale et, en conséquence, en une augmentation de l'ouverture des voies inhalatoires ^[16]. Le drainage des sécrétions des sinus augmente et l'ouverture des osties d'Eustache obstruées peut se produire ^[16].

Le maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine fait partie de la classe alkylamine des antihistaminiques et représente un inhibiteur réversible et compétitif de l'interaction de l'histamine avec les récepteurs H1 ^[31]. Les antagonistes des récepteurs H1 sont efficaces à bloquer les actions de l'histamine, qui incluent la perméabilité capillaire augmentée, l'oedème, et la papule. L'érythème et les démangeaisons, manifestations de l'action de l'histamine sur les terminaisons nerveuses, sont supprimés par les antagonistes des récepteurs H1. En plus, Les antagonistes H1 empêchent les effets vasoconstricteurs d'histamine. Les antagonistes H1 empêchent la plupart des réponses des muscles lisses à l'histamine mais elles n'ont presque pas d'effet sur la bronchoconstriction allergique chez les humains, qui résulte surtout de l'action des autres médiateurs que l'histamine, comme les leucotriènes et le facteur d'activation des plaquettes. La chlorphéniramine est un

antihistaminique de première reproduction et comme tel, a des effets sur le système nerveux central (SNC), y compris la vigilance diminuée, le temps de réaction ralenti, et la somnolence. Il y a une rangée de susceptibilité à ces effets chez les patients, et certains d'entre eux peuvent avoir l'expérience de stimulation au lieu de sédation. Les antihistaminiques alkylamines sont moins susceptibles à causer la dépression du SNC et la sédation qu'une autre classe d'antihistaminiques, les éthanolamines, y compris la diphénhydramine ^[31,32].

En plus des récepteurs H1, la chlorphéniramine a l'affinité pour les sous-types m1-m5 des récepteurs muscarinique-cholinergique ^[33]. L'activité anti-cholinergique du médicament peut être liée à sa capacité de réduire les sécrétions nasales ^[34].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une conversion énantiomérique extensive (53 % à 65 %) vers l'ibuprofène S(+) chez l'humain ^[5]. L'ibuprofène S(+) est l'énantiomère actif pharmacologiquement.

L'ibuprofène est rapidement absorbé suite à une administration par voie orale. Les concentrations de sérum atteignent leur intensité maximale dans 1 à 2 heures chez les adultes ^[4] et chez les enfants ^[6,7,8]. La nourriture diminue ce taux, mais pas l'étendue de l'absorption d'ibuprofène ^[4].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Après administration orale, la pseudoéphédrine est facilement et entièrement absorbée du tractus gastro-intestinal, sans évidence de métabolisme de premier passage ^[16,17]. Le taux d'absorption de la pseudoéphédrine, tel que mesuré par son taux d'excrétion urinaire, est augmenté de façon significative par l'administration concomitante de gel d'hydroxyde d'aluminium, est diminué par le kaolin, et reste in affecté par le bicarbonate de sodium ^[18]. Après l'administration par voie orale de sirops contenant 60 mg ou 120 mg de pseudoéphédrine, des taux plasmatiques maximums de 180 ng/mL à 422 ng/mL, respectivement, ont été obtenus après 1 à 2 heures ^[189, 190, 191, 192].

Le taux d'absorption de pseudoéphédrine, tel que mesuré selon son taux d'excrétion urinaire, est augmenté de manière importante lorsque combiné à l'administration de gel d'hydroxyde d'aluminium, est diminué par le kaolin et n'est pas affecté par le bicarbonate de sodium ^[194]. Il semble que les aliments aient retardé l'absorption de la pseudoéphédrine des sirops et des capsules à libération contrôlée mais n'aient eu aucun effet sur l'absorption d'une suspension ^[190,192].

Le maléate de chlorphéniramine

On peut déceler la chlorphéniramine dans le plasma dans les 30 minutes après l'administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques de chlorphéniramine sont au niveau le plus élevé environ 2 heures après l'administration et tombe graduellement au cours des prochaines 46 heures ^[35,36]. On a rapporté la biodisponibilité par voie orale comme 25 à 50% ^[37]. La chlorphéniramine est un mélange racémique de chlorphéniramine R(-) et de chlorphéniramine S(+). À la suite d'une dose par voie orale, les concentrations dans le sérum de chlorphéniramine S-

(+) sont approximativement deux fois celles de chlorphéniramine R(-), à cause d'une clairance plus lente de chlorphéniramine S-(+) [38].

Distribution :

Ibuprofène

Après administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène était de 0,1–0,2 l/kg chez les adultes [9]. À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène se lie de façon extensive au plasma humain complet et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée [9].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Le volume de distribution de la pseudoéphédrine a varié de 2,64 l/kg à 3,51 l/kg dans les études de dose simple et multiple [19,20]. Les données de concentration-temps de la pseudoéphédrine après administration orale sont bien décrites à l'aide d'un modèle à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre [19,20]. La clairance approximative de la pseudoéphédrine dans le plasma est de 0,44 l/h/kg [19].

Le maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine est largement distribuée, avec des volumes signalés entre 2 et 8 l/kg [37]. On a décelé la chlorphéniramine chez un patient qui est mort d'un surdosage dans le cerveau, les poumons, les reins et la foie [39]. La chlorphéniramine est liée par environ 70% aux protéines plasmatiques [37].

Métabolisme :

Ibuprofène

La demi-vie ($t_{1/2}$) de l'ibuprofène dans le plasma, autant chez les adultes que chez les enfants, est de 1,5 à 2,0 heures [6,10]. Il n'y a pas d'accumulation importante d'ibuprofène dans le plasma ou ses métabolites suite à des doses répétées [4]. Deux métabolites majeurs, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phenyl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été identifiés dans le plasma et dans l'urine [11,12]. Les médicaments et métabolites parents sont principalement excrétés dans l'urine. La bile et les fèces sont des voies d'élimination relativement mineures. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène se retrouve dans l'urine dans les 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites, tous deux conjugués et non conjugués [9].

Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme enzyme le plus important dans le métabolisme oxydant de l'ibuprofène R(-) et S-(+) [13]. L'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez les rats [12].

Il n'y a pas d'évidence de changements dans le métabolisme ou d'élimination de l'ibuprofène avec l'âge. Une évaluation pharmacocinétique d'ibuprofène chez des sujets de 65 à 78 ans comparés à des sujets jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a démontré aucune différence significative dans les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène pour les deux groupes d'âge [14]. En plus, il n'y avait aucune différence importante sur le plan statistique entre les deux groupes d'âge pour le modèle d'excrétion urinaire du médicament et de ses métabolites majeurs.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

Comme la pseudoéphédrine est une base faible, avec un pKa de 9,2, sa demi-vie dépend du pH urinaire. La demi-vie du sérum augmente à mesure que le pH urinaire augmente, variant de 1,9 heures à pH 5,6 à 21 heures à pH 7,8^[26,27]. À un pH urinaire supérieur à 7,0, la pseudoéphédrine est extensivement réabsorbée dans les tubules rénaux et, par conséquent, son taux d'excrétion varie selon le débit urinaire. Un débit plus élevé diminue la concentration intratubulaire du médicament et le temps de réabsorption, entraînant une élimination rénale accrue. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est négligeable et le débit urinaire n'a aucune influence sur l'élimination du médicament.

Lors d'une étude chez les enfants dans laquelle le pH urinaire était de 6,5, la pseudoéphédrine avait une demi-vie plus courte (3,1 heures) et une clairance plus rapide (9,2 à 10,3 mL/min/kg) que les études de types similaires chez les adultes dans lesquelles le pH urinaire n'était pas contrôlé ou signalé^[193]. Cinquante-six pour cent de la dose de pseudoéphédrine ont été retrouvés dans l'urine dans les 12 heures et 10 % supplémentaire a été retrouvé au cours d'une période de 12 à 24 heures.

La demi-vie de l'élimination terminale plus courte de la pseudoéphédrine chez les enfants peut indiquer une plus grande sécrétion tubulaire rénale ou réabsorption chez les enfants que les adultes. Le taux de clairance plus rapide et le plus petit volume de distribution chez les enfants que chez les adultes sont probablement dus à une masse maigre relativement inférieure chez les enfants^[193]. Dans la gamme des doses de 30 à 60 mg, la cinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants n'était pas liée à la dose^[195].

Le maléate de chlorphéniramine

Bien que les données humaines et animales ne soient pas concluantes, il semble bien que la chlorphéniramine et ses métabolites peuvent traverser le placenta et apparaissent dans le lait maternel^[37].

La demi-vie d'élimination de chlorphéniramine est environ 20 heures chez les adultes^[36]. Dans une étude de huit femmes âgées en bonne santé (âge moyen de 68 ans), la moyenne de la demi-vie d'élimination de sérum était 23 heures^[40]. Chez les enfants la clairance de chlorphéniramine est plus élevée et la demi-vie d'élimination est plus courte^[37,41].

Le métabolisme extensif de premier passage de chlorphéniramine est signalé et peut être saturable^[37]. Les métabolites déméthylés (dérivés de didéméthylés et monodéméthylés) ont été identifiés, ainsi que les métabolites polaires : un alcool et un acide^[35].

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/ml^[15]. Le rapport du lait: plasma était de 1:126, et le calcul de l'exposition à l'ibuprofène d'un nourrisson à l'allaitement a révélé qu'il était d'environ 0,0008 % de la dose maternelle^[15]. Des études animales indiquent que l'ibuprofène est transporté dans le placenta.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est excrétée largement inchangée dans l'urine, avec 43 % à 96 % de récupération sur 24 heures^[18,21,22,23,24,25]. La récupération de norpseudoéphédrine de l'urine commence à moins de 1 % pour atteindre 7,0 %^[21,23,24,26].

Il est présumé que la pseudoéphédrine traverse le placenta et pénètre dans le liquide céphalorachidien^[28]. Environ 0,4 % à 0,7 % d'une dose orale est excrétée dans le lait maternel sur 24 heures^[29]. Des taux de pseudoéphédrine de deux à trois fois plus élevés dans le lait que dans le plasma ont été signalés^[29]. Des effets indésirables (irritabilité, pleurs excessifs, sommeil dérangé) ont été signalés chez un nourrisson allaité dont la mère avait ingéré un décongestionnant oral à long terme (120 mg. de sulfate de disoéphédrine et 6 mg de desbromphéniramine) deux fois par jour^[30]. Le comportement normal a réapparu dans les 12 heures après l'interruption de la pseudoéphédrine et la substitution d'une formule artificielle pour les deux prochaines alimentations.

Le maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. L'excrétion fécale représente moins de 1% de la dose administrée^[35]. Le pourcentage de médicament inchangé décélé dans l'urine va de 0,3% jusqu'à 34%, selon le pH de l'urine, le débit urinaire et si on a administré de doses simples ou multiples^[37,42].

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés Rhume + Sinus formule-nuit devraient être rangés dans des contenants fermés hermétiquement et conserver à température ambiante (15 à 30 °C).

Autres : Garder à la sécurité hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES DE MANUTENTION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Les comprimés qui sont orange, en forme de comprimé-capsule, biconvexes et pelliculés dont l'un des côtés est dégaufré à « 276 » et l'autre est lisse contient 200 mg d'ibuprofène, 30 mg d'hydrochlorate de pseudoéphédrine et 2 mg de maléate de chlorphéniramine.

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon de maïs, amidon pregélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, silice colloïdale, Aquarius BP 13025

(contient : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, AD & C jaune #6, AD & C rouge#40).

Les comprimés sont orange, imprimés d'un côté en encre noir et sont offerts dans les emballages alvéolés de 10, 20 (2x10) caplets, et les bouteilles de 24, 40, 72 et 100 caplets.

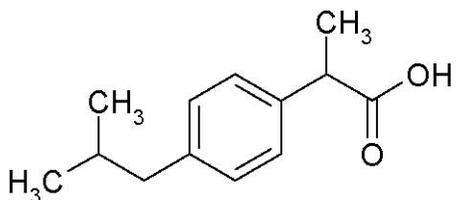
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Ibuprofène :

Appellation : Ibuprofène
Nom chimique : acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzène-thanoïque
Autres noms : (±) acide p-isobutylhydratropique
(±) acide propionique - 2-(4-phényle isobutyle)

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₈O₂

Masse moléculaire : 206,28 daltons

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs à odeur caractéristique

Solubilité : Faible solubilité à l'eau (<0,1 mg/ml), soluble 1 dans 1,5 d'alcool, 1 dans 1 de chloroforme, 1 dans 2 d'éther et 1 dans 1,5 d'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.

Valeur pKa : pKa = 4,43

Point de fusion : 75–77 °C

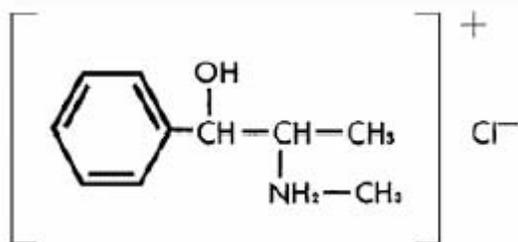
Chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Appellation : Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom chimique : Chlorhydrate S-(R*, R*)- α -{1-(Méthylamino)éthyl] benzène-méthanol

Autres noms : (+)-Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Formule développée :



Formule et masse moléculaire : C₁₀H₁₅NO·HCl; 201,70 g/mol

Caractéristiques physiques :	Poudre ou cristaux blancs
Solubilité :	Soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme
Valeurs pKa et pH :	pKa = 9,2, pH = 5,9 dans une solution aqueuse de 1 dans 200
Point de fusion :	180–186°C

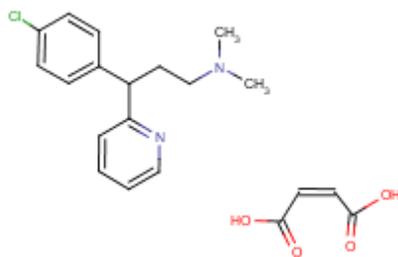
Maléate de chlorphéniramine:

Appellation : Maléate de chlorphéniramine

Nom chimique : γ -(4-chlorophényl)-N,N- diméthyl-2-maléate de pyridinepropanamine

Autres noms : 2-[p-chloro- α -(2 diméthylamino éthyl)benzyl]pyridine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₂₃C₁N₂O₄

Masse moléculaire : 390,90 g/mol

Caractéristiques physiques : Cristaux blancs

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

Valeurs pKa et pH : pKa = 9,2, pH = 5 dans une solution aqueuse de 2%

Point de fusion : 130-135°C

ESSAIS CLINIQUES

Un essai ouvert de bioéquivalence, randomisé, à marque ouverte, à deux traitements, à deux instants, à deux séquences, à dose simple, à croisement double, a été mené sur 24 sujets adultes mâles en santé dans des conditions de jeûne comparant les comprimés Rhume + Sinus formule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) (fabriqué par Granules India Limited, India pour Vita Health Products Inc.) aux caplets Advil® Rhume et Sinus Plus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.)

Tableau 3 :

Ibuprofène (Comprimés 1 x 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) Provient des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 % Inférieur – supérieur
AUC _T (ng.hr/mL)	66 572,811 71 171,590 (39,03)	63 838,846 68 080,579 (39,94)	104,28	98,11 – 110,84
AUC _∞ (ng.hr/mL)	68 931,561 73 723,438 (39,35)	65 877,207 70 284,747 (40,54)	104,64	98,66 – 110,97
C _{max} (ng/mL)	1 9215,874 20 040,510 (29,67)	19 372,992 20 074,654 (28,25)	99,19	91,33 – 107,73
T _{max} § (hr)	2,187 (36,80)	1,855 (43,75)		
T _{1/2} § (hr)	2,169 (46,01)	2,020 (36,64)		

•Comprimé Rhume + Sinus formule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Vita Health Products Inc., Canada)

† Caplets Advil Rhume + Sinus fomule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Tableau 4 :

Chlorhydrate de Pseudoéphédrine (1 comprimé x 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) Provient des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 % Inférieur-supérieur
AUC _T (µg.h/ml)	1 357,228 1 377,731 (17,43)	1 250,965 1 283,987 (22,73)	108,49	103,61 – 113,60
AUC _∞ (µg.h/ml)	1 406,812 1 427,953 (17,39)	1 308,148 1 340,493 (22,07)	107,54	102,77 – 112,53
C _{max} (µg/ml)	181,470 186,049 (23,48)	168,689 172,019 (20,33)	107,58	100,32 – 115,36
T _{max} [§] (h)	1,229 (56,24)	1,168 (41,45)		
T _{1/2} [§] (h)	5,098 (13,39)	5,503 (25,41)		

•Comprimés Rhume + Sinus formule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg maléate de chlorphéniramine) Vita Health Products Inc., Canada)

† Caplets Advil Rhume + Sinus formule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Tableau 5 :

Maléate de chlorphéniramine (1 comprimé x 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) Provient des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 % Inférieur-supérieur
AUC _T (µg.h/ml)	74,2328 81,0050 (45,20 %)	67,1611 71,4090 (39,83 %)	110,53	102,40 – 119,30
AUC _∞ (µg.h/ml)	88,7709 95,9336 (43,66 %)	79,9293 84,7119 (38,72 %)	111,06	103,52 – 119,16
C _{max} (µg/ml)	3,6356 3,7607 (27,32 %)	3,5340 3,6285 (24,14 %)	102.87	94,76 – 111,68
T _{max} [§] (h)	3,292 (40,91 %)	2,969 (74,59 %)		
T _{1/2} [§] (h)	18,261 (38,35 %)	17,513 (28,34 %)		

*Comprimés Rhume + Sinus formule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg maléate de chlorphéniramine) Vita Health Products Inc., Canada)

[†] Caplets Advil Rhume + Sinus formule-nuit (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Résultats de l'étude

L'efficacité de l'ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine/maléate de chlorphéniramine pour la rhinite allergique

Une étude de 7 jours de l'efficacité et l'innocuité d'ibuprofène, de pseudoéphédrine et de chlorphéniramine chez les sujets avec la rhinite ^[47, 188] allergique saisonnière a été commanditée. Comme qualification pour l'étude les sujets avaient besoin de posséder (1) des antécédents d'à moins 2 ans de la rhinite allergique saisonnière qualifiée par un ou plusieurs des symptômes suivants : les écoulements nasaux, les picotements/le larmoiement/ la rougeur des yeux, la congestion nasale, les éternuements, le prurit nasal/pharyngé/palatal, les maux de tête liés aux allergies, la douleur/la pression/le malaise au visage, et (2) des antécédents d'à moins maux de tête modérés, et/ou douleur/pression/malaise au visage qui s'aggravaient pendant la saison des allergies et a répondaient aux analgésiques en vente libre. Un autre critère d'entrée était un test de piqûre cutanée positif dans les 2 ans précédents comme réponse à l'extrait standard des allergènes pollen/ graminées/arbres/ moisissures.

Les sujets qui ont qualifié pour l'étude ont subi une phase d'exécution durant laquelle ils ont évalué la sévérité de leurs symptômes allergiques (congestion nasale, éternuements, rhinorrhée, prurit nasal/pharyngé/palatal, picotement/larmoiement/ rougeur oculaires, et douleur/pression/malaise au visage) en se servant d'une mesure catégorique de 4 points (0=aucun à 3=sévère) le matin et le soir. Les sujets sont retournés au site de l'étude clinique quand ils éprouvaient à moins un mal de tête et/ou douleur/pression/malaise au visage modéré lié aux allergies et quand ils avaient évalué la sévérité de leurs symptômes deux fois par jour dans les 3 jours précédents. Les sujets qui sont retournés au site ont reçu la première dose du médicament de l'étude s'ils avaient indiqué un score total pour les symptômes allergiques d'à moins 48 sur 108 possible dans les six évaluations précédentes faites deux fois par jour (ligne de base).

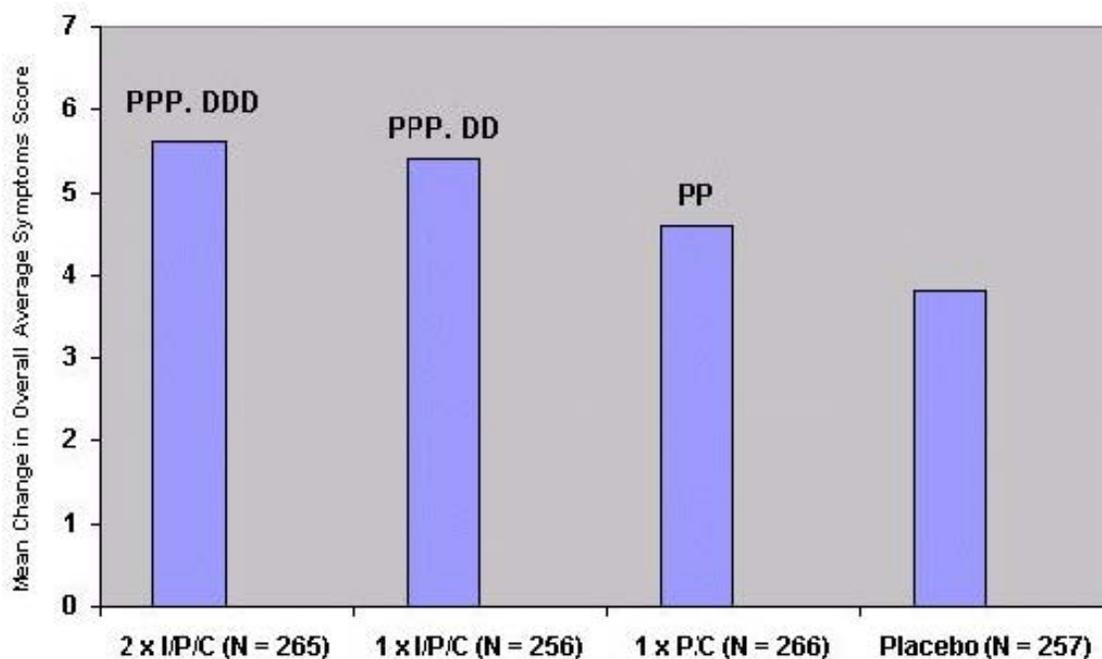
Les sujets étaient âgés de 12 à 85 ans (âge moyen, 34 ans). Leur assignation de traitement à double insu était randomisée à l'une des façons suivantes (1) placebo, (2) ibuprofène/pseudoéphédrine/ chlorphéniramine, 400 mg/60 mg/4 mg (deux caplets), (3) ibuprofène/pseudoéphédrine/ chlorphéniramine, 200 mg/30 mg/2 mg (un caplet), ou (4) pseudoéphédrine/chlorphéniramine, 30 mg/ 2 mg (un comprimé). Les sujets devaient prendre trois doses de leur médicament par jour (matin, midi, et soir, après un délai d'environ 6 heures) pour 7 jours, même s'ils n'éprouvaient aucun symptôme allergique.

Les sujets ont évalué la sévérité de la douleur liée aux allergies après les délais de 2 et 3 heures suivant la première dose du médicament d'étude. Avant chaque dose suivante du médicament d'étude, ils ont signalé s'ils éprouvaient de mal de tête et/ou de douleur/pression/malaise au visage liés aux allergies. Le soir de Jour 1 et chaque matin et soir des Jours 2 à 7, les sujets ont évalué la sévérité de leurs symptômes allergiques. Le soir de Jour 7, ils ont fourni une évaluation globale du médicament d'étude.

L'augmentation du score de la moyenne cumulative des symptômes en entier par rapport à la ligne de base était plus grosse dans les groupes traités avec la combinaison d'ibuprofène/pseudoéphédrine/ chlorphéniramine (doses de 1 et 2 caplets, 1 x I/P/C et 2 x I/P/C)

que dans le groupe traité avec un placebo (Figure 1). Les résultats pour le groupe 1 x I/P/C étaient similaires aux résultats pour le groupe 2 x I/P/C. Le traitement avec 1 x I/P/C a fourni plus de bénéfices que le traitement avec la combinaison double, pseudoéphédrine et chlorphéniramine (1 x P/C). On a obtenu les résultats similaires pour le score de moyenne cumulative des symptômes et le score de moyenne cumulative des symptômes antihistaminiques et pour les scores de moyenne cumulative pour le matin et le soir. Figure 1.

Figure 1 . Changement de l'analyse de référence pour le score de moyenne cumulative des symptômes chez les sujets avec la rhinite allergique. (Étude AD-99-02)



PPP: Supérieur de manière significative au placebo, $p < 0.001$; PP: $p < 0.01$

DDD: Supérieur de manière significative à la combinaison double (1 x P/C), $p < 0.001$; DD: $p < 0.01$.

Il y avait une réduction dans l'intensité de douleur et dans le pourcentage de sujets avec douleurs liées aux allergies dans les groupes traités avec I/P/C (les doses de 1 caplet ainsi que celles de 2 caplets) que dans le groupe placebo ou dans le groupe traité avec P/C (Tableau 6). Le groupe traité avec P/C a indiqué une intensité de douleur semblable à celle du groupe placebo, pourtant le pourcentage de sujets avec les douleurs liées aux allergies était moins élevé. Le traitement avec 1 x I/P/C a offert plus de bénéfices que le traitement avec P/C. Les résultats étaient similaires pour les doses de 1 ou 2 caplets de I/P/C. Dans les évaluations cumulatives, I/P/C et P/C étaient supérieurs au placebo; les résultats étaient similaires parmi les trois groupes recevant le traitement actif (Tableau 6).

Efficacité d'une étude de 7 jours chez les sujets avec la rhinite allergique (Étude AD-99-02)

	Groupe de traitement				Comparaison, différence et valeur-p par paire				
	2 x I/P/C N=265	1 x I/P/C N=256	1 x P/C N=266	Placebo N=257	2 x I/P/C vs Placebo	1 x I/P/C vs Placebo	1 x P/C vs Placebo	2 x I/P/C vs 1 x I/P/C	1 x P/C vs Placebo
l'efficacité									
rapport à moyen	5.6	5.4	4.6	3.8	1.8	1.6	0.8	0.2	0.8
(DS)	(3.5)	(3.5)	(3.3)	(3.5)	<0.001*	<0.001*	0.007*	0.376	0.009*
rapport à moyen	2.9	2.8	2.4	1.9	1.0	0.9	0.4	0.1	0.5
techniques (DS)	(1.9)	(1.9)	(1.7)	(1.8)	<0.001*	<0.001*	0.012*	0.390	0.003*
rapport à la s symptômes	5.4	5.2	4.5	3.8	1.6	1.4	0.7	0.2	0.7
(DS)	(3.4)	(3.6)	(3.5)	(3.6)	<0.001*	<0.001*	0.041*	0.298	0.024*
rapport à la s symptômes	5.6	5.8	4.9	4.0	1.6	1.8	0.9	-0.2	0.9
(DS)	(3.7)	(3.8)	(3.4)	(3.7)	<0.001*	<0.001*	0.005*	0.532	0.005*
réduites pour douleur	2.8	2.8	2.1	2.0	0.8	0.8	0.7	0.0	0.1
(DS) ^b	(2.2)	(2.5)	(2.0)	(2.1)	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.553	0.583
de la	51.6	48.4	56.0	61.6	-10.0	-13.2	-7.6	3.2	-5.6
					0.001*	<0.001*	0.006*	0.262	0.034*
	2.0	2.0	1.8	1.3	0.7	0.7	0.2	0.0	0.5
	(1.1)	(1.1)		(1.1)	(1.1)	<0.001*	<0.001*	0.105	0.883

0 mg; P, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg; C, maléate de chlorphéniramine 2 mg; DS, déviation standard.

traitement de la liste

roulement/rougeur oculaire, prurit nasal/pharyngé/palatal.

antes, le nombre de sujets inclus pour ce paramètre était de 2 à 4 moins par groupe de traitement que pour les autres paramètres d'efficacité.

nts : 0 (insatisfaisant) à 4 (excellent).

Efficacité des ingrédients actifs examinés individuellement

Les études publiées ont documenté l'efficacité de doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène utilisé dans le traitement de douleurs légères à modérées, notamment pour le mal de gorge^[48], les maux de tête^[49,50] et les douleurs musculaires^[51] chez les adultes.

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes à des doses de 200 et 400 mg^[196,197,198] et chez les enfants à des doses de 5 à 10 mg/kg^[199,200,201,202,203,204,205].

L'ibuprofène est efficace pour le traitement de la douleur due aux maux de gorge chez les enfants^[206,207,208].

Une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, menée chez 179 sujets souffrant de congestion nasale secondaire à une infection des voies respiratoires supérieures, a démontré une augmentation statistiquement importante du total du débit d'air nasal deux heures après des doses orales uniques de 60 mg de pseudoéphédrine ou de 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine^[209]. Le total des changements pondéré dans le temps concernant le débit d'air nasal relativement à la ligne de base était supérieur autant avec les traitements actifs qu'avec le placebo (Tableau 7).

Tableau 7 Moyenne du débit d'air nasal (déviations standard) après des doses uniques de 60 mg de pseudoéphédrine ou de 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine chez les sujets souffrant d'infection des voies respiratoires supérieures

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

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

La pseudoéphédrine à dose de 60 mg augmente le débit inhalatoire maximal par voie nasale chez les patients souffrant de la rhinite vasomotrice^[52] et produit une amélioration objective de la résistance des voies respiratoires nasales^[53]. Une dose orale simple de 60 mg de pseudoéphédrine a engendré un effet décongestionnant marqué des voies nasales dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament, qui a duré au moins 4 heures^[54]. Chez 40 sujets atteints de congestion nasale associée au rhume, deux doses de 60 mg de pseudoéphédrine prises à intervalles de 4 heures n'ont produit aucune différence importante en ce qui a trait au débit unilatéral maximum d'air nasal ou concernant le total du débit d'air nasal pendant une période de 7 heures; cependant, le débit unilatéral minimum d'air nasal était augmenté de manière significative^[210]. Une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine administrée à des sujets souffrant de congestion nasale due au rhume

a augmenté considérablement le total nasal minimum de la zone en coupe et le volume nasal mesurés par rhinométrie acoustique^[211]. Il n’y avait pas de changement significatif en ce qui a trait à la zone nasale tel que mesuré par la rhinomanométrie postérieure active^[211].

Dans une étude randomisée, à double insu, menée par Pfizer Consumer Healthcare^[212], l’activité décongestionnante de la pseudoéphédrine était liée à la dose dans la gamme de 30 à 60 mg, telle que mesurée par le débit d’air nasal (somme des narines gauche et droite) chez 112 sujets souffrant de congestion nasale associée à une rhinite allergique (Figure 2). Au cours de la plupart des heures suivant la dose, l’effet décongestionnant de la combinaison de 200 mg d’ibuprofène plus 30 mg de pseudoéphédrine était à mi-chemin entre celui observé pour 45 mg et 60 mg de pseudoéphédrine et plus grand que l’effet décongestionnant de 30 mg de pseudoéphédrine (Tableau 8).

Figure 2. Moyenne du changement du débit d’air nasal après des doses orales uniques de pseudoéphédrine chez les sujets atteints de rhinite allergique^[60]

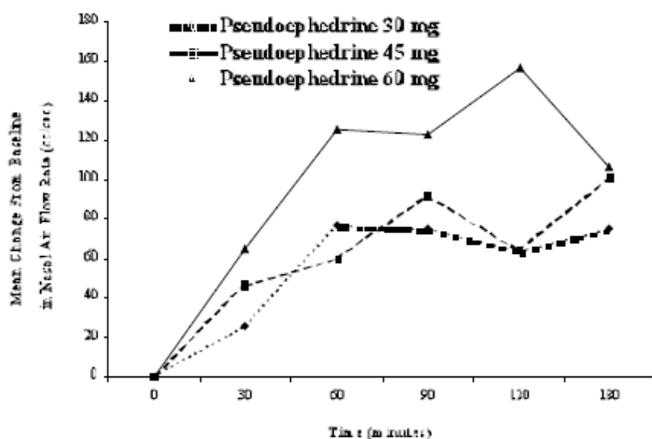


Tableau 8 Moyenne du débit d’air nasal (déviati on standard) après des doses un iques de pseudoéphédrine (30, 45 ou 60 mg) ou de 200 mg d’ibuprofène plus 30 mg de pseudoéphédrine chez les sujets atteints de rhinite allergique

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

Ibuprofène 200 mg + pseudoéphédrine 30 mg	28	416 (147)	365 (143)	416 (196)	454 (173)	429 (154)	468 (177)	477 (201)
---	----	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

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

La chlorphéniramine est similaire par rapport à l'efficacité aux autres antihistaminiques pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique. Les essais cliniques précoces menés à la clinique Mayo ont établi l'efficacité des doses de 4 mg de la chlorphéniramine à intervalles de 4 à 6 heures pour traiter les symptômes d'allergie au pollen, y compris la rougeur, le picotement, et le larmolement oculaires et le prurit, l'écoulement et la congestion des voies nasales ^[55,56]. Récemment plusieurs essais cliniques contrôlés ont été lancés avec la chlorphéniramine pour traiter la rhinite allergique saisonnière. Beaucoup de ces études se sont servis de la chlorphéniramine comme contrôle positif dans les évaluations de l'innocuité et l'efficacité des antihistaminiques non sédatifs.

Dans une étude à simple insu qui n'était pas contrôlée par placebo ^[57], les sujets ont évalué leurs symptômes de rhinite allergique saisonnière (écoulement dans l'arrière-nez, écoulement nasal, éternuements, prurit nasal, congestion nasale, larmolement, picotement oculaire) à la ligne de base et à la fin de 2 semaines de traitement avec cétirizine (5 à 10 mg par jour), chlorphéniramine (4 mg trois à quatre fois par jour), ou terfénadine (60 mg deux fois par jour). Ils pouvaient prendre la pseudoéphédrine au besoin. La chlorphéniramine était plus efficace que la terfénadine pour la réduction de la sévérité des symptômes en entier et pour le soulagement des éternuements.

Dans une étude à double insu ^[58], les sujets ont évalué leurs symptômes de rhinite allergique (action de se moucher, éternuements, écoulement et irritation nasaux, larmolement, écoulement dans l'arrière-nez, sécheresse nasale, prurit pharyngé, toux) au cours de 4 semaines de traitement avec placebo (N=27), chlorphéniramine (N=23), ou un autre antihistaminique, azélastine. Les patients traités avec chlorphéniramine (4 mg quatre fois par jour) avaient des scores plus bas de symptômes par rapport à la ligne de base que ceux traités avec placebo, bien que la différence ne soit pas significative au point de vue de statistiques, peut-être à cause du petit nombre dans l'échantillon.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale

Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂, diminuant ainsi l'agrégation plaquettaire ^[137]. Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré in vivo par la prévention de la disposition plaquettaire lors de greffes de pontage artériel aortopulmonaire chez les chiens ^[138]. L'action protectrice contre l'embolie pulmonaire chez les lapins auxquels de l'acide arachidonique a été injecté par voie intraveineuse pourrait aussi être apparentée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ^[139,140]. La diminution de l'agrégation plaquettaire pourrait être due en partie à une réduction de la fluidité de la membrane ^[141].

La pénétration de l'ibuprofène chez les fœtus de rats et de lapins a aussi été examinée. Les lapins et les rats dont la gestation était avancée ont reçu des doses simples de 60 et de 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué C¹⁴ ^[11]. Les lapins ont été tués 3 heures après l'administration et les rats 1,5 heure après l'administration. Des échantillons sanguins ont été recueillis des mères et des fœtus. Les concentrations de matière radioactivement marquée étaient similaires dans le sang maternel et dans le sang des fœtus, indiquant que l'ibuprofène et ses métabolites avaient rapidement traversé le placenta et pénétré dans la circulation fœtale.

Pharmacologie humaine

Chez des volontaires en santé, l'agrégation plaquettaire a diminué de façon importante pour une posologie de 1 800 mg d'ibuprofène par jour administré sur une période de 28 jours. L'ibuprofène a influencé l'agrégation induite par l'ADP à un moindre niveau que l'agrégation induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par la recalcification du plasma citré riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine) n'était pas influencée par le traitement à l'ibuprofène. De la même façon, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation sanguine sur recalcification non plus que le temps de prothrombine. Le temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène a démontré une augmentation significative liée à la dose.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Pharmacologie animale

Chez les chiens, la pseudoéphédrine agit comme vasopresseur et vasoconstricteur avec effets inotropiques et chronotropiques positifs. Dans tous ces effets, la pseudoéphédrine est moins puissante que l'éphédrine ^[142]. Les puissances bronchodilatatoires de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine chez des chiens anesthésiés sont à peu près égales ^[143], mais la pseudoéphédrine produit un degré de décongestion nasale supérieur avec implication cardiovasculaire inférieure à l'éphédrine ^[146]. La pseudoéphédrine augmente les niveaux de corticostérone dans le plasma et entraîne l'hyperglycémie chez les souris ^[145].

Pharmacologie humaine

La puissance de la pseudoéphédrine à des doses jusqu'à 180 mg est d'environ le quart de celle de l'éphédrine dans la production de tachycardie et de tension artérielle systolique accrue, la tension artérielle diastolique demeurant inchangée ^[146]. Après une dose simple de 180 mg de pseudoéphédrine à libération immédiate, de trois doses divisées de 60 mg ou d'une dose de 180 mg à libération soutenue, des augmentations du rythme cardiaque et de la tension artérielle diastolique ont été notées ^[22]. À des doses variant de 60 mg à 240 mg, on a noté peu de changements dans le rythme du pouls et aucune anomalie ou extrasystole n'a été notée sur un électrocardiogramme; à des doses de 210 mg, des changements dans la tension artérielle diastolique ont été notés ^[147].

Des doses simples de 180 mg de pseudoéphédrine ont produit une augmentation mineure de la tension artérielle systolique (environ 7 mmHg), une augmentation mineure du rythme cardiaque (environ 9 battements à la minute) et aucun changement de la tension artérielle diastolique chez les sujets en santé ^[148]. Des doses simples de 60 mg n'ont eu que des effets minimes.

Les études cliniques sur les effets cardiovasculaires de la pseudoéphédrine chez les patients atteints d'hypertension contrôlée ont donné des résultats différents. Une dose simple de 60 mg de pseudoéphédrine comparée au placebo a entraîné une augmentation importante de la tension artérielle systolique moyenne et du rythme cardiaque chez 20 sujets hypertendus ^[149]. La tension artérielle diastolique moyenne et la tension artérielle moyenne ont également augmenté, mais pas de façon significative. Beck et al. ont découvert des augmentations minimes de la tension artérielle et du rythme cardiaque chez les patients souffrant d'hypertension contrôlée médicalement et traités deux fois par jour avec 120 mg de pseudoéphédrine à libération soutenue ^[150]. Dans d'autres études, la pseudoéphédrine à dose standard n'a eu aucun effet important sur la tension artérielle diastolique ou systolique ^[151,152]. Chez les patients atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la tension artérielle et la concentration de noradrénaline dans le plasma ^[153].

Chez des enfants de 6 à 12 ans, des doses de 30 mg et 60 mg de pseudoéphédrine administrées lors d'une étude pharmacocinétique, la fréquence du pouls a augmenté considérablement à 4 heures suivant la dose, particulièrement après la dose de 60 mg ^[193, 195]. Aucun effet secondaire cliniquement important sur la pression artérielle ou sur le système nerveux central n'a été signalé.

Une augmentation de la fréquence des arythmies sinusales liée à la dose a été observée après exercice sur tapis roulant chez des sujets en santé qui prenaient de la pseudoéphédrine ^[154]. Le nombre moyen d'épisodes d'arythmie durant la récupération suite à l'exercice était de 0,17, 2,17 et 4,33 chez les sujets préalablement traités respectivement avec placebo, à 60 mg de pseudoéphédrine et à 120 mg de pseudoéphédrine. Deux des patients ont éprouvé des contractions ventriculaires unifocales prématurées de courte durée.

Lors d'une investigation sur les effets de la pseudoéphédrine sur le débit sanguin utérin et fœtal, 12 femmes enceintes en bonne santé à 26 à 40 semaines de gestation ont ingéré une dose de 60 mg de pseudoéphédrine ^[155]. Des mesures du débit sanguin Doppler prises durant les 3 premières heures suivant l'ingestion du médicament n'ont démontré aucune modification importante de la circulation maternelle ou fœtale.

La pseudoéphédrine à une dose de 180 mg n'a démontré aucune altération d'humeur ou changement de l'évaluation subjective de l'état mental ^[22,146]. Dans une étude sur les effets de la pseudoéphédrine sur l'activité – diurne et nocturne – du SNC, aucune évidence de détérioration de l'activité diurne telle que mesurée par des tests objectifs (fréquence critique de fusion, temps de réaction de choix, test d'identification des wagons simulés et test de balayage de mémoire de Sternberg) ou par des tests subjectifs (échelles d'évaluation analogiques) n'a été démontrée ^[156]. Des améliorations ont été constatées dans la fonction psychomotrice (temps de réaction de choix) et le traitement de l'information (fréquence critique de fusion). Lors de l'administration de doses de 60 mg et de 120 mg de pseudoéphédrine, des effets négatifs sur l'activité nocturne du SNC indiquant des dérangements du sommeil (électroencéphalogramme, questionnaire d'évaluation du sommeil Leeds) ont été notés ^[156]. Consultez la section *Avertissements et précautions, Neurologique* pour plus de renseignements au sujet des effets SNC de la pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine administrée aux doses simples de 60 mg ^[154,157] ou de 120 mg ^[154,158], ou même administrée à 1-2 mg/kg ^[159] n'avait aucun effet significatif sur la performance de l'exercice. Les doses de 60 mg et 120 mg de pseudoéphédrine n'avaient aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre 85% de la fréquence cardiaque maximale prévue sur tapis roulant ni pour repasser à la fréquence cardiaque de base ; ni sur la pression artérielle pendant le repos, la période d'exercice ou la période de récupération ; ni sur les niveaux de glucose sanguin et insuline mesurés après l'exercice ^[154].

L'effet de la pseudoéphédrine comme bronchodilatateur est faible à dose de 210 mg et représente environ la moitié de celui de l'éphédrine ^[147]. Dans une étude sur des sujets atteints d'obstruction réversible des voies respiratoires, la pseudoéphédrine à des doses de 60 mg et de 180 mg n'a eu aucun effet important sur la bronchodilatation ^[160].

Le maléate de chlorphéniramine

Pharmacologie animale

Les antagonistes des récepteurs H1 comme la chlorphéniramine protègent les cobayes de la mort par asphyxie après les faibles doses d'histamine et aussi du bronchospasme anaphylactique ^[31].

Pharmacologie humaine

Dans une étude contrôlée à placebo chez les sujets en santé, une dose simple de 4 mg de chlorphéniramine n'a pas altéré la résistance périphérale totale ou la consommation d'oxygène durant l'exercice sous maximal ^[161]. Plusieurs études ont fait l'enquête des effets SNC de la chlorphéniramine.

À doses de 2 à 4 mg, la chlorphéniramine peut altérer l'EEG, comme démontré par l'augmentation dans la moyenne du contenu de l'énergie électrique ^[162]. Dans un essai croisé contrôlé à placebo chez 164 sujets adultes en santé, une posologie de 8 mg de chlorphéniramine a ralenti le traitement cognitif, évalué par moyen d'enregistrer les potentiels évoqués, et a augmenté l'incidence de somnolence, mesurée par les sujets eux-mêmes ^[163].

Dans un essai croisé contrôlé à placebo chez les sujets âgés, une posologie de 8 mg de chlorphéniramine a ralenti le traitement cognitif et a causé la somnolence, qui a été mesurée par une échelle visuelle analogue ^[164]. Une réduction en performance et une augmentation en somnolence sont causées par la chlorphéniramine S-(+) (également connue comme chlorphéniramine-*d* ou dexchlor-phéniramine), qui a une forte affinité pour le récepteur H1, mais non pas par son isomère optique, chlorphéniramine R-(-) ^[165]. La performance de cognition dans une activité qui demandait l'attention s'est réduite de façon significative après une posologie intraveineuse de 2 mg de d-chlorphéniramine (équivalente à une posologie de 4 mg de conglomerat racémique) ; la performance réduite était associée aux changements dans la neuroimagerie fonctionnelle ^[166].

Dans une étude croisée à double insu, la performance de conduite a été évaluée après un traitement chez les sujets de d-chlorphéniramine (6 mg bid), terfénadine (60 mg bid), ou placebo ^[167]. Six sur 10 des sujets ne pouvaient pas compléter l'examen de conduite de 150 minutes à cause des facultés affaiblies après la prise de d-chlorphéniramine, tandis que tous les sujets qui ont pris la terfénadine ou le placebo ont complété l'examen de conduite. Le pourcentage de l'onde alpha dans l'EEG pendant la conduite était plus élevé avec d-chlorphéniramine qu'avec la terfénadine ou le placebo, qui indique un risque de somnolence pendant la conduite après un traitement à d-chlorphéniramine.

Parmi 2 172 échantillons de sang d'autopsie provenant des pilotes qui sont morts dans les accidents d'aviation aux Etats-Unis de 1991 à 1996, 2 % contenaient la chlorphéniramine ^[168]. La concentration moyenne de chlorphéniramine dans le sang était environ dix fois plus que la concentration thérapeutique.

La co-administration de ranitidine, une antagoniste de récepteur H2, a réduit quelques-uns des effets secondaires de chlorphéniramine, y compris la somnolence et, à un moindre degré, la fatigue, l'incapacité de concentrer, et la sécheresse de bouche ^[169].

MICROBIOLOGIE

Non applicable

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Les valeurs LD50 de l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées sous forme de mg/kg de poids corporel sont les suivantes ^[11]

Souris	Oral	800
	Intraperitonéal	320
Rats	Oral	1 600
	Sous-cutané	1 300

Les signes aigus d'empoisonnement chez les souris se sont manifestés par la prostration, tandis que chez les rats, on notait la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et la respiration laborieuse. La mort est survenue dans les 3 jours suite aux ulcères gastriques perforés chez les souris et à l'ulcération intestinale chez les rats, peu importe la voie d'administration. Des doses simples de 125 mg/kg et plus d'ibuprofène administrées à des chiens ont causé les vomissements, la protéinurie provisoire, la perte de sang dans les fèces et les érosions dans le pylore et l'antrum pylorique. On n'a noté aucune conséquence négative lorsque les doses étaient de 20 ou de 50 mg/kg.

Les principaux effets toxiques de l'ibuprofène à doses répétées chez les rats sont les dommages intestinaux ^[11]. Pour une posologie de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène modifie le rapport organe-poids corporel de certains organes, par exemple au niveau du foie, des reins, des gonades et des organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que les effets soient réversibles. Le grossissement du foie et des reins pourrait être un reflet de l'hypertrophie du travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, alors que la signification des effets sur d'autres organes est inconnue. Lorsque les doses administrées sont mortelles (540 mg/kg/jour), l'ibuprofène produit de légères lésions aux reins en plus des dommages intestinaux.

Chez les rats ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, le seul effet pathologique observé était l'ulcération intestinale ^[170]. Il n'y avait aucune évidence d'induction d'une tumeur, indiquant que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogénique lorsqu'il est administré à doses toxiques (60 mg/kg/jour) aux lapins ou à doses ulcérogéniques (180 mg/kg/jour) aux rats ^[11].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Les souris auxquelles des doses toxiques de pseudoéphédrine ont été administrées ont manifesté une augmentation de l'activité motrice, de l'horripilation et de la mydriase et elles sont éventuellement mortes d'épuisement respiratoire ^[142]. Les effets toxiques de la pseudoéphédrine comportaient une augmentation de l'activité respiratoire, de la salivation et du larmolement; la perte du réflexe pupillaire en réaction à la lumière; les tremblements, les convulsions et les arythmies cardiaques ^[171].

Les valeurs LD50 de pseudoéphédrine exprimées sous forme de mg/kg du poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Orale	726
	Intraveineuse	90
Rats	Orale	2 206
Lapins	Orale	1 117
Chiens, beagle	Orale	105
Chiens, bâtard	Orale	307

Maléate de chlorphéniramine

Le profil de toxicité du maléate de chlorphéniramine chez les rats et les souris comprend l'excitation, les tremblements musculaires, l'ataxie, et les crises convulsives, suivis par la dépression respiratoire et la mort. Les valeurs LD50 suivantes (mg/kg poids corporel) ont été rapportées pour le maléate de chlorphéniramine ^[172].

Souris	Orale	121, 162, 142
	Intrapéritonéal	73, 76,7
Rats	Orale	118,680
	Sous-cutanée	89

On n'a signalé aucun effet lié au composé après l'administration du maléate de chlorphéniramine par gavage aux groupes de rats - 8 mâles et 8 femelles – 5 jours par semaine pour 6 semaines aux posologies de 5 ou 10 g/kg par jour. MISSING SENTENCE : Two rhesus monkeys administered 20 mg/kg per day 5 days per week for 7 weeks showed no apparent adverse effects ^[172]. Deux macaques Rhesus auxquels on a administré 15 mg/kg de maléate de chlorphéniramine 6 à 7 jours par semaine pour 105 semaines ont subi l'arrhythmie et les syncopes et à la fin ils sont morts d'insuffisance cardiaque ^[172].

Une étude de toxicologie reproductive pour le maléate de chlorphéniramine chez les rats prenant les doses de 5, 10, ou 20 mg/kg par jour n'a signalé aucun effet sur la fertilité ou la fréquence les anomalies fœtales. Le pourcentage de chiots qui sont morts pendant la période d'allaitement était plus élevé et le poids corporel moyen de la progéniture au Jour 4 d'allaitement était moins pour le groupe prenant la dose de 20 mg/kg que pour le groupe contrôle. Le maléate de chlorphéniramine était associé à une perte du poids corporel de la progéniture dans deux autres études de toxicologie de la reproduction chez les rats, et, dans l'une des études a diminué la survie post-natale, mais cela sans anomalies significatives dans la progéniture ^[172]. Haley et Berndt ont classé la chlorphéniramine dans l'une des deux catégories suivantes : effets non-identifiés ou sans effets négatifs signalés chez le produit de conception ^[173]. Les tests pour génotoxicité de maléate de chlorphéniramine était pour la plupart négatifs ^[172]. Sous les conditions d'une étude de gavage d'un programme national de toxicologie, il n'y avait aucune évidence de la cancerogénicité chez les rats F344/N ni chez les souris B6C3F1 de l'un ou l'autre sexe auxquels on avait administré le maléate de chlorphéniramine dans l'eau 5 jours par semaine durant 2 années. Les doses maximales étaient 30 mg/kg chez les rats mâles, 60 mg/kg chez les rats femelles, 50 mg/kg chez les souris mâles, et 20 mg/kg chez les souris femelles ^[174].

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE (eds), Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996, pp. 617-657.
2. Nozu K. Flurbiprofen. Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529:493-496.
3. Moncada S, Vane JR. Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24:1-22.
4. Adams SS, Buckler JW. Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5:359-379.
5. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD. Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273:88-93.
6. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:231-241.
7. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:427-428.
8. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:9-17.
9. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:101-154.
10. Dollery C. Ibuprofen. In: *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 1991, pp. 11 - 14.
11. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15:310-330.
12. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P. A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19:189-195.
14. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77:47-50.
15. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
16. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation – Sympathomimetic (Adrenergic) Agents. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 1999, pp. 1088-1156.
17. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993; 13:116S-128S.
18. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972; 61:903-905.
19. Williams BO, Liao SH, Lai AA, Arnold JP, Perkins JG, Blum MR, Findlay JW. Bioavailability of pseudoephedrine and triprolidine from combination and single-

- ingredient products. *Clin Pharm* 1984; 3:638-643.
20. Dickerson J, Perrier D, Mayerson M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoephedrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14:253-259.
 21. Baaske DM, Lai CM, Klein L, Look ZM, Yacobi A. Comparison of GLC and high-pressure liquid chromatographic methods for analysis of urinary pseudoephedrine. *J Pharm Sci* 1979; 68:1472.
 22. Bye C, Hill HM, Hughes DTD, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8:47-53.
 23. Delbeke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of doping agents. VI. Pseudoephedrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12:37-48.
 24. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. *J Pharm Sci* 1979; 68:1243-1246.
 25. Lo LY, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoephedrine and its metabolite, norpseudoephedrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron-capture detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1981; 222:297-302.
 26. Brater DC, Kaojaren S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ, Melmond KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:690-694.
 27. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half-life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:62-67.
 28. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation – Pseudoephedrine. McEvoy GK, editor. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information; 1998, pp. 1064-1066.
 29. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:901-906.
 30. Mortimer EA. Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60:780-781.
 31. Babe KS Jr, Serafin WE. Chapter 25. Histamine, Bradykinin, and Their Antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE (eds), Goodman & Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996, pp. 581-599.
 32. Witek TJ, Canestrari DA, Miller RD, Yang JY, Riker DK. Characterization of daytime sleepiness and psychomotor performance following H1 receptor antagonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:419-426.
 33. Yasuda SU, Yasuda RP. Affinities of brompheniramine, chlorpheniramine, and terfenadine at the five human muscarinic cholinergic receptor subtypes. *Pharmacotherapy* 1999; 19:447-451.
 34. Fang SY, Druce HM, Baraniuk JN. Anticholinergic properties of brompheniramine, chlorpheniramine, and atropine in human nasal mucosa in vitro. *Am J Rhinol* 1998; 12:131-133.
 35. Peets EA, Jackson M, Symchowicz S. Metabolism of chlorpheniramine maleate in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180:464-474.

36. Huang SM, Athanikar NK, Sridhar K, Huang YC, Chiou WL. Pharmacokinetics of chlorpheniramine after intravenous and oral administration in normal adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:359-365.
37. Rumore MM. Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18:701-707.
38. Koch KM, O'Connor-Semmes RL, Davis IM, Yin Y. Stereoselective pharmacokinetics of chlorpheniramine and the effect of ranitidine. *J Pharm Sci* 1998; 87:1097-1100.
39. Reed D. A fatal case involving chlorpheniramine. *Clin Toxicol* 1981; 18:941-943.
40. Simons KJ, Martin TJ, Watson WT, Simons FE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfenadine and chlorpheniramine in the elderly. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:540-547.
41. Simons FE, Luciuk GH, Simons KJ. Pharmacokinetics and efficacy of chlorpheniramine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:376-381.
42. Kasuya F, Igarashi K, Fukui M. Metabolism of chlorpheniramine in rat and human by use of stable isotopes. *Xenobiotica* 1991; 21:97-109.
43. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs. *New Engl J Med* 1994; 330:1663-1669.
44. Levine H. Rhinosinusitis and Headache. In: Scats M, Seiger RS, Settignano DA, editors. *Nasal Manifestations of Systemic Disease*. Providence, Rhode Island: OceanSide Publications, Inc.; 1991, p. 85.
45. Stevenson D. Allergy, atopy, nasal disease and headache. In: Dalessio DL, ed. *Wolf's Headache and Other Facial Pain*, 5th Edition. New York: Oxford University Press; 1980, pp. 215-254.
46. Clerico DM. Rhinopathic Headaches. In: Gershwin ME, Incaudo GA, editors. *Disease of sinuses. A Comprehensive Textbook of Diagnosis and Treatment*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 1996, p. 413.
47. Study AD-99-02, Advil[®], Multi-Symptom Allergy Sinus Efficacy and Safety Study, Data of File, Wyeth Consumer Healthcare, January 29, 2002.
48. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:704-711.
49. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:1120-1125.
50. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28:471-474.
51. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P. Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26:S14.
52. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoephedrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971; 3:182-184.
53. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16:63-67.
54. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol* 1977; 86:235-242.
55. Schwandt AL, Wahner HW, Peters GA. Further study of effectiveness of new antihistaminic drugs in ragweed pollinosis. *Proceed Staff Meet Mayo Clin* 1961; 36:261-267.

56. Wahner HW, Peters GA. An evaluation of some newer antihistaminic drugs against pollinosis. *Proceed Staff Meet Mayo Clinic* 1960; 35:61-169.
57. Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H, Wiener M. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1233-1241.
58. Weiler JM, Donnelly A, Campbell BH, Connell JT, Diamond L, Hamilton LH, et al. Multicenter, double-blind, multiple-dose, parallel-groups efficacy and safety trial of azelastine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:801-811.
59. Drugdex, Pseudoephedrine Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX, 2002.
60. Sudafed® Nasal Decongestant Tablets 30 mg. Doyle R, Culpepper-Morgan JA (editors): *Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference*. Montvale, New Jersey, Medical Economics Company, Inc., 2002.
61. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair et al. Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
62. Billings CE, Ralston RH, Hare DE. Untoward effects of a sympathomimetic amine. *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
63. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:588-598.
64. Novack SN. Side effect of ibuprofen therapy (letter). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
65. Sica DA, Comstock TJ. Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
66. Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
67. Collum LMT, Bowen DI. Ocular side-effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
68. Palmer CA. Toxic amblyopia from ibuprofen (letter). *Br Med J* 1972; 3(829):765.
69. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofen administration (letter). *JAMA* 1982; 248(6):649.
70. USP DI □ Drug Information for the Health Care Professional. 21st edition. Volume 1. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2001, pp. 349-355.
71. Pugh CR, Howie SM. Dependence on pseudoephedrine (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798.
72. Diaz MA, Wise TN, Semchyshyn GO. Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
73. Dawson JK, Earnshaw SW, Graham CS. Dangerous monoamine oxidase inhibitor interactions are still occurring in the 1990s. *J Accid Emerg Med* 1995; 12:49-51.
74. Harrison WM, McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin F. MAOIs and hypertensive crisis: the role of OTC drugs. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:212-213.
75. Magurno JA, Board AW. MAOIs, OTC drugs, and hypertensive crisis (letter). *J Clin Psychiatry* 1990; 52:212-213.
76. Ahmad S, Laidlaw J, Houghton GW, Richens A. Involuntary movements caused by phenytoin intoxication in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:225-231.

77. Pugh RNH, Geddes AM, Yeoman WB. Interaction of phenytoin with chlorpheniramine (letter). *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2:173-175.
78. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:161-163.
79. Nierenberg DW. Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983; 226(1):16.
80. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1):108-110.
81. Penner JA, Abbrecht PH. Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975; 18:862-871.
82. Slattery JT, Levy G. Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977; 66:1060.
83. Mork NL, Robertson RP. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in conventional dosage on glucose homeostatis in patients with diabetes. *West J Med* 1983; 139:45-49.
84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413 - 416.
85. Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorpheniramine. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:1-4.
86. Okonkwo CA, Coker HA, Agomo PU, Ogunbanwo JA, Mafe AG, Agomo CO, Afolabi BM. Effect of chlorpheniramine on the pharmacokinetics and response to chloroquine of Nigerian children with falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med* 1999; 93(3):306-311.
87. Hernandez CR, Shingu K, Murayama ST, Kumekawa M, Inui K, Tamai S, Mori K. Cimetidine-induced hypotension is attenuated by pre-treatment with an H1-receptor antagonist, chlorpheniramine. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 7:459-465.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12:403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17:587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:520-532.
92. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:345-376.
93. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3:169-190.
94. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157:2636-2631.
95. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19:854-

- 859.
96. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154:311-316.
 97. Franklin QJ. Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999; 164(2):157-159.
 98. Rutstein HR. Ingestion of pseudoephedrine. *Arch Otolaryngol* 1963; 77:145-147.
 99. Beary JF, 3rd. Pseudoephedrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4):369.
 100. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M. Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 20(1):51-53.
 101. Brownstein MH. Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
 102. Camisa C. Fixed drug eruption due to pseudoephedrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
 103. Shelley WB, Shelley ED. Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
 104. Hauken M. Fixed drug eruption and pseudoephedrine (letter). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
 105. Hindioglu U, Sahin S. Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoephedrine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1999; 38(3):499-500.
 106. Taylor BJ, Duffill MB. Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoephedrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829.
 107. Spielberg SP, Schulman JD. A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
 108. Cavanah DK, Ballas ZK. Pseudoephedrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.
 109. Holloway DM. Chlorpheniramine or diphenylhydantoin. *JAMA* 1969; 207:2103.
 110. Davis WA. Dyskinesia associated with chronic antihistamine use. *N Engl J Med* 1976; 294:113.
 111. Shenfield G, Spry CJF. Unusual cause of agranulocytosis. *Br Med J* 1968; 2:52-53.
 112. Hardin AS. Chlorpheniramine and agranulocytosis. *Ann Intern Med* 1988; 108:770.
 113. Deringer PN, Maniatis A. Chlorpheniramine-induced bone marrow suppression. *Lancet* 1976; 1:432.
 114. Eisner EV, LaBocki NL, Pinckney L. Chlorpheniramine-dependent thrombocytopenia. *JAMA* 1975; 231:735-736.
 115. Kanoh T, Jingami H, Uchino H. Aplastic anaemia after prolonged treatment with chlorpheniramine (letter). *Lancet* 1977; 1:546-547.
 116. Duran-Suarez JR, Martin-Vega C, Argelagues E, Massuet L, Ribera A, Vilaseca J, Arnau JM, Triginer J. The I antigen as an immune complex receptor in a case of haemolytic anaemia induced by an antihistaminic agent. *Br J Haematol* 1981; 49:153-154.
 117. Demoly P, Messaad D, Benahmed S, Sahla H, Bousquet J. Hypersensitivity to H1-antihistamines. *Allergy* 2000; 55:679-680.
 118. Ricci AR, Settupane RJ, Goldstein BM, Kalliel JN, Settupane GA. The effect of

- chlorpheniramine on asthma. *Allergy Proceed* 1990; 11:229-233.
119. Court H, Streete P, Volans GN. Acute poisoning with ibuprofen. *Human Toxicol* 1983; 2:381-384.
 120. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. Near-fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofen ingestion. *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
 121. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D. Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2):107-108.
 122. Al-Harbi NN, Domrongkitchaiporn S, Lireman DS. Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31:432-434.
 123. Zuckerman GB, Uy CC. Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9):869-871.
 124. Mariani PJ. Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.
 125. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E. Pseudoephedrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5):554.
 126. Saken R, Kates GL, Miller K. Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
 127. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2):285-288.
 128. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H. Visual hallucinations in a toddler: Accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med* 1997; 15(5):521-526.
 129. Ackland FM. Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoephedrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
 130. Leighton KM. Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790.
 131. Dalton R. Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoephedrine hydrochloride. *South Med J* 1990; 83(1):64-65.
 132. Clark RF, Curry SC. Pseudoephedrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390.
 133. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5th edition. Baltimore, MD. Williams & Wilkins; 1984, pp. II-4, II-378.
 134. Skare JA, Abeln SB. Antihistamine-containing cough/cold medications present a low hazard in pediatric accidental exposure incidents: analysis of poison control center data. *Vet Human Toxicol* 1997; 39:367-371.
 135. Litovitz T, Manoguerra A. Comparison of pediatric poisoning hazards: an analysis of 3.8 million exposure incidents. A report from the American Association of Poison Control Centers. *Pediatrics* 1992; 89:999-1006.
 136. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5th edition. Baltimore, MD. Williams & Wilkins; 1984, pp. III-36 to III-40.
 137. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB. Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243:903-910.
 138. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP. Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet

- inhibitors. *Circulation* 1980; 62(Suppl 3):53.
139. Dipasquale G, Mellace D. Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7:481-485.
 140. Adesuyi SA, Ellis EF. The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28:581-585.
 141. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981; 31:92P.
 142. Patil PN, Tye A, LaPidus JB. A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148:158-168.
 143. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophenamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122:406-417.
 144. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959; 69:589-605.
 145. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed and normal goldthioglucose mice. *Pharmacology* 1983; 27:110-116.
 146. Bye C, Dewsbury D, Peck AW. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974; 1:71-78.
 147. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects of D(-) ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:221-225.
 148. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, et al. Dose-response study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(4):351-358.
 149. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G. A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoephedrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(3):369-372.
 150. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1242-1245.
 151. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch JN, Fox J. The effects of pseudoephedrine on blood pressure in patients with controlled, uncomplicated hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1991; 4:201-206.
 152. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995; 40:22-26.
 153. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann AW. Effects of repeated doses of pseudoephedrine on blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:287-290.
 154. Bright TP, Sandage BW, Jr., Fletcher HP. Selected cardiac and metabolic responses to pseudoephedrine with exercise. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(11-12 Pt 1):488-492.
 155. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL. Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5 Pt 1): 803-806.
 156. Rombaut NEI, Alford C, Hindmarch I. Effects of oral administration of different

- formulations of pseudoephedrine on day- and night-time CNS activity. *Med Sci Res* 1989; 17:831-833.
157. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of a 60 mg dose of pseudoephedrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993; 33:405-412.
 158. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoephedrine is without effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81:2611-2617.
 159. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoephedrine or phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion? *Clin J Sports Med* 1997; 7:168-173.
 160. Laitinen LA, Empey DW, Bye C, Britton MG, McDonnell K, Hughes DTD. A comparison of the bronchodilator action of pseudoephedrine and ephedrine in patients with reversible airway obstruction. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23:107-109.
 161. Peterlin MR, Keyser RE, Andres FF, Sherman G. Nonprescription chlorpheniramine maleate and submaximal exercise responses. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:827-831.
 162. Goldstein L, Murphree HB, Pfeiffer CC. Comparative study of EEG effects of antihistamines in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1968; 8:42-53.
 163. Meador KJ, Loring DW, Thompson EE, Thompson WO. Differential cognitive effects of terfenadine and chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:322-325.
 164. Simons FER, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:157-160.
 165. Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, Ganellin CR, Greengrass PM, Casy AF, Mercer AD. Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. *Br J Pharmacol* 1991; 104:270-276.
 166. Okamura N, Yanai K, Higuchi M, Sakai J, Iwata R, Ido T, Sasaki H, Watanabe T, Itoh, M. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine. *Br J Pharmacol* 2000; 129:115-123.
 167. Aso T, Sakai Y. Effect of terfenadine, a novel antihistamine, on actual driving performance (abstract). *Ann Allergy* 1989; 62:250.
 168. Soper JW, Chaturvedi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorpheniramine in aviation accident pilot fatalities, 1991-1996. *Aviat Space Environ Med* 2000; 7:1206-1209.
 169. Khosla PP, Saha N, Koul A, Chakrabarti A, Sankaranarayanan A, Sharma PL. Effects of ranitidine alone and in combination with pheniramine on histamine-induced wheal and flare and psychomotor performance. *Ind J Physiol Pharmacol* 1993; 37:132-134.
 170. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
 171. Anonymous. *Acute Overdose Manual*. Sudafed®. Burroughs Wellcome Co; 1982:99.
 172. National Toxicology Program (U.S.). NTP technical report of the toxicology and carcinogenesis studies of chlorpheniramine maleate (CAS no. 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, no. 317. Research Triangle Park, NC; The National Toxicology Program; 1986, pp. 18-21.
 173. Haley TJ, Berndt WO. *Handbook of Toxicology*. New York: Hemisphere Publishing Corporation. 1987, pp. 274 and 282.

174. National Toxicology Program (U.S.). NTP technical report of the toxicology and carcinogenesis studies of chlorpheniramine maleate (CAS no. 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, no. 317. Research Triangle Park, NC; The National Toxicology Program; 1986, pp. 9-10.
175. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
176. USPDI. 2002 : p. 426-427.
177. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
178. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
179. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
180. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
181. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
182. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
183. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
184. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:390.
185. Forsyth, DR, Jayasinghe, KSA, Roberts, CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with ibuprofen? *Eur J. Clin Pharmacol* 1988; 35(1) :85-88.
186. Small RE, Wilmot-Pater MG, McGee BA, Willis HE. Effects of misoprostol or ranitidine on ibuprofen pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1991; 10:870-872.
187. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Antihistamines (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:342.
188. Meltzer EO, Berman GD, Corren J, Pedinoff AJ, Doyle G, Waksman JA, Butkerait P, Cooper SA, Berlin RG, Wason S. Addition of ibuprofen to pseudoephedrine and Chlorpheniramine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:452-459.
189. Graves DA, Rotenberg KS, Woodworth JR, Amsel LP, Hinsvark ON. Bioavailability assessment of a new liquid controlled-release pseudoephedrine product. *Clin Pharm* 1985;4:1999-203.
190. Graves DA, Wecker MT, Meyer MC, Straughn AB, Amsel LP, Hinsvark ON, Bhargana AK, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release

- pseudoephedrine suspension. *Biopharm Drug Dispos* 1988;9:267-272.
191. Graves DA, Woodworth JR, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Single- and multiple-dose bioavailability studies for a controlled-release pseudoephedrine capsule formulation. *Curr Ther Res* 1988;43:630-635.
 192. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenburg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules. *J Pharm Sci* 1987;76:29-31.
 193. Simons FER, Gu X, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996;129:729-734.
 194. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972;61:903-905.
 195. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
 196. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
 197. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
 198. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
 199. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
 200. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
 201. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367-371.
 202. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
 203. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
 204. Vauzelle-Kervroedan F, d' Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
 205. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
 206. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
 207. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.

208. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60 mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-389; 1991.
209. Jawad SS, Ecces R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-76.
210. Taverner D, Dang C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999;24:47-51.
211. Data on File. A single-dose, double-blind, parallel, randomized, controlled study of nasal airflow rates in patients with nasal congestion treated with ibuprofen 200 mg and pseudoephedrine 30 mg compared with pseudoephedrine 30 mg, 45 mg, or 60 mg. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-315A; 1987.
212. Gu X, Simons KJ, St. Vincent JCM, Watson WTA, Reggin ill, Simons FER. Pseudoephedrine (PDE) pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with allergic rhinitis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:199.
213. Advil Cold & Sinus Plus Product Monograph by Pfizer Consumer Healthcare, a division of Pfizer Canada Inc., Control No. 143514, Date of Revision: March 23, 2011.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS À L'ATTENTION DES CONSOMMATEURS

Rhume + Sinus Formule-nuit

Comprimés d'ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine et maléate de chlorphénamine 2 mg

Ce dépliant est le troisième d'une série de trois monographies de produit publiée quand la vente de Rhume + Sinus Formule-nuit a été approuvé au Canada et est conçu particulièrement à l'attention des consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un sommaire et ne va pas tout dire au sujet de Rhume + Sinus Formule-nuit. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

L'emploi du médicament :

Soulage temporairement la combinaison des symptômes liés aux rhumes y compris : la congestion nasale, la fièvre, les douleurs légères, le mal de gorge, le mal de tête, l'écoulement nasal, les éternuements, le larmoiement et l'irritation des yeux, et la pression et la douleur sinusale.

L'action du médicament :

Ibuprofène réduit la fièvre et la douleur. Le chlorhydrate de pseudoéphédrine est un décongestionnant nasal. Le maléate de chlorphénamine est un antihistaminique.

Quand il ne faut pas l'administrer :

Ne pas utiliser Rhume + Sinus Formule-nuit dans les cas suivant :

- allergie/hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique (ASA), à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, au maléate de chlorphénamine, ou à tout ingrédient de Rhume + Sinus Formule-nuit (consultez la section des ingrédients non médicinaux de ce feuillet),
- ulcère gastroduodéal ou saignement gastro-intestinal,
- usage d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours après avoir cessé de prendre l'IMAO, l'acide

acétylsalicylique, ou autres AINS y compris tout autre produit contenant de l'ibuprofène, polypes nasaux (gonflement à l'intérieur du nez),

- asthme,
- manifestations allergiques comme l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et sévère mettant la vie en danger), urticaire, rhinite (nez congestionné ou qui coule en raison des allergies), éruptions cutanées ou autres symptômes allergiques,
- déshydratation (perte importante de liquides organiques) due aux vomissements, diarrhée ou absence d'apport hydrique,
- diagnostic de pression artérielle très élevée ou cardiopathie,
- sur le point de subir une chirurgie cardiaque ou vient juste d'en subir une,
- maladie hépatique grave,
- maladie rénale grave,
- maladie thyroïdienne,
- maladie de Raynaud (maladie du système circulatoire),
- lupus érythémateux disséminé,
- grossesse ou allaitement.

Liste des ingrédients médicinaux :

Ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine et maléate de chlorphénamine.

Liste des ingrédients non médicinaux importants :

- Acide stéarique, amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hypromellose, jaune #6 (AD & C), microcrystalline cellulose, polyéthylène glycol, povidone, rouge #40 (AD & C), silice colloïdale

Les posologies disponibles :

Chaque comprimé contient ibuprofène 200 mg, chlorhydrate de pseudoéphédrine 30mg et maléate de chlorphénamine 2mg.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

Précautions et mises en garde importants

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

AVANT de prendre Rhume + Sinus Formule-nuit, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivant :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'utilisez pas ce produit si vous prenez :

- un IMAO ou si vous avez arrêté d'en prendre au cours des 2 dernières semaines.
- de l'acide acétylsalicylique (ASA) ou autre médicament anti-inflammatoire.

Voici les médicaments qui peuvent interagir avec Rhume + Sinus Formule-nuit :

- Acétaminophène
- Acide acétylsalicylique (ASA)
- Médicaments pour les allergies
- Anticoagulants (médicaments qui retardent ou empêchent la coagulation sanguine)
- Anti-dépresseurs
- Antihypertenseurs (médicaments pour régler la pression artérielle)
- Antibiotiques (lévofloxacine)

- Benzodiazépines
- Médicaments contre le rhume
- Corticostéroïdes
- Cyclosporine
- Médicaments contre le diabète (incluant l'insuline et les agents anti-diabétiques oraux)
- Digoxine
- Diurétiques (pour l'élimination de l'urine)
- Lithium
- Méthotrexate
- Inhibiteur de la monoamine-oxydase
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment naproxène et ibuprofène
- Phénytoïne
- Probenécide
- Thyroxine

Tranquillisants et autres sédatifs

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

Ne fumez pas ou ne prenez pas d'alcool lorsque vous utilisez ce produit. L'alcool peut augmenter la somnolence.

LE BON EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes et enfants de 12 à 65 ans : Prendre 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas dépasser six comprimés dans 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans sans consulter un médecin. N'utilisez pas pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou 5 jours pour des douleurs ou des symptômes du rhume.

Surdose :

En cas de surdosage accidentel, appelez un centre antipoison, le service d'urgence d'un hôpital ou un médecin immédiatement même s'il n'y a aucun symptôme.

Dose manquée :

Continuez de prendre 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures au besoin après une dose oubliée. Ne prenez pas deux fois la dose recommandée après une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Rhume + Sinus Formule-nuit peut parfois causer des effets secondaires non désirés comme des brûlements d'estomac, de la constipation, des nausées, des ballonnements, une sécheresse de la bouche, de la nervosité ou de l'insomnie.

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

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

	Changement en ce qui a trait à la vision,		√	
	Rétention d'eau		√	

Ce produit peut causer de la somnolence. Faites preuve de prudence lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machinerie lourde.

Ceci ne constitue pas une liste complète des effets secondaires. Pour connaître tous les effets secondaires lors de l'usage de Rhume + Sinus Formule-nuit, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservez dans un contenant fermé hermétiquement et à la température ambiante (15 à 30°C). Garder hors de la portée des enfants. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à la santé d'un enfant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LA PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Demandez une assistance médicale d'urgence
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Rare	Les symptômes de réactions allergiques comprennent : éruptions cutanées, démangeaisons/rougeurs intenses, ampoules, gonflement ou trouble respiratoire			√
	Présence de sang dans les vomissements, selles sanglantes ou noires			√
	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée		√	
	Tintement ou bourdonnement d'oreille/vertige		√	

RAPPORTAGE DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez rapporter les réactions indésirables que vous présumez sont liées à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par un des 3 moyens suivants:

Remplissez un rapport en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

- **Appelez sans frais: 1-866-234-2345**
 - **Complétez un formulaire de rapport Canada Vigilance et :**
 - **télécopiez-le sans frais 1-866-678-6789,**
 - ou**
 - **envoyez-le par la poste à:**
- Canada Vigilance Program
Health Canada
Postal Locator 0701D
Ottawa, ON K1A 0K9**

Les étiquettes d'adresse préaffranchies, le Formulaire de Déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et les directives pour ce formulaire sont disponibles au site Web de

MedEffect™ Canada à :

www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE: Si vous avez besoin de renseignements concernant le traitement des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas les conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit en communiquant avec le promoteur, Vita Health Products Inc., 150, av. Beghin, Winnipeg, (Manitoba) R2J 3W2, et au : 1-800-665-8820.

Ce feuillet a été préparé par Vita Health Products Inc.

Monographie du produit disponible sur demande pour les médecins et pharmaciens.

Dernière révision : le 28 octobre 2011.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Rhume + Sinus formule-jour

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

Caplets

Analgésique/antipyrétique/décongestionnant nasal

Vita Health Products Inc.
150 Beghin Avenue
Winnipeg, (Manitoba) Canada, R2J 3W2
NUMÉRO DE CONTRÔLE : 149333

Dernière révision :
le 28 octobre 2011

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION AU PERSONNEL DE LA SANTÉ.....	3
DONNÉES RÉCAPITULATIVES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS	Error! Bookmark not defined.
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE.....	23
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES DE MANUTENTION	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
MICROBIOLOGIE	39
TOXICOLOGIE.....	39
RÉFÉRENCES.....	41
PARTIE III : INFORMATION AU CONSOMMATEUR.....	50

Rhume + Sinus formule-jour

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine USP

PARTIE I : INFORMATION AU PERSONNEL DE LA SANTÉ

DONNÉES RÉCAPITULATIVES SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme pharmaceutique/puissance	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
Oral	Caplet : Ibuprofène 20 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg	Aucun. <i>Pour une liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et emballage.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés Rhume + Sinus formule-jour sont indiqués pour :

- le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume, notamment la congestion nasale, le mal de tête, la fièvre et les douleurs légères et courbatures.

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour (ibuprofène 20 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg) sont des préparations sans ordonnance d'analgésique et de décongestionnant nasal.

Gériatrie (> 65 ans) :

Certaines études cliniques et l'expérience clinique suggèrent que l'usage de ce médicament par la population gériatrique est associé à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. L'usage de Rhume + Sinus formule-jour chez ces personnes n'est pas recommandé (consultez *Mises en garde et précautions* et *Posologie et administration*).

Pédiatrie ou (< 12 ans) :

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour ne sont pas indiqués pour les enfants âgés de moins de douze ans.

CONTRE-INDICATIONS

Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou de maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.

- Hypersensibilité connue ou présumée à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et emballage de la monographie du produit. Il est important de garder en tête le potentiel d'activité hétérospécifique entre différents AINS.
- Les caplets Rhume + Sinus formule-jour ne doivent pas être administrés à des patients souffrant du symptôme complet ou partiel des polypes nasaux ou pour qui l'œdème de Quincke, l'asthme, l'anaphylaxie, la réactivité bronchospastique, l'urticaire, la rhinite ou autres manifestations allergiques sont précipités par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles ont été recensées chez ces personnes. Aussi, les personnes qui souffrent des problèmes de santé énumérés ci-dessus pourraient éprouver une

grave réaction, même si elles ont utilisé des AINS par le passé sans éprouver d'effets indésirables.

- Déficience hépatique importante ou maladie hépatique évolutive.
- Fonction rénale souffrant d'une déficience ou détérioration grave (clairance de créatinine < 30 ml/min) Les personnes qui souffrent de déficiences rénales à des degrés moindres risquent d'éprouver une détérioration de leurs fonctions rénales si des AINS leurs sont prescrits et doivent donc être surveillées.
- L'usage de l'ibuprofène avec d'autres AINS n'est pas recommandé, étant donné l'absence de données démontrant des avantages coopératifs et les risques potentiels d'effets secondaires additionnels (consultez la section *Interaction médicamenteuse*).
- L'ibuprofène ne doit pas être administré à des enfants (c.-à-d. les personnes de 18 ans ou moins) souffrant d'une maladie du rein et à des enfants qui ont subi des pertes importantes de liquides organiques dues aux vomissements, à la diarrhée ou à l'absence d'apport de liquides.
- Les caplets Rhume + Sinus formule-jour ne doivent pas être administrés à des patients qui souffrent d'une hypersensibilité connue ou présumée à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, qui font ou qui ont fait usage d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours, qui ont reçu un diagnostic d'hypertension grave, ou qui souffrent d'une maladie coronarienne grave [63] (consultez la section *Interaction médicamenteuse*.)
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne devraient pas prendre de l'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiquée chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, en particulier lorsque l'ibuprofène a été administré auparavant.
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Chez les patients souffrant de maladie thyroïdienne.
- Chez les patients atteints de la maladie de Raynaud.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde sérieuses et précautions

- Les patients qui souffrent du glaucome à angle fermé, ou qui éprouvent des difficultés à uriner due à une hypertrophie de la prostate ne doivent pas faire usage de ce médicament, sauf si recommandé par un médecin [64] (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, d'hypertension ou autres conditions qui prédisposent à la rétention hydrique (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Équilibre cardiovasculaire, de liquides organiques et d'électrolytes* et la section *INTERACTION MÉDICAMENTEUSE, Antihypertenseurs*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant un risque d'irritation du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux avec antécédents de diverticulose, ou autres maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme recto-colite hémorragique et la maladie de Crohn (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal* et la section *INTERACTION MÉDICAMENTEUSE, Anticoagulants de type coumarine*).
- Faites preuve de prudence chez les patients présentant un risque élevé de toxicité rénale, comme ceux présentant une détérioration de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque, de trouble hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).
- Si des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, fréquence urinaire), une hématurie et une cystite se produisent, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue (consultez la section *AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).

Généralités

À l'instar de tout autre anti-inflammatoire, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'une infection.

Si des signes de nervosisme, des vertiges ou de l'insomnie se produisent, l'utilisation Rhume + Sinus formule-jour doit être immédiatement interrompue et un médecin doit être consulté. Rhume + Sinus formule-jour ne devrait pas être utilisé pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou 5 jours pour des symptômes ou des douleurs causés par le rhume.

Carcinogène et mutagène

Sans objet.

Cardiovasculaire

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

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, étant donné l'effet vasopresseur possible de la pseudoéphédrine. Il a été démontré que la pseudoéphédrine peut augmenter la pression artérielle chez les adultes normotensifs et chez les patients souffrant d'hypertension.

Le traitement à la pseudoéphédrine peut augmenter la fréquence cardiaque et peut causer de l'arythmie. Des extrasystoles ventriculaires (ESV) multifocales asymptomatiques ont été signalées suite à l'usage d'Actifed^{MD} (une combinaison de pseudoéphédrine avec antihistaminique et triprolidine), deux comprimés toutes les 4 heures en continu, pendant plusieurs jours pour traiter la congestion nasale [67]. Les ESV ont disparu en quelques jours après interruption de la prise du médicament.

Dépendance/tolérance

La pseudoéphédrine peut potentiellement entraîner la dépendance au médicament et des effets de sevrage. On rapporte qu'une femme avec antécédents de dépression a éprouvé des effets stimulants après ingestion quotidienne de 50 à 300 ml d'Actifed^{MD} (pseudoéphédrine et triprolidine) (la dose recommandée est de 30 ml par jour) [75]. Une femme de 37 ans a admis avoir pris 100 à 150 comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine quotidiennement [76]. Elle a augmenté graduellement la dose quotidienne au cours de 5 années précédentes pour contrecarrer la fatigue chronique, l'apathie et la dépression. Une tentative précédente de discontinuer l'usage du médicament a entraîné des hallucinations, une grave fatigue et une dépression. Une diminution lente de 200 à 300 mg/jour a occasionné le retour des symptômes de dépression; par la suite, la dose a été réduite plus lentement, de 90 mg/jour. Le patient a reçu par la suite un diagnostic de trouble du caractère mixte et de dépression réactionnelle.

Otorhinolaryngologie

Consultez la section *Contre-indications*.

Endocrine et métabolisme

Les patients souffrant d'une maladie thyroïdienne ne devraient pas prendre ce médicament. Consultez la section *Contre-indications*.

Équilibre électrolytique des humeurs

La rétention hydrique et l'œdème ont été observés chez les patients traités avec l'ibuprofène. Par conséquent, à l'instar de tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien, la possibilité de causer une insuffisance cardiaque chez un patient âgé ou chez un patient dont les fonctions cardiaques sont affaiblies doit être gardée à l'esprit. Les caplets Rhume + Sinus formule-jour doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions favorisant la rétention hydrique.

Avec le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, il existe un risque d'hyperkaliémie, en particulier en présence de patients souffrant de troubles médicaux comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale; de personnes âgées; ou de patients recevant des traitements concomitants avec bloqueurs adrénolytiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou autres substances diurétiques. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés périodiquement durant les traitements de longue durée, spécialement chez les patients qui sont à risque.

Gastro-intestinal

Consultez la section *Contre-indications*. Une grave toxicité gastro-intestinale, comme l'ulcère gastroduodénal, la perforation et l'hémorragie digestive, parfois grave et à l'occasion mortelle, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptôme, chez les patients traités avec des AINS, notamment l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs au tractus gastro-intestinal supérieur, comme la dyspepsie, sont courants et se manifestent très tôt dans le traitement. Le médecin doit demeurer en alerte face aux risques d'ulcère ou d'hémorragie chez les patients traités aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, même si aucun symptôme du tractus gastro-intestinal n'a préalablement été observé.

Chez les patients observés lors d'études cliniques sur de telles substances, des ulcères symptomatiques au tractus gastro-intestinal supérieur, une hémorragie massive ou une perforation semblent se produire chez approximativement 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit après une année et la probabilité augmente de plus belle. L'incidence de ces complications augmente en même temps que la dose.

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour devraient être administrés sous supervision médicale étroite chez les patients enclins à une irritation du tractus gastro-intestinal, en particulier chez ceux qui ont un antécédent d'ulcère gastroduodénal, diverticulose ou autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas la médecin doit soupeser les bénéfices du traitement par rapport aux risques possibles.

Le médecin doit informer le patient à propos des signes ou des symptômes d'une grave toxicité gastro-intestinale et lui indiquer de communiquer immédiatement avec un médecin s'il éprouve une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes suggérant un ulcère gastro-intestinal ou une hémorragie. Étant donné la probabilité de graves ulcères ou hémorragies sans symptômes précurseurs, le médecin doit suivre le patient traité de façon chronique, en contrôlant périodiquement son hémoglobine, en restant vigilant face à l'apparition de signes ou de symptômes d'ulcération et d'hémorragie et doit informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si un ulcère est soupçonné ou confirmé, ou si une hémorragie gastro-intestinale survient, la prise de caplets Rhume + Sinus formule-jour doit être immédiatement interrompue, un traitement approprié doit être entrepris et le patient doit être suivi étroitement.

Aucune étude, à ce jour, n'a identifié de groupe de patients qui ne risque pas de développer des ulcères ou d'être victime d'hémorragies. Des risques accrus ont été associés à la présence d'antécédents d'événements gastro-intestinaux graves et à d'autres facteurs comme l'excès d'alcool, le tabagisme, l'âge, la sexe féminin, et l'usage de stéroïdes oraux concomitants et d'anticoagulants. Les études, à ce jour, démontrent que tous les AINS peuvent produire des événements indésirables au tractus gastro-intestinal. Même si les données actuelles ne reconnaissent pas clairement de différences entre les risques associés aux différents AINS, elles pourraient éventuellement le faire.

Il n'existe pas de preuve définitive que l'administration concomitante d'histamine antagoniste des récepteurs H₂ ou d'antiacides prévient l'apparition d'effets secondaires gastro-intestinaux ou

permettra la poursuite du traitement aux Rhume + Sinus formule-jour lorsque ou si ces effets indésirables se présentent.

Des colites ischémiques ont été signalées suite à l'ingestion de pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes en période de périménopause ont ingéré différentes quantités de pseudoéphédrine (60 mg ou plus quotidiennement) pour le traitement de troubles des voies respiratoires supérieures [65]. Toutes les patientes ont ingéré de la pseudoéphédrine dans les semaines précédant l'apparition des symptômes et elles se sont toutes présentées en se plaignant de douleurs abdominales aiguës associées à la présence de sang frais dans les selles. Dans chaque cas, une coloscopie a révélé une colite segmentaire caractérisée par une muqueuse du côlon hyperhémique œdémateuse, le plus souvent dans la région de l'angle gauche du côlon, se prolongeant néanmoins plus haut pour affecter le côlon transverse. Plusieurs occurrences d'hémorragie franche de la muqueuse ont été observées. Des échantillons de biopsie de la muqueuse ont révélé des changements inflammatoires aigus cohérents avec une colite ischémique. Dans chaque cas, le patient a pu guérir sans afficher d'autres incidents ou récurrence des symptômes après l'interruption de la prise de pseudoéphédrine.

Génito-urinaire

Certains AINS sont connus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, pollakiurie), hématurie ou cystite. L'apparition de ces symptômes peut se produire à tout moment après le début du traitement aux AINS. Certains cas se sont aggravés si le traitement s'est poursuivi. Si des symptômes urinaires surviennent, le traitement aux Rhume + Sinus formule-jour doit être interrompu immédiatement afin de parvenir à la guérison. Cette mesure doit être entreprise avant que toute investigation ou traitement des voies urinaires ne soit réalisé.

Hématologique

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

La dyscrasie sanguine (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplastique et l'agranulocytose) associée à la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien sont rares, mais peuvent survenir avec de graves conséquences.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme c'est le cas pour d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations près de la limite de l'une ou plusieurs épreuves (AST, ALT, phosphatase alcaline) de fonction hépatique peuvent se produire chez un certain pourcentage des patients pouvant atteindre 15 %. Ces anomalies peuvent progresser, rester essentiellement inchangées ou demeurer transitoires dans le cadre d'un traitement continu. Tout patient qui subit un traitement avec ce médicament et qui présente des symptômes ou signes suggérant un trouble hépatique, ou chez qui un essai hépatique anormal est intervenu, doit être évalué afin de déceler des indices de développement de réactions hépatiques plus graves. Des réactions hépatiques graves, qui incluent notamment l'ictère et des cas d'hépatite fatale, ont été signalées suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats anormaux d'essais hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et symptômes cohérents avec une maladie hépatique se développent, ou si des manifestations systémiques se produisent (par ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), la prise de ce médicament doit être interrompue.

Durant un traitement de longue durée, les fonctions hépatiques doivent être contrôlées de façon périodique par voie d'épreuves. Si besoin est de prescrire ce médicament en présence de fonctions hépatiques altérées, ce doit l'être sous étroite supervision.

La fréquence de l'atteinte hépatique chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991, a été examinée [73]. On a prescrit de l'ibuprofène chez 311 716 de ces patients. L'incidence d'atteinte hépatique chez les personnes qui ont fait usage d'ibuprofène était de 1,6/100 000; c'était la plus faible incidence parmi les 8 AINS à l'étude et l'incidence était significativement plus basse que celle chez les usagers de kétoprofène, piroxicam, fenbufène ou sulindac. Pour le groupe d'usagers des AINS, les seuls facteurs qui ont des effets indépendants sur l'occurrence de l'atteinte hépatique aiguë furent l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'une polyarthrite rhumatoïde. Selon les données, l'usage à court terme de l'ibuprofène comme analgésique ou antipyrétique ne devrait pas causer de problème concernant le développement des maladies hépatiques.

Immunitaire

Les patients qui souffrent de polypose nasale complète ou partielle, de rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas faire usage d'AAS ou d'autres anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïde sont survenues chez de telles personnes même si elles avaient ingéré des AINS par le passé sans éprouver d'effets indésirables (consultez la section *Contre-indications*).

Occasionnellement, avec certains AINS, les symptômes de la méningite à liquide clair (cou raide, maux de tête graves, nausées et vomissements, fièvre ou facultés troubles) ont été observés. Les patients souffrant de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, connectivité mixte des tissus, etc.) semblent y être prédisposés. Par conséquent, chez de tels patients, le médecin doit rester vigilant face au développement de cette complication.

Neurologique

Certains patients qui font usage de l'ibuprofène peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou une dépression. Les patients qui éprouvent ces effets secondaires doivent être prudents lorsqu'ils effectuent des activités qui exigent de la vigilance.

Des concentrations élevées de plasma de phénylalanine chez les personnes souffrant de phénylcétonurie peuvent exacerber les effets de la pseudoéphédrine sur le SNC.

Ophtalmologique

Une vision brouillée ou diminuée a été signalée suite à la prise d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes se manifestent, la prise de ce médicament doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être réalisé; un examen ophtalmologique doit être prévu à intervalles réguliers pendant une période prolongée pour tout patient à qui ce médicament est

administré.

Les patients qui souffrent du glaucome doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Considérations péri-opératoires

Consultez la section *Contre-indications*. De façon générale, la prise d'AINS doit être interrompue avant toute chirurgie afin de diminuer le risque d'hémorragie post-opératoire [161].

Psychiatrique

Consultez la section *Avertissement et précautions, neurologique*.

Rénal

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant une longue période chez certains animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, la néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et autres syndromes néphrotiques occasionnels ont été signalés.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients avec conditions prérénales menant à la réduction du débit ou du volume sanguin, où les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner une réduction de dose dépendant de la formation de la prostaglandine et peut précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients chez qui le risque d'éprouver cette réaction est le plus grand sont ceux qui souffrent d'une déficience des fonctions rénales, d'insuffisance cardiaque, de trouble hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'interruption du traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivie d'un retour à la condition de santé préalable au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; par conséquent, le médicament doit être utilisé avec beaucoup de vigilance chez les patients souffrant d'une fonction rénale affaiblie. Dans ces cas-là, l'administration de doses plus faibles de caplets Rhume + Sinus formule-jour doit être envisagée et les patients surveillés de près.

Durant un traitement de longue durée, les fonctions hépatiques doivent être contrôlées de façon périodique.

La pseudoéphédrine et son métabolite actif sont principalement excrétés par les reins [33]. Conséquemment, le dosage devrait être ajusté pour les patients souffrant d'une fonction rénale affaiblie. Des mouvements spasmodiques myocloniques et un comportement bizarre ont été signalés chez un patient sous hémodialyse avec insuffisance rénale au stade ultime après ingestion de 60 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour pendant 12 jours pour traiter la congestion nasale [70].

Respiratoire

Les patients souffrant d'asthme ne doivent pas prendre d'ASA non plus que d'aucun autre agent anti-inflammatoire non-stéroïdien. Des réactions anaphylactoïdes sont survenues chez de telles personnes

même si elles avaient ingéré des AINS par le passé sans éprouver d'effets indésirables (consultez la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Sensibilité/résistance

Les patients sensibles à l'un ou l'autre des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient également être sensibles à l'un ou l'autre des AINS.

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet.

Peau

La pseudoéphédrine peut provoquer des éruptions cutanées non pigmentantes de type fixe, généralement indurées, érythémateuses, pruritiques, douloureuses et oedomateuses. La réaction a tendance à survenir 24 heures après l'administration de pseudoéphédrine pour se résorber de 2 à 3 jours après l'interruption.

Populations particulières

Femmes enceintes : Rhume + Sinus formule-jour est contre-indiqué durant la grossesse.

Femmes allaitant : Rhume + Sinus formule-jour est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Clientèle pédiatrique : Rhume + Sinus formule-jour est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les patients de plus de 65 ans qui sont frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de souffrir d'un éventail d'effets indésirables suite à l'ingestion de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et aux saignements. La plupart des rapports d'événements gastro-intestinaux fatals surviennent dans cette population. Les patients plus âgés courent également le risque de souffrir d'ulcération et de saignement de la partie inférieure de l'œsophage. Il existe également une susceptibilité accrue aux effets des amines sympathomimétiques observée chez les personnes âgées.

Rhume + Sinus formule-jour est contre-indiqué chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance et tests de laboratoire

Pour les *Mises en garde et précautions* liées à l'usage de Rhume + Sinus formule-jour et à la surveillance et tests de laboratoire, consultez la section *Équilibre électrolytique des humeurs, tractus gastro-intestinal, hématologiques, hépatiques, rénales et sous-populations : Personnes âgées*.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament lors d'études cliniques

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, le taux d'effets indésirables observé lors de ces essais pourrait ne pas être un reflet précis de celui qui est observé dans la pratique et ne doit pas être comparé à celui d'études cliniques sur des médicaments différents. L'information qu'offrent les études cliniques à propos des effets indésirables est utile à l'identification de ces événements en liaison avec le médicament et à leur taux approximatif d'apparition.

Études d'innocuité sur la combinaison ibuprofène et pseudoéphédrine

Chez les patients souffrant d'infection des voies respiratoires supérieures et traités avec soit 200 mg d'ibuprofène plus 30 mg de pseudoéphédrine (n = 294), 500 mg d'acétaminophène (n = 296) ou d'un placebo (n = 146), la fréquence des effets indésirables (touchant principalement le tractus gastro-intestinal et le SNC) [83].

Dans une étude clinique contrôlée à double insu sur 58 sujets souffrant d'une infection rhinovirus, la pseudoéphédrine seule ou combinée à l'ibuprofène a été bien tolérée [84]. La tendance démontre que les symptômes associés à la stimulation sympathique revenaient plus fréquemment chez les sujets traités à la pseudoéphédrine (60 mg, soit seule, soit avec 200 mg d'ibuprofène) que chez ceux qui avaient reçu un placebo. Les trois groupes de traitement étaient similaires au niveau du rythme cardiaque moyen et de la tension artérielle moyenne.

Études d'innocuité sur l'ibuprofène :

Les résultats d'une étude contrôlée à double insu sur des sujets en santé (N = 1 246) représentatifs d'une population utilisant des analgésiques en vente libre indique que l'ibuprofène à un dosage de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs est bien toléré [85]. La fréquence des effets indésirables était similaire dans le groupe qui prenait le placebo et dans celui qui prenait l'ibuprofène (16 % avec le placebo par rapport à 19 % avec l'ibuprofène). Les effets indésirables les plus fréquents au niveau gastro-intestinal (ceux signalés par 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans la proportion d'interruption du traitement à cause d'effets indésirables gastro-intestinaux. Dix-sept sujets (1,4 %) présentaient des tests sanguins occultes positifs : la fréquence était comparable pour les deux traitements.

Dans deux analyses multi études [86,87], une méta-analyse [88] et une analyse documentaire [89], l'ibuprofène n'a démontré qu'une faible incidence de réaction gastro-intestinale au médicament, comparable à celle de l'acétaminophène et du placebo. Lors d'études épidémiologiques, l'ibuprofène a exhibé avec constance le risque relatif le plus bas de complications gastro-intestinales graves comparativement à d'autres AINS et à l'acide acétylsalicylique [90,91,92]. Ni symptôme ni syndrome non prévu par la pharmacologie du médicament n'a émergé dans les études ou n'aurait pu être anticipé sur la base d'un usage extensif de l'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique chez les adultes.

Garcia-Rodriguez a produit un rapport sur la fréquence de l'atteinte hépatique aigüe chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au Pays de Galles entre 1987 et 1991, parmi

lesquelles 311 716 ont reçu de l'ibuprofène sous prescription [73]. L'incidence d'atteinte hépatique aiguë parmi les utilisateurs d'ibuprofène est de 1,6/100 000. C'est la plus faible incidence parmi les 8 AINS à l'étude et l'incidence était significativement plus basse que celle chez les usagers du kétoprofène, piroxicam, fenbufène ou sulindac. Pour le groupe d'usagers des AINS, les seuls facteurs qui ont des effets indépendants sur l'occurrence de l'atteinte hépatique aiguë furent l'usage simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'une polyarthrite rhumatoïde.

Deux études d'innocuité à grande échelle sur l'ibuprofène ont examiné le risque potentiel de nombreux effets rares liés à l'action pharmacologique des AINS chez les enfants : saignement gastro-intestinal, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie.

Le projet Children's Analgesic Medicine Project (CAMP) était une étude prospective ouverte non randomisée, multicentrique, à tout venant, comparant l'innocuité de la suspension d'ibuprofène combinée à une suspension d'acétaminophène chez les enfants souffrant de fièvre et/ou de douleurs [94]. Un total de 424 pédiatres ont inscrit des enfants dans 69 cliniques aux É.-U.; 14 281 étaient âgés de moins de 2 ans, tandis que 15 863 avaient entre 2 et 12 ans. Parmi les enfants de moins de 2 ans, la fièvre, les vomissements, la diarrhée, la rhinite, l'éruption cutanée et l'otite étaient les seuls effets indésirables présentant une fréquence de > 1 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement (ibuprofène ou acétaminophène). Parmi les enfants de 2 ans, les seuls effets indésirables présentant une fréquence de >1 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement étaient la rhinite, la pharyngite et l'otite. Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés dans le cas des deux traitements et dans les deux groupes d'âge. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave (pas d'anaphylaxie, de syndrome de Reye, d'insuffisance rénale ou de saignement/perforation du tractus (GI). Le pourcentage d'enfants plus jeunes présentant des effets négatifs était légèrement plus élevé dans le groupe auquel était administré de l'ibuprofène (17,6 % par rapport à 15,0 %); des résultats similaires ont été notés chez les enfants plus âgés (11,9 % par rapport à 10,7 %). La différence pourrait être due à la préférence des médecins pour le traitement des enfants plus malades à l'ibuprofène. En gros, l'ibuprofène a démontré un profil d'effets indésirables similaire à celui de l'acétaminophène.

L'étude Boston Fever était une étude randomisée à double insu évaluant le risque d'événements indésirables rares, mais graves après utilisation d'une suspension d'ibuprofène chez les enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans [95,96,97]. L'étude évaluait un total de 83 915 enfants inscrits par 1 735 pédiatres, médecins de famille et omnipraticiens aux États-Unis. Les enfants ont été sélectionnés au hasard pour recevoir une suspension de 5 mg/kg d'ibuprofène (N = 27,948), une suspension de 10 mg/kg d'ibuprofène (N = 27,837), ou une suspension de 12 mg/kg d'acétaminophène (N = 28,130). Les médicaments furent administrés toutes les 4 à 6 heures au besoin, pour un total allant jusqu'à cinq doses par jour. L'étude a enregistré des hospitalisations pour saignement GI aigu, insuffisance rénale aiguë et réaction anaphylactique, et une surveillance de l'apparition du syndrome de Reye a été exercée. Dans la population entière, les auteurs n'ont trouvé aucune différence importante au niveau du saignement GI, de l'insuffisance rénale aiguë ou de l'anaphylaxie entre les enfants traités à l'ibuprofène ou à l'acétaminophène. Aucun cas de syndrome de Reye ne fut observé.

Événements indésirables avec doses d'ibuprofène de $\geq 1\ 200$ mg/jour :

Gastro-intestinal

Lors d'études cliniques sur les AINS, des ulcères symptomatiques au tractus gastro-intestinal supérieur, une hémorragie massive ou une perforation se sont produites chez approximativement 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit après un an. L'incidence de ces complications GI augmente en même temps que la dose.

Incidence 3 à 9 % : nausée, douleurs épigastriques, aigreurs d'estomac. Incidence 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnements ou flatulence). Incidence < 1 % : ulcère duodénal ou gastrique avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, mélaena, hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale (SGOT, phosphatase alcaline et bilirubine dans le sérum).

Allergique

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

Système nerveux central

Incidence 3 à 9 % : vertiges. Incidence 1 à 3 % : maux de tête, nervosisme. Incidence < 1 % : dépression, insomnie. Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

La méningite aseptique et la méningo-encéphalite, dans un cas avec accompagnement d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez les patients qui prennent de façon intermittente de l'ibuprofène et n'ont aucune maladie des tissus conjonctifs.

Dermatologique

Incidence 3 à 9 % : éruption cutanée (incluant le type maculopapulaire). Incidence 1 à 3 % : prurit. Incidence < 1 % : éruptions vésicobulleuses, urticaire, érythème polyforme. Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Cardiovasculaire

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

Affectant les sens

Incidence 1 à 3 % : acouphènes. Incidence < 1 % : amblyopie (vision embrouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs). Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologique

Incidence < 1 % : leucopénie, diminution des taux d'hémoglobine et hématocrite. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex. purpura, épistaxis, hématurie, ménorrhagie).

Hépatique

Une augmentation des enzymes du foie peut se produire jusqu'à chez 15 % des patients traités à l'ibuprofène.

Rénal

La néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et autres syndromes néphrotiques occasionnels ont été signalés. La nécrose papillaire rénale a été signalée. Relation de cause à effet inconnue : libération ralentie de la créatinine, polyurie, azotémie.

Endocrine

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Retard menstruel pouvant atteindre 2 semaines et saignement utérin dysfonctionnel sont survenus chez neuf patients prenant de l'ibuprofène, à une dose de 400 mg trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolique

Incidence 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention d'eau.

Réactions indésirables au médicament après mise sur le marché

Réactions indésirables signalées spontanément sur les produits ibuprofène/pseudoéphédrine

Depuis les débuts de la mise en marché d'une combinaison de produits d'ibuprofène/pseudoéphédrine, plus de 3 milliards de doses ont été distribuées aux États-Unis seulement. Durant la période couvrant 1989 à 2000, 411 rapports ont été reçus décrivant 699 effets indésirables sur le médicament à travers le monde pour tous les produits mis en marché contenant une combinaison d'ibuprofène et de pseudoéphédrine. Cinquante-trois des rapports étaient associés à des résultats sérieux, entraînant généralement l'hospitalisation. Un décès fut signalé; d'après le rapporteur, la mort était liée à une septicémie à staphylocoque et non à l'ibuprofène/pseudoéphédrine. Le tableau 1 répertorie les événements qui furent spontanément signalés trois fois ou plus, par systèmes et appareils de l'organisme et termes privilégiés provenant d'un dictionnaire de codage (COSTART dans la plupart des cas, mais également MedDRA).

Tableau 1 Réactions indésirables signalées spontanément trois fois ou plus suite à l'usage des produits contenant de l'ibuprofène/pseudoéphédrine (août 1989 au 31 décembre 2000)

Système et appareils de l'organisme	Terme privilégié	Nombre d'événements
Le corps comme un tout	Réaction allergique	13
	Anaphylaxie	3
	Asthénie	11
	Fièvre	6
	Mal de tête	9
	Malaise	4
	Aucun effet des médicaments	132
	Œdème, visage	14
	Surdose	3
	Douleur	7
	Douleur, abdomen	10

Système et appareils de l'organisme	Terme privilégié	Nombre d'événements
	Réaction, aggravée	6
	Réaction, non évaluée	9
Système cardiovasculaire	Fibrillation, auriculaire	3
	Hémorragie, cérébrale	3
	Hypertension	12
	Hypotension	3
	Ischémie, cérébrale	3
	Palpitations	6
	Tachycardie	5
	Vasodilatation	12
	Système digestif	Diarrhée
Dyspepsie		11
Mélæna		4
Nausée		17
Vomissements		9
Anémique et lymphatique	Purpura, thrombopénique	3
	Thrombocytopénie	4
Métabolique et nutritionnel	Œdème, périphérique	3
Musculosquelettique	Fibrillation	6
Système nerveux	Vertiges	29
	Euphorie	4
	Insomnie	26
	Nervosisme	16
	Paresthésie	4
	Somnolence	13
	Tremblements	3
Système respiratoire	Asthme	3
	Dyspnée	10
	Épistaxis	5
	Rhinite	10
Peau et appendices	Œdème de Quincke	9
	Prurit	22
	Éruption cutanée	30
	Éruption cutanée, maculopapulaire	12
	Sudation	5
	Urticaire	15
Affectant les sens	Diplopie	4
	Parosmie	3
	Acouphène	3
	Vision anormale	3
Appareil génito-urinaire	Rétention urinaire	6

Données d'innocuité sur la pseudoéphédrine à partir de rapports de cas

Hyperthermie

Un homme de 21 ans qui prenait de la pseudoéphédrine dans le but de perdre du poids est mort subitement après avoir reçu un vaccin inactivé par la chaleur et le phénol contre la fièvre typhoïde et l'encéphalite japonaise [98]. Sur un parcours de 4 km où il courait 75 minutes après l'inoculation, il s'est effondré et a été découvert sans pouls et apnéique. Il était en état d'asystolie, avec une température rectale de 42,2°C. Tous les efforts de réanimation et de refroidissement se sont avérés infructueux. Il n'y avait aucune évidence d'urticaire, d'angioedème, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou d'hémorragie pétéchiale. Les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine pourraient avoir diminué la capacité de refroidissement de son organisme et avoir accru sa sensibilité aux effets négatifs liés à la chaleur. Les effets pyrogéniques combinés des vaccins, de l'exercice, d'une légère obésité et d'un système thermorégulateur affaibli pourraient avoir contribué à la mort du patient.

Effets cardiovasculaires indésirables

L'hypertension et la perte de conscience ont été signalées chez un homme de 17 ans, 30 minutes après l'ingestion d'un comprimé de pseudoéphédrine de 60 mg [99]. Lors de son admission, le patient présentait une tension artérielle de 170/110 mmHg, son pouls battait à 124 battements à la minute et il était réfractaire au stimulus à la douleur. Environ 1 heure après l'ingestion de la pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. Sa tension artérielle était revenue à 124/80 mmHg; son pouls battait à 96 battements à la minute. La pseudoéphédrine pourrait avoir induit un état d'ischémie cérébrale relative causée par la vasoconstriction carotidienne.

L'hypotension posturale a été signalée chez un pilote d'avion de 28 ans après administration de 60 mg de pseudoéphédrine trois fois par jour pendant 2 jours. Un examen physique a révélé une tension artérielle de 115/74 mmHg en supination, qui est passée à 96/60 lors du relèvement; elle était associée à des vertiges d'une durée de 10 à 15 secondes. Les symptômes ont disparu après interruption de la prise de pseudoéphédrine et sont réapparus après une reprise du médicament [100].

Il a été signalé que la pseudoéphédrine avait causé un spasme de l'artère coronaire et un infarctus myocardique chez l'homme de 28 ans [101]. Le patient souffrant d'une rhinite a pris 30 mg de pseudoéphédrine et a éprouvé une pression thoracique. Le lendemain soir, il a pris 60 mg de plus du médicament et a éprouvé une écrasante pression thoracique. Un électrocardiogramme a démontré une élévation du segment ST consécutive à l'infarctus myocardique et un taux élevé d'enzymes cardiaques. La douleur et les changements électrocardiographiques sont disparus après administration de nitroglycérine par voie sublinguale.

Effets dermatologiques indésirables

Brownstein a signalé deux cas d'éruptions cutanées de type fixe après usage d'Actifed^{MD}, une combinaison de pseudoéphédrine avec un antihistaminique, la triprolidine [102]. L'éruption a subsisté pendant quelques jours une fois l'administration du médicament interrompue, mais elle est réapparue après reprise de l'Actifed. L'un des deux patients a tenté trois fois de prendre de la pseudoéphédrine à des doses de 50 mg. Chaque fois, l'éruption cutanée est réapparue aux mêmes endroits. Une éruption causée par un médicament déterminé a été décrite chez une femme de 48 ans en deux occasions après administration de pseudoéphédrine [103]. Des plaques érythémateuses indurées sont apparues sur la

paupière supérieure droite, les coudes, la région cubitale antérieure, les aisselles et la partie inférieure des jambes. Les lésions étaient légèrement pruritiques. L'interruption de l'administration de pseudoéphédrine et une thérapie corticostéroïde ont effacé l'éruption en deux occasions. Deux cas similaires d'éruptions causées par un médicament déterminé à base de pseudoéphédrine ont également été signalés [104].

Dans de multiples épisodes séparés survenus sur une période de 19 ans, un homme a développé un prurit intense des doigts environ 12 heures après avoir ingéré un produit à base de pseudoéphédrine [105]. Ce prurit a été suivi de rougeurs intenses, d'enflure, de sensation de chaleur et de papules blanches sur les doigts. L'enflure a subsisté pendant 7 jours et a été suivie d'une desquamation qui a duré environ 2 semaines.

Après avoir ingéré un médicament contenant de la triprolidine plus 60 mg de pseudoéphédrine, un garçon de 10 ans a développé une plaque œdémateuse érythémateuse [106]. La lésion est disparue dans les 2 semaines et est réapparue au même endroit après reprise de 30 mg de pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine a été associée à la pseudo-scarlatine chez une femme de 32 ans [107]. La réaction est réapparue lors d'une reprise de pseudoéphédrine.

Autres types d'effets indésirables

Une agitation grave, des cris et de la confusion se sont manifestés chez un bébé de 10 mois souffrant de phénylcétonurie après administration de 15 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures pour le traitement d'une otite aiguë. Les symptômes ont été notés une heure après la première dose et sont réapparus après chacune des deux doses subséquentes. Après interruption de l'administration de pseudoéphédrine, aucun autre épisode ne s'est produit. La concentration de phénylanine dans le plasma du patient, qui variait auparavant de 2 à 7 mg/dL, est passée à 12 mg/dL durant la maladie [108].

Une femme de 18 ans a développé des symptômes présentant un syndrome de choc toxique récurrent après avoir ingéré une préparation contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine et l'administration de 60 mg de pseudoéphédrine [109]. Aucun symptôme n'est réapparue pendant 1 an, période durant laquelle elle a évité tout médicament contenant de la pseudoéphédrine. Lorsqu'elle a utilisé par inadvertance un sirop pour la toux contenant de la pseudoéphédrine, les symptômes de choc toxique sont réapparus.

INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS

Interactions graves avec les médicaments

- Avec l'acétaminophène, le risque d'effet indésirable rénal pourrait augmenter.
- Avec l'acide acétylsalicylique (ASA), d'autres AINS comprenant de l'ibuprofène pourraient entraîner de possibles effets secondaires supplémentaires (consultez la section *Contre-indications*).
- Avec les anticoagulants, un accroissement des risques d'effets indésirables pourrait se déclencher pour le tractus gastro-intestinal (p.ex. ulcération et saignement).
- Avec les antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être pesés séparément.
- Avec la digoxine, la concentration de digoxine dans le sérum pourrait accroître ainsi que le risque de toxicité associée à la digoxine.
- Avec les diurétiques, pourrait réduire l'effet diurétique.
- Avec les agents hypoglycémiques (insuline et agents oraux), pourrait accroître le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium pourrait augmenter le taux de lithium dans le plasma, réduire l'élimination de lithium par les reins et accroître le risque de toxicité associée au lithium.
- Avec le méthotrexate, pourrait augmenter le risque de toxicité associée au méthotrexate.
- Avec les inhibiteurs de monoamine - oxydase, une crise d'hypertension et d'autres effets indésirables graves pourrait être entraînés(consultez la section *Contre-indications*).

Vue d'ensemble

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour ne sont pas recommandés pour usage concomitant avec d'autres AINS, entre autres l'AS et d'autres types d'ibuprofène. Les interactions du médicament documentées ou possibles avec les caplets d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et autres médicaments protidiés.

Interactions médicament à médicament

Les médicaments répertoriés dans cette section sont basés sur des rapports de cas d'interaction avec le médicament ou sur des études ou interactions potentielles dues à la magnitude prévue et à la gravité de l'interaction (c.-à-d. ceux qui sont identifiés comme contre-indiqués).

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'usage conjoint avec des caplets d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine n'est pas recommandé : il pourrait accroître le risque d'effet rénal indésirable.

Acide acétylsalicylique (ASA) ou autres AINS

À cause de la possibilité d'effets secondaires supplémentaires, l'utilisation des Rhume + Sinus formule-jour en sus de tout autre AINS, y compris l'ASA, n'est pas recommandée. Les études animales démontrent que de l'acide acétylsalicyliques administré en combinaison avec les AINS, incluant

l'ibuprofène, entraîne une diminution marquée de l'activité anti-inflammatoire avec un niveau sanguin abaissé par rapport au médicament qui ne contient pas d'acide acétylsalicylique. Des études de biodisponibilité de dose simple sur des volontaires normaux n'ont démontré aucun effet de l'acide acétylsalicylique combiné à l'ibuprofène sur le niveau sanguin. Aucune étude clinique corrélative n'a été menée (consultez la section *Contre-indications*).

Antiacides [82]

Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y avait aucune interférence avec l'absorption d'ibuprofène lorsqu'il est administré en conjonction avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

Anticoagulants [77,78]

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

Antihypertenseurs

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS pourrait avoir un effet sur le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent élever la tension artérielle chez les patients recevant un médicament antihypertenseur. Deux méta-analyses [157,158] ont observé cette relation avec les AINS en tant que classe et avec certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas affecté de façon significative la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conséquemment à cette absence d'effet, une étude effectuée par Davies et al.[159] a démontré que 1 600 mg/jour d'ibuprofène pendant 14 jours n'avait pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bloquants β -adrénergiques. L'étude de Houston et coll.[160] n'a démontré aucun effet suite à une thérapie de trois semaines à l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ne sait pas si cette absence d'interaction s'étend aux autres classes de bloquants de canal calcique.

Lorsque la pression de perfusion rénale est réduite, à la fois les prostaglandines et les angiotensines II sont d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale.[153] Comme classe, la combinaison des AINS et de l'angiotensine convertissant l'inhibiteur d'enzyme pourrait en théorie présenter le potentiel de diminuer la fonction rénale. Une étude a découvert une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités à l'hydrochlorothiazide et au fosinopril ayant reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois.[154] Par contraste, l'étude Minuz[155] n'a découvert aucun effet antihypertenseur de l'énalapril ou de la rénine dans le plasma ou de l'aldostérone après deux jours de traitement d'ibuprofène à 1 200 mg/jour.

Il est clair que la relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est pas très bien définie. Les avantages d'une médication concomitante devraient être analysés et comparés aux risques potentiels

avant qu'elle ne soit prescrite. Si l'ibuprofène est recommandé pour un usage à **long terme**, alors un contrôle de la tension artérielle périodique pourrait être utile. Le contrôle de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène est recommandé comme **analgésique à court terme**.

Médicaments contre la toux et le rhume/les allergies

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

Digoxine [156]

L'ibuprofène a démontré une augmentation de la concentration de digoxine. Un contrôle accru et des ajustements de dosage supplémentaires de glucoside digitalis pourraient être nécessaires durant et après la thérapie à l'ibuprofène administrée conjointement.

Diurétiques

Des études cliniques, de même que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire le facteur natriurétique du furosémide et des thiazides chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale de la prostaglandine. Durant une thérapie concomitante à l'ibuprofène, le patient doit être surveillé de près pour déceler tout signe d'insuffisance rénale aussi bien que pour s'assurer de l'efficacité diurétique.

Antagonistes H2

Lors d'études sur des volontaires humains, la coadministration de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a présenté aucun effet substantif sur les concentrations de sérum d'ibuprofène.

Agents hypoglycémiques

L'ibuprofène pourrait augmenter les effets hypoglycémiques des agents antidiabétiques oraux et de l'insuline.

Lithium [80]

L'ibuprofène a produit une augmentation du taux de lithium dans le plasma et une réduction de la libération rénale de lithium dans une étude sur onze volontaires en santé. La concentration moyenne de lithium minimum a augmenté de 15 % et la libération rénale de lithium a diminué de 19 % durant cette période d'administration concomitante de médicaments. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale de la prostaglandine par l'ibuprofène. En conséquence, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés conjointement, les sujets doivent être observés avec soin pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate [79]

On a signalé que l'ibuprofène, tout aussi bien que d'autres AINS, inhibe concurrentiellement l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de reins de lapins. C'est une indication possible que l'ibuprofène pourrait augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut être vigilant lorsque l'ibuprofène est administré conjointement avec le méthotrexate.

Inhibiteurs de monoamine – oxydase

Rhume + Sinus formule-jour ne devrait pas être pris en même temps que des inhibiteurs MAO ni dans les 14 jours suivant la prise d'un IMAO. Les inhibiteurs MAO sont prescrits pour le traitement de la dépression, des problèmes psychiatriques ou émotionnels ou de la maladie de Parkinson. Une crise d'hypertension et d'autres effets indésirables graves ont été signalés chez les patients prenant de la pseudoéphédrine ou tout autre médicament sympathomimétique – tel que l'éphédrine – en combinaison avec un inhibiteur MAO ou peu après l'interruption de ce médicament [141, 142] (consultez la section *Contre-indications*).

Autres médicaments

Faites preuve de prudence lorsque Rhume + Sinus formule-jour est utilisé en même temps que d'autres médicaments qui ont aussi une affinité pour les sites de fixation de protéines. Bien que l'ibuprofène se fixe pleinement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments qui se fixent aux protéines sont rares. Faites preuve de prudence lorsque Rhume + Sinus formule-jour est pris en même temps que de la probénécide, la thyroxine, la cyclosporine, des antibiotiques (p. ex., la lévofloxacine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicaments-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicaments-herbes médicinales

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

Interactions médicaments-laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicaments-style de vie

Évitez de consommer de l'alcool pendant la prise de Rhume + Sinus formule-jour, car l'alcool peut augmenter le risque de saignements gastriques prononcés. Évitez de fumer pendant la prise de Rhume + Sinus formule-jour ou autres AINS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Les patients de plus de 65 ans ne devraient pas faire usage de Rhume + Sinus formule-jour.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans : Prenez 1 ou 2 caplets toutes les quatre à six heures au besoin. Ne dépassez pas six caplets en 24 heures, à moins qu'un médecin n'ait indiqué une autre posologie.

Dose manquée

Prenez la dose manquée aussitôt que vous réalisez que vous êtes passé tout droit. Si c'est presque le moment de la dose suivante, attendez l'heure de prendre le médicament et sautez la dose manquée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Administration

Voir Dose recommandée et ajustement de la posologie

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour contiennent de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. La toxicité de la surdose dépend de la quantité de produit ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réactions individuelles peuvent varier, rendant nécessaire une évaluation séparée de chaque cas. Les symptômes les plus fréquemment signalés se rapportant aux deux médicaments combinés dans une situation de surdose sont les suivants : douleur abdominale, nausées, vomissements, léthargie et somnolence, maux de tête, acouphène, dépression du SNC, anxiété, excitabilité, irritation, délire, convulsions, pupilles dilatées, tachycardie, bradycardie, hypertension ou hypotension, fibrillation auriculaire, discours anormal, hallucinations visuelles et tactiles, ataxie et surréflexivité. Acidose métabolique, perturbation de l'équilibre électrolytique, coma, insuffisance rénale aiguë et apnée (principalement chez les très jeunes enfants) pourraient se produire en de rares cas.

Traitement du surdosage : En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par induction de vomissement (chez les patients alertes seulement) ou lavage gastrique. À cause de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène par le tube gastrique, le vomissement est plus efficace s'il est initié dans les 30 minutes de l'ingestion. Du charbon actif administré oralement pourrait aider à réduire l'absorption de médicament lorsqu'il est donné moins de 2 heures après l'ingestion. Certaines évidences prouvent que l'administration répétée de charbon actif pourrait lier le médicament diffusé depuis la circulation [152]. L'induction de la diurèse pourrait être utile. Le traitement d'une surdose aiguë est principalement un soutien. L'état cardiaque doit être contrôlé et les électrolytes du sérum mesurés. En cas de signe de toxicité cardiaque, on peut administrer du propranolol par voie intraveineuse. Une infusion lente de solution diluée de chlorure de potassium doit être initiée en cas de chute du taux de potassium dans le sérum. En dépit de l'hypokaliémie, le patient n'est pas susceptible de manquer de potassium; par conséquent, il faut éviter toute surcharge. La surveillance du potassium dans le sérum est recommandée pendant plusieurs heures après l'administration de sel. Pour le délire ou les convulsions, une administration de diazépam par voie intraveineuse est indiquée.

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

Exemples de surdose d'ibuprofène : un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, notamment d'une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë presque fatale après ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [110]. Il a dû être traité à la dialyse pendant plusieurs mois, après quoi une amélioration de sa fonction rénale est survenue.

Chez les enfants, il est peu probable qu'une surdose d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg entraîne la toxicité. Chez les adultes, la dose ingérée ne semble pas être une prédiction de la toxicité.

Avec remplacement des électrolytes et autres mesures intensives, un enfant de 21 mois a retrouvé la

santé 5 jours après ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [111]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité au charbon activé; il a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë et a récupéré dans les 72 heures [112]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [113]. Il fut traité par lavage gastrique, charbon et diverses mesures de soutien et récupéra dans les 24 heures.

Exemples de surdose de pseudoéphédrine

Une crise d'hypertension (tension artérielle de 200/160 mmHg) a été signalée chez un homme de 23 ans après ingestion de 840 mg de pseudoéphédrine (en comprimés Trinalin^{MD}; contenant également de l'azatadine). Le patient présentait un mal de tête sévère, des étourdissements, une diaphorèse et des douleurs épigastriques. Son hypertension a été traitée efficacement par une administration intraveineuse de labétalol [114].

Dans une étude visant à déterminer la toxicité de la pseudoéphédrine chez les enfants de 2 à 6 ans, 22 % des 101 expositions à des doses variant de 30 à 180 mg furent associées à la somnolence, tandis que 7 % des enfants présentèrent une hyperactivité légère [115]. Les symptômes étaient légers et les enfants, qui furent traités avec des fluides, restèrent en observation. Des 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, 15 % furent associées à la somnolence, tandis que 13 % des enfants présentèrent une hyperactivité légère.

Un bébé de 8 semaines a souffert d'hypertension après administration de 7,5 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour par voie orale et de phényléphrine 1/4 % par voie intranasale quatre fois par jour pendant 7 jours. La tension artérielle du nourrisson s'est normalisée après interruption des décongestionnants et est demeurée normale au suivi [116].

Un garçon de 2 ans a subi une surdose après administration d'une préparation pour le rhume et la toux en vente libre contenant 7,5 mg de dextrométhorphanne et 15 mg de pseudoéphédrine par 5 ml [117]. Après avoir ingéré trois doses de 1,5 cuillerée à café à intervalles de 6 heures, ses symptômes se manifestèrent sous forme d'hyperexcitabilité, d'hyperirritabilité, d'agitation, de babillage incohérent et de difficultés à conserver son équilibre. Les symptômes remarqués lors de l'examen étaient l'hyperactivité, l'ataxie, les pupilles dilatées et la tachycardie (180 battements à la minute). Son état redevint normal après une période de 4 heures.

Une fille de 3 ans fit l'expérience d'hallucinations visuelles après administration d'un décongestionnant en vente libre contenant de la pseudoéphédrine [118]. On avait accidentellement donné à l'enfant une dose de 20 mg/kg de pseudoéphédrine administrée en deux doses sur les 12 heures précédentes. Un enfant de 5 ans a souffert d'hallucinations graves 5 heures après avoir ingéré 60 ml d'un sirop contenant de la pseudoéphédrine et de la triprolidine (Actifed^{MD}) [119].

La surdose de pseudoéphédrine peut précipiter la psychose chez les individus souffrant de troubles psychiatriques sous-jacents.

Un homme de 27 ans aux antécédents de troubles affectifs bipolaires a éprouvé un épisode de psychose paranoïde aiguë après abus chronique du sirop Actifed^{MD} (pseudoéphédrine et triprolidine) [120]. Le patient avait abusé de l'Actifed^{MD} pendant plusieurs années, ingurgitant d'une à deux bouteilles par

weekend. Environ 4 jours avant l'apparition des hallucinations visuelles et auditives et de la paranoïa, il était passé à deux bouteilles par jour. Ses hallucinations disparurent dès la journée suivant l'interruption de l'Actifed^{MD}.

Un trouble psychotique bipolaire mixte fut précipité par une dose importante de pseudoéphédrine chez une fille de 13 ans avec prédisposition familiale aux troubles psychotiques [121]. La patiente ingurgita 8 comprimés de 60 mg de pseudoéphédrine dans un après-midi. Elle fut hospitalisée pour traitement psychiatrique et reçut son congé après 2 semaines. Elle présenta un autre épisode psychotique 7 mois plus tard, sans exposition à la pseudoéphédrine.

Une fille de 19 mois ayant ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine présenta une crise clonique tonique généralisée [122].

Exemples de surdose de combinaison ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine

Dans sept des huit cas de surdose d'une combinaison d'ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients ont récupéré sans hospitalisation. Une femme de 17 ans a ingéré huit comprimés d'une combinaison d'ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine plus 24 à 30 comprimés de Tylenol extra fort. Elle fut traitée au Mucomyst et au charbon et reçut son congé de l'hôpital après un séjour de 2 jours [124].

Chez les patients pédiatriques, la quantité estimée d'ibuprofène ingéré par poids corporel pourrait faciliter la prévision du potentiel de développement d'une toxicité bien que chaque cas doit être évalué séparément. L'ingestion de moins de 100 mg/kg ne produira probablement pas de toxicité. Les patients pédiatriques ayant ingéré 100 à 200 mg/kg peuvent être traités par induction de vomissement et durée minimale d'observation d'au moins quatre heures. Une vidange gastrique devrait être effectuée immédiatement sur les patients pédiatriques ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, suivie d'une observation d'au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ayant ingéré plus de 400 mg/kg doivent recevoir des soins médicaux immédiats, suivis d'une observation rapprochée et d'une thérapie de soutien appropriée. L'induction du vomissement n'est pas recommandée dans le cas de surdose supérieure à 400 mg/kg à cause du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les patients adultes, la dose ingérée ne semble pas être une prédiction de la toxicité. La nécessité d'un renvoi et d'un suivi doit être jugée selon les circonstances en cours au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes symptomatiques doivent être soigneusement évalués, observés et supportés.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Ibuprofène

Tout comme les autres médicaments anti-inflammatoires (AINS), l'ibuprofène est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire [1]. Le principal mécanisme d'action et des autres AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [2,3]. Les prostaglandines contribuent à la fièvre, aux douleurs et à l'inflammation en sensibilisant les tissus aux médiateurs produisant la douleur

et l'inflammation comme l'histamine, la sérotonine et les kinines. L'étape réalisée dans la biosynthèse des prostaglandines est catalysée par la synthase de l'endoperoxyde, également connue sous le nom de cyclo-oxygénase [4]. Les AINS diminuent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une récente étude a confirmé que 400 mg d'ibuprofène offraient un soulagement beaucoup plus rapide tel que mesuré par le premier soulagement perceptible, le soulagement perceptible, le soulagement complet et une efficacité analgésique globale supérieure comparée à 1 000 mg d'acétaminophène pour le soulagement d'un mal de tête épisodique de type provoqué par la tension [151].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha et – à un degré moindre – sur les récepteurs bêta-adrénergiques [16]. On croit que les effets alpha-adrénergiques résultent de l'inhibition de la production d'adénosine-3',5'-monophosphate par l'inhibition de l'enzyme adénylcyclase, tandis que les effets bêta-adrénergiques résultent de la stimulation de l'activité adénylcyclase. Tout comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit aussi indirectement en libérant de la norépinéphrine de ses sites de stockage [16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques de la muqueuse des voies respiratoires, produisant une vasoconstriction qui résulte en une rétraction des membranes muqueuses nasales enflées, une réduction de l'hyperémie des tissus, de l'œdème et de la congestion nasale et, en conséquence, par une augmentation de l'ouverture des voies inhalatoires [16]. Le drainage des sécrétions des sinus augmente et l'ouverture des osties d'Eustache obstruées peut se produire [16].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique de R-(-) ibuprofène et de ibuprofène S-(+). Le R-(-) ibuprofène subit une conversion énantiomérique extensive (53 % à 65 %) vers le ibuprofène S-(+) chez l'humain [5]. le ibuprofène S-(+) est l'isomère optique actif pharmacologiquement.

L'ibuprofène est rapidement absorbé suite à une administration par voie orale. Les concentrations de sérum atteignent leur intensité maximale dans les 1 à 2 heures chez les adultes [4] et chez les enfants [6,7,8]. La nourriture diminue ce taux, mais pas l'étendue de l'absorption d'ibuprofène [4].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Après administration orale, la pseudoéphédrine est facilement et entièrement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal, sans évidence de métabolisme de premier passage. [16,17]. Après administration orale de sirop contenant 60 mg ou 120 mg de pseudoéphédrine, des concentrations maximales de pseudoéphédrine de 180 ng/ml à 422 ng/ml dans le plasma, respectivement, furent obtenues en 1 à 2 heures [18,19,20,21].

Dans une étude sur cinq enfants âgés de 6 à 12 ans et recevant 2 mg/kg de pseudoéphédrine jusqu'à

une dose maximale de 60 mg, la concentration maximale (C_{max}) était de 338 ng/ml, T_{max} était de 1,86 heure et T_{1/2} était de 4,61 heures [22]. Plus récemment, Simons et al. ont caractérisé la pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants souffrant de rhinite allergique saisonnière [23]. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants souffrant de rhinite allergique saisonnière (âge moyen 8,8 ans).

Pharmacocinétique	Pseudoéphédrine 30 mg (N = 7)	Pseudoéphédrine 60 mg (N = 7)
C _{max} (ng/ml)	244 ±21	492 ±72
T _{MAX} (H)	2,1 ±0,3	2,4 ±0,2
t _{1/2} (h)	3,1 ±0,5	3,1 ±0,4
AUC (ng/ml/h)	1260 ±126	2414 ±336
Cl (ml/min/kg)	10,3 ±1,2	9,2 ±0,7
V _{dss} (l/kg)	2,6 ±0,3	2,4 ±0,4

Remarque : Les valeurs sont des moyennes de l'erreur-type de la moyenne (SEM). AUC = zone sous concentration de plasma par rapport à courbe de temps, Cl = élimination, V_{dss} = volume stationnaire de distribution.

Dans une étude menée sur 25 enfants de 6 à 11 ans, l'absorption de pseudoéphédrine à partir de comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine/200 mg d'ibuprofène s'est révélée équivalente à l'absorption de pseudoéphédrine à partir de comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine (Tableau 3) [24].

Tableau 3 Pharmacocinétique de 30 mg de pseudoéphédrine administrée à 25 enfants, seule ou en combinaison avec 200 mg d'ibuprofène

Traitement	AUC _L (ng•h/mL)	AUC _I (ng•h/mL)	C _{max} (ng•mL)	T _{max} (h)	t _½ (h)
200 mg d'ibuprofène/comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine	1 565,7 530,5	1 859,0 (611,3)	265,8 (86,8)	2,2 (1,0)	4,6 (1,0)
Comprimé de 30 mg de pseudoéphédrine	1510,5 (561,1)	1791,9 (526,2)	236,0 (72,5)	2,3 (0,9)	4,7 (0,6)

Remarque : Les valeurs sont des moyennes (SEM). AUC_L = AUC à la dernière concentration mesurable, AUC_I = AUC extrapolé à l'infini.

Le taux d'absorption de la pseudoéphédrine, tel que mesuré par son taux d'excrétion urinaire, est augmenté de façon importante par l'administration concomitante de gel d'hydroxyde d'aluminium, est diminué par le kaolin, et reste in affecté par le bicarbonate de sodium [25]. La nourriture semble retarder l'absorption de la pseudoéphédrine à partir de formulations de sirop et de capsules à libération contrôlée, mais n'a aucun effet sur l'absorption à partir d'une suspension [19, 21].

Distribution :

Ibuprofène

Après administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène était de 0,1–0,2 l/kg chez les

adultes [9] et de 0,18–0,22 l/kg chez les enfants fébriles [6]. À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène se lie de façon extensive au plasma humain complet et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée [9].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Le volume de distribution de la pseudoéphédrine présente une plage de 2,64 l/kg à 3,51 l/kg dans les études simples et multiples doses [26,27]. Les données de concentration-temps de la pseudoéphédrine après administration orale sont bien décrites à l'aide de l'emploi d'un modèle de partie du corps avec absorption et élimination de premier ordre [26,27]. La libération approximative de la pseudoéphédrine dans le plasma est de 0,44 l/h/kg [26].

Métabolisme :

Ibuprofène

La demi-vie ($t_{1/2}$) de l'ibuprofène dans le plasma, autant chez les adultes que chez les enfants, est de 1,5 à 2,0 heures [6,10]. Il n'y a pas d'accumulation importante d'ibuprofène dans le plasma ou ses métabolites suite à des doses répétées [4]. Deux métabolites majeurs, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phenyl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été identifiés dans le plasma et dans l'urine [11,12]. Les médicaments et métabolites parents sont principalement excrétés dans l'urine. La bile et les fèces sont des voies d'élimination relativement mineures. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène se retrouve dans l'urine dans les 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites, tous deux conjugués et non conjugués [9].

Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme enzyme le plus important dans le métabolisme oxydant de l'ibuprofène R-(-) et S-(+) [13]. L'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez les rats [12].

Il n'y a pas d'évidence de changements dans le métabolisme ou d'élimination de l'ibuprofène avec l'âge. Une évaluation pharmacocinétique d'ibuprofène chez des sujets de 65 à 78 ans comparés à de jeunes sujets adultes (22 à 35 ans) n'a démontré aucune différence significative dans les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène pour les deux groupes d'âge [14]. Qui plus est, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge dans le modèle d'excrétion urinaire du médicament et de ses métabolites majeurs. Les résultats pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez les enfants sont similaires aux résultats rencontrés chez les adultes.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

Comme la pseudoéphédrine est une base faible, avec un pKa de 9,2, sa demi-vie dépend du pH urinaire. La demi-vie du sérum augmente à mesure que le pH urinaire augmente, variant de 1,9 heure à pH 5,6 à 21 heures à pH 7,8 [33,34]. À un pH urinaire supérieur à 7,0, la pseudoéphédrine est extensivement réabsorbée dans les tubules rénaux et, par conséquent, son taux d'excrétion varie selon le débit urinaire. Un débit plus élevé diminue la concentration intratubulaire du médicament et le temps de réabsorption, entraînant une élimination rénale accrue. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est

négligeable et le débit urinaire n'a aucune influence sur l'élimination du médicament.

Dans une étude sur des enfants dont le pH urinaire était de 6,5, la pseudoéphédrine présentait une demi-vie plus courte (3,1 heures) et une élimination plus rapide (9,2 à 10,3 ml/min/kg) que dans des études similaires sur des adultes dont le pH urinaire n'était pas contrôlé ou signalé [23]. Cinquante-six pour cent de la dose de pseudoéphédrine se retrouvait dans l'urine dans les 12 heures et 10 % de plus était récupéré sur une période de 12 à 24 heures.

La demi-vie d'élimination terminale de la pseudoéphédrine plus courte chez les enfants pourrait être le reflet d'une sécrétion tubulaire rénale ou d'une réabsorption plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Le taux d'élimination plus rapide et le volume de distribution inférieur chez les enfants que chez les adultes sont probablement dûs à la masse maigre relativement plus faible chez les enfants [23]. Lorsque la plage de dose est supérieure à 30 mg - 60 mg, la cinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants n'est pas dépendante de la dose [35].

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/ml [15]. Le lait : le rapport avec le plasma était de 1:126, tandis que le calcul de l'exposition à l'ibuprofène d'un nourrisson à l'allaitement a révélé qu'il était d'environ 0,0008 % de la dose maternelle [15]. Des études animales indiquent que l'ibuprofène est transporté dans le placenta.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est excrétée largement inchangée dans l'urine, avec 43 % à 96 % de récupération sur 24 heures [25,28,28,29,30,31,32]. La récupération de norpseudoéphédrine de l'urine commence à moins de 1 % pour atteindre 6,2 % [28,21,33].

Il est présumé que la pseudoéphédrine traverse le placenta et pénètre dans le liquide céphalorachidien [36]. Environ 0,4 % à 0,7 % d'une dose orale est excrétée dans le lait maternel sur une période de 24 heures [37]. Des taux de pseudoéphédrine de deux à trois fois plus élevés dans le lait que dans le plasma ont été signalés [37]. Des effets indésirables (irritabilité, pleurs excessifs, sommeil dérangé) ont été signalés chez les nourrissons allaités dont la mère avait ingéré de la pseudoéphédrine [38]. Les symptômes sont disparus 12 heures après l'interruption de la pseudoéphédrine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour doivent être entreposés dans des contenants hermétiquement fermés à la température de la pièce (15 à 30 °C).

Autres :

Garder dans un endroit sûr hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS SPÉCIFIQUES DE MANUTENTION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Rhume + Sinus formule-jour sont offerts sous forme de caplets bruns, de forme ovale, pelliculés biconvexes, dont l'un des côtés est dégauffré à « 271 » et l'autre est plat. Ils contiennent 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les caplets Rhume + Sinus formule-jour sont offerts en bouteilles de 24, 40, 50, 72, 96 et de 100 ou en emballage-coque de 10 et 20.

Les caplets Rhume + Sinus formule-jour contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, polyvidone, acide stéarique, sulfate sodique de lauryl, croscarmellose sodique, silice sublimée et opadry brun AMB (contient alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, lécithine, gomme xanthane.)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

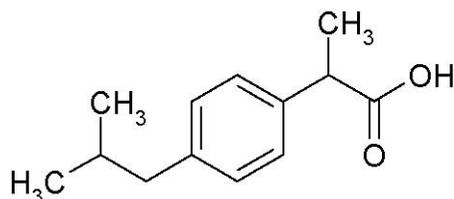
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Ibuprofène :

Appellation : Ibuprofène
Nom chimique : acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzène-thanoïque
Autres noms : (±) acide p-isobutylhydratropique
(±) acide propionique - 2-(4-phényle isobutyle)

Formule et masse moléculaire : C₁₃H₁₈O₂; 206,28 g/mol

Formule développée :



Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs à odeur caractéristique

Solubilité : Faible solubilité à l'eau (<0,1 mg/ml), soluble 1 dans 1,5 d'alcool, 1 dans 1 de chloroforme, 1 dans 2 d'éther et 1 dans 1,5 d'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.

Valeur pKa : pKa = 4,43

Point de fusion : 75–77 °C

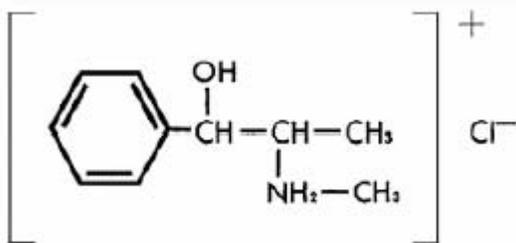
Chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Appellation : Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom chimique : S-(R*, R*)- α -{1-(Méthylamino)éthyl]benzène-méthanol
Chlorhydrate

Autres noms : (+)-Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Formule développée :



Formule et masse moléculaire : C₁₀H₁₅NO·HCl; 201,70 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs

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

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

Point de fusion : 182–186°C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Un essai ouvert de bioéquivalence, randomisé, à dose simple, à croisement double, a été mené sur 24 sujets mâles adultes asiatiques en santé dans des conditions de jeûne comparant les caplets Rhume + Sinus formule-jour (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Vita Health Products Inc.) aux caplets Advil Rhume et Sinus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.)

**TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DE
L'IBUPROFÈNE**

Ibuprofène (1 x 200 caplets d'ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg) Provient des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
AUC _T (µg.h/ml)	46,14 48,88 (34,77)	46,45 48,71 (30,05)	99,33	93,86 – 105,11
AUC _∞ (µg.h/ml)	48,46 51,13 (33,92)	48,95 51,02 (28,70)	98,98	93,64 – 104,62
C _{max} (µg/ml)	15,07 15,62 (28,52)	14,58 15,01 (22,84)	103,35	93,22 – 114,59
T _{max} [§] (h)	2,05 (48,34)	2,13 (44,70)		
T _{1/2} [§] (h)	1,89 (20,06)	1,91 (20,31)		

* Caplets Rhume + Sinus formule-jour (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Vita Health Products Inc. MB, Canada)

[†] Caplets Advil Rhume + Sinus formule-jour (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

**TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DU
CHLORHYDRATE DE PSEUDOÉPHÉDRINE**

Pseudoéphédrine (1 x 200 caplets d'ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg) Provient des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
AUC _T (µg.h/ml)	12,55 12,84 (22,40)	13,65 14,05 (25,88)	91,98	87,89 – 96,26
AUC _∞ (µg.h/ml)	12,97 13,26 (21,96)	14,25 14,72 (27,97)	91,04	86,67 – 95,64
C _{max} (µg/ml)	1,72 1,78 (27,14)	1,68 1,74 (27,27)	102,53	96,47 – 108,96
T _{max} [§] (h)	1,68 (39,68)	1,94 (44,25)		
T _{1/2} [§] (h)	4,21 (14,82)	4,58 (23,52)		

* Caplets Rhume + Sinus formule-jour (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Vita Health Products Inc. MB, Canada)

[†] Caplets Advil Rhume + Sinus formule-jour (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Résultats de l'étude

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

Une étude contrôlée par placebo, à double insu et randomisée sur 179 patients souffrant de congestion nasale provoquée par une infection des voies respiratoires supérieures a démontré une augmentation importante du débit d'air inhalatoire 2 heures après avoir absorbé une dose simple de 60 mg de pseudoéphédrine ou de 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine [56]. Les sommes pondérées dans le temps des changements dans le débit inhalatoire relativement à la ligne de base étaient supérieures avec les deux traitements actifs qu'avec un placebo (tableau 4).

Tableau 4 Moyenne du débit inhalatoire (déviation standard) après des doses simples de 60 mg pseudoéphédrine ou 400 mg ibuprofène plus 60 mg pseudoéphédrine chez les patients souffrant d'une infection des voies respiratoires supérieures

Traitement	N	Débit d'air inhalatoire moyen (ml/sec)		Valeur P par rapport au placebo	
		4 premières heures après l'administration de la dose	Période entière de 6 heures après l'administration de la dose	4 premières heures après l'administration de la dose	Période entière de 6 heures après l'administration de la dose
Placebo	58	106 (362)	194 (569)	---	---
Pseudoéphédrine 60 mg	61	247 (387)	406 (580)	0,068	0,061
Ibuprofène 400 mg + pseudoéphédrine 60 mg	60	266 (481)	412 (639)	0,015	0,021

^a Comparaisons par paires. Les comparaisons additionnelles par paires n'ont démontré aucune différence significative entre les deux traitements actifs (p= 0,524 pour les 4 premières heures après l'administration de la dose, 0,653 pour la période entière de 6 heures après l'administration de la dose).

La pseudoéphédrine à dose de 60 mg augmente le débit inhalatoire maximal [57] et produit une amélioration objective de la résistance des voies respiratoires nasales [58]. Une dose orale simple de 60 mg de pseudoéphédrine a engendré un effet décongestionnant marqué des voies nasales dans les 30 minutes suivant l'administration du médicament, qui a duré au moins 4 heures [59]. Sur 40 patients souffrant de congestion nasale associée à un rhume commun, deux doses de 60 mg de pseudoéphédrine à 4 heures d'intervalle n'ont produit aucune différence digne de mention dans le débit d'air inhalatoire unilatéral maximum ou dans le débit d'air inhalatoire total sur une période de 7 heures; cependant, le débit d'air inhalatoire unilatéral minimum s'est accru de façon importante [60]. Une dose simple de 60 mg de pseudoéphédrine administrée aux patients souffrant de congestion nasale due à un rhume commun a augmenté de façon marquée la zone nasale transversale minimum et le volume nasal mesuré par rhinométrie acoustique [61]. Aucun changement important de la zone nasale tel que mesuré par rhinomanométrie postérieure [61].

Dans une étude randomisée à double insu [62], l'activité décongestionnante de la pseudoéphédrine était proportionnelle à la dose sur la plage de 30 à 60 mg, comme mesurée par le débit d'air inhalatoire total (somme des RNAE de gauche et de droite) chez 112 patients souffrant de congestion nasale associée à la rhinite allergique (Figure 1). La plupart des points de relèvement suivant l'administration de la dose ont indiqué que l'effet combiné de 200 mg d'ibuprofène plus 30 mg de pseudoéphédrine était de moitié celui constaté lors de l'administration de 45 mg et 60 mg de pseudoéphédrine et supérieur à l'effet décongestionnant de 30 mg de pseudoéphédrine (tableau 5).

Figure 1 Changement moyen du débit d'air inhalatoire après des doses orales simples de pseudoéphédrine chez les patients souffrant de rhinite allergique [62]

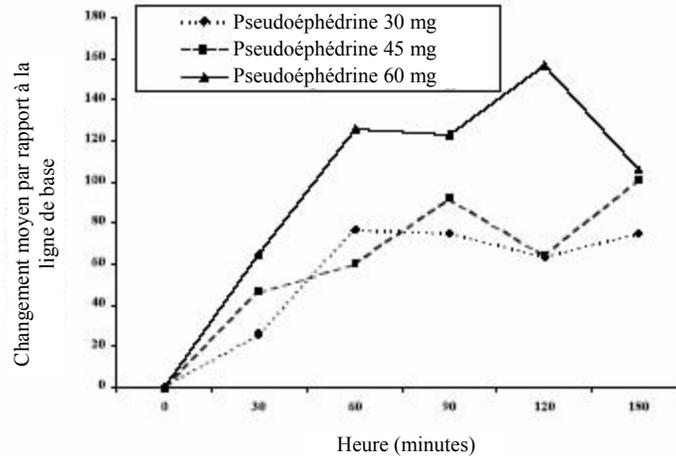


Tableau 5 Moyenne du débit inhalatoire (déviations standard) après des doses simples de 30, 45 ou 60 mg pseudoéphédrine ou 200 mg ibuprofène plus 30 mg pseudoéphédrine chez les patients souffrant d'une rhinite allergique

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

Remarque : Heure 0 = heure d'administration du médicament à l'étude. Min = minutes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale

Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂, diminuant ainsi l'agrégation plaquettaire [124]. Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré in vivo par la prévention de la disposition plaquettaire lors de greffes de pontage artériel aortopulmonaire chez les chiens [125]. L'action protectrice contre l'embolie pulmonaire chez les lapins auxquels de l'acide arachidonique a été injecté par intraveineuse pourrait aussi être apparentée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [126,127]. La diminution de l'agrégation plaquettaire pourrait être due en partie à une réduction de la fluidité de la membrane [128].

La pénétration de l'ibuprofène chez les fœtus de rats et de lapins a aussi été examinée. Les lapins et les rats dont la gestation était avancée ont reçu des doses simples de 60 et de 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué C14 [11]. Les lapins ont été tués 3 heures après l'administration et les rats 1,5 heure après l'administration. Des échantillons sanguins ont été recueillis des mères et des fœtus. Les concentrations de matière radioactivement marquée étaient similaires dans le sang maternel et dans le sang des fœtus, indiquant que l'ibuprofène et ses métabolites avaient rapidement traversé le placenta et pénétré dans la circulation fœtale.

Chez des volontaires en santé, l'agrégation plaquettaire a diminué de façon importante pour une posologie de 1 800 mg par jour d'ibuprofène administré sur une période de 28 jours. L'ibuprofène a influencé l'agrégation induite par l'ADP à un niveau moindre que l'agrégation induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par la recalcification du plasma citré riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine) n'était pas influencée par le traitement à l'ibuprofène. De la même façon, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation sanguine sur recalcification non plus que le temps de prothrombine. Le temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène a démontré une augmentation significative liée à la dose.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Pharmacologie animale

Chez les chiens, la pseudoéphédrine agit comme vasopresseur et vasoconstricteur avec effets inotropiques et chronotropiques. Dans tous ces effets, la pseudoéphédrine est moins puissante que l'éphédrine [129]. Les puissances bronchodilatatoires de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine chez des chiens anesthésiés sont à peu près égales [130], mais la pseudoéphédrine produit un degré de décongestion nasale supérieur avec implication cardiovasculaire inférieure à l'éphédrine [131]. La pseudoéphédrine augmente les niveaux de corticostérone dans le plasma et entraîne l'hyperglycémie chez les souris [132].

Pharmacologie humaine

La puissance de la pseudoéphédrine à des doses jusqu'à 180 mg est d'environ le quart de celle de l'éphédrine dans la production de tachycardie et de tension artérielle systolique accrue, la tension artérielle diastolique demeurant inchangée [133]. Après une dose simple de 180 mg de pseudoéphédrine à libération immédiate, de trois doses divisées de 60 mg ou d'une dose de 180 mg à libération soutenue,

une augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle diastolique ont été notées [29]. À des doses variant de 60 mg à 240 mg, on a noté peu de changements dans le rythme du pouls et aucune anomalie ou extrasystole n'a été notée sur un électrocardiogramme; à des doses de 210 mg, des changements dans la tension artérielle diastolique ont été notés [134].

Des doses simples de 180 mg de pseudoéphédrine ont produit une augmentation mineure de la tension artérielle systolique (environ 7 mmHg), une augmentation du rythme cardiaque (environ 9 battements à la minute) et aucun changement de la tension artérielle diastolique chez les sujets en santé [135]. Des doses simples de 60 mg n'ont eu que des effets minimes.

Les études cliniques sur les effets cardiovasculaires de la pseudoéphédrine chez les patients atteints d'hypertension contrôlée ont donné des résultats différents. Une dose simple de 60 mg de pseudoéphédrine comparée au placebo a entraîné une augmentation importante de la tension artérielle systolique moyenne et du rythme cardiaque chez 20 sujets hypertendus [136]. La tension artérielle diastolique moyenne et la tension artérielle moyenne ont également augmenté, mais pas de façon significative. Beck et al. ont découvert des augmentations minimales de la tension artérielle et du rythme cardiaque chez les patients souffrant d'hypertension médicalement contrôlée traitée avec 120 mg de pseudoéphédrine à libération soutenue deux fois par jour [137]. Dans d'autres études, la pseudoéphédrine à dose standard n'a eu aucun effet important sur la tension artérielle diastolique ou systolique [138,139]. Chez les patients atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la tension artérielle et la concentration de noradrénaline dans le plasma [140].

Chez les enfants de 6 à 12 ans ayant reçu des doses de 30 mg et de 60 mg de pseudoéphédrine lors d'une étude pharmacocinétique, le rythme cardiaque a augmenté de façon importante 4 heures après l'administration de la dose, en particulier après administration d'une dose de 60 mg [23, 35]. Aucun effet secondaire cliniquement important sur la tension artérielle ou le système nerveux central n'a été noté.

Une augmentation de la fréquence des arythmies sinusales liée à la dose a été observée après exercice sur tapis roulant de sujets en santé ayant reçu de la pseudoéphédrine [141]. Le nombre moyen d'épisodes d'arythmie à survenir durant la récupération suite à l'exercice était de 0,17, 2,17 et 4,33 chez les sujets préalablement traités respectivement avec placebo, à la pseudoéphédrine à 60 mg et à la pseudoéphédrine à 120 mg. Deux des patients ont éprouvé des contractions ventriculaires unifocales prématurées de courte durée.

Lors d'une investigation sur les effets de la pseudoéphédrine sur le débit sanguin utérin et fœtal, 12 femmes enceintes en bonne santé à 26 à 40 semaines de gestation ont ingéré une dose de 60 mg de pseudoéphédrine [142]. Des mesures du débit sanguin Doppler prises durant les 3 premières heures suivant l'ingestion du médicament n'ont démontré aucune modification importante de la circulation maternelle ou fœtale.

La pseudoéphédrine à une dose de 180 mg n'a démontré aucune altération ou modification de

l'appréciation subjective de l'état mental [29, 134]. Dans une étude sur les effets de la pseudoéphédrine sur l'activité – diurne et nocturne – du système nerveux central, aucune évidence de détérioration de l'activité diurne telle que mesurée par des tests objectifs (fréquence critique de fusion, temps de réaction sélective, test d'identification des wagons simulés et test de balayage de mémoire de Sternberg) ou par des tests subjectifs (échelles d'évaluation analogiques) n'a été démontrée [143]. Des améliorations ont été constatées dans la fonction psychomotrice (temps de réaction de choix) et le traitement de l'information (fréquence critique de fusion). Lors de l'administration de doses de 60 mg et de 120 mg de pseudoéphédrine, des effets négatifs sur l'activité nocturne du système nerveux central indiquant des dérangements du sommeil (électroencéphalogramme, questionnaire d'évaluation du sommeil Leeds) furent notés [144].

La pseudoéphédrine administrée à simple dose de 60 mg [142, 144] ou de 120 mg [142,145] ou administrée à doses de 1 à 2 mg/kg [146] n'a présenté aucun effet significatif sur la performance de l'exercice. La pseudoéphédrine à des doses de 60 mg et de 120 mg n'a eu aucun effet sur la période requise pour atteindre un rythme cardiaque prévu maximal de 85 % sur un tapis roulant ou pour revenir à un rythme cardiaque de base; aucun effet non plus sur la tension artérielle au repos, durant l'exercice ou lors de la période de récupération; pas plus que sur les niveaux d'insuline et de glycémie une fois l'exercice terminé [142].

L'effet de la pseudoéphédrine comme bronchodilatateur est faible à dose de 210 mg et représente environ la moitié de celui de l'éphédrine [135]. Dans une étude sur des sujets atteints d'obstruction réversible des voies respiratoires, la pseudoéphédrine à des doses de 60 mg et de 180 mg n'a eu aucun effet important sur la bronchodilatation [147].

MICROBIOLOGIE

Non applicable

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Des études de toxicité de dose simple ont été menées sur des souris, des rats et des chiens [11]. Les valeurs LD₅₀ de l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées sous la forme de mg/kg de poids corporel, sont les suivants :

Souris	Oral	800 mg/kg
	intrapéritonéal	320 mg/kg
Rats		1 600 mg/kg
	Oral sous-cutané	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement chez les souris se sont manifestés par la prostration, tandis que chez les rats, on notait la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et la respiration laborieuse. La mort est survenue dans les 3 jours suite à la perforation d'ulcères gastriques chez les souris et à l'ulcération intestinale chez les rats, peu importe la voie d'administration. Des doses simples

de 125 mg d'ibuprofène et plus administrées à des chiens ont causé des vomissements, la protéinurie provisoire, la perte de sang dans les fèces et des érosions dans le pylore et l'antrum pylorique. On n'a noté aucune conséquence de maladie lorsque les doses étaient de 20 ou de 50 mg/kg.

Les principaux effets toxiques de l'ibuprofène à doses répétées chez les rats sont les dommages intestinaux [11]. Pour une posologie de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène modifie le rapport organe-poids corporel de certains organes, par exemple au niveau du foie, des reins, des gonades et des organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que les effets soient réversibles. Le grossissement du foie et des reins pourrait être un reflet de l'hypertrophie du travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, alors que la signification des effets sur d'autres organes est inconnue. Lorsque les doses administrées sont mortelles (540 mg/kg/jour), l'ibuprofène produit de légères lésions aux reins en sus des dommages intestinaux.

Chez les rats ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, le seul effet pathologique observé était l'ulcération intestinale [148]. Il n'y avait aucune évidence d'induction d'une tumeur, indiquant que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogénique lorsqu'il est administré à doses toxiques (60 mg/kg/jour) aux lapins ou à doses ulcérogéniques (180 mg/kg/jour aux rats [11]).

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Les souris auxquelles des doses toxiques de pseudoéphédrine ont été administrées ont manifesté une augmentation de l'activité motrice, de l'horripilation et de la mydriase et elles sont mortes d'épuisement respiratoire. La valeur LD₅₀ intraveineuse chez les souris est d'environ 90 mg/kg [130]. Les valeurs LD₅₀ orales approximatives sont de 726 mg/kg (souris), 2 206 mg/kg (rats), 1 117 mg/kg (lapins), 105 mg/kg (beagles) et de 307 mg/kg (bâtards). Les effets toxiques de la pseudoéphédrine comportaient une augmentation de l'activité respiratoire, de la salivation et du larmoiement; la perte du réflexe pupillaire en réaction à la lumière; les tremblements, les convulsions et les arythmies cardiaques [149].

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

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

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
3. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24: 1-22.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5: 359-379.
5. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 88-93.
6. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM: Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 231-241.
7. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 427-428.
8. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
9. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-154.
10. Dollery C: Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
11. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
12. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al.: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450_{2B} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
14. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
15. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
16. Sympathomimetic (Adrenergic) Agents. In McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 1999: 1088-1156.
17. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:116S-128S.
18. Graves DA, Rotenberg KS, Woodworth JR, Amsel LP, Hinsvark ON. Bioavailability assessment of a new liquid controlled-release pseudoephedrine product. *Clin Pharm* 1985;4:199-203.
19. Graves DA, Wecker MT, Meyer MC, Straughn AB, Amsel LP, Hinsvark ON, Bhargana AK, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine suspension. *Biopharm Drug Dispos* 1988;9:267-272.
20. Graves DA, Woodworth JR, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Single- and multiple-dose bioavailability studies for a controlled-release pseudoephedrine capsule formulation. *Curr Ther Res* 1988;43:630-635.

21. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenburg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules. *J Pharm Sci* 1987;76:29-31.
22. Autritt WA, Saccar CL, Handfinger MG, Mansmann HC, Yaffe SJ, Warren JT, Welch RM, Findlay JWA. Pharmacokinetics of pseudoephedrine in children (abstract). *Ann Allergy* 1981;47:PI39.
23. Simons FER, Gu X, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996;129:729-734.
24. Data on File. Whitehall-Robins Healthcare. Clinical Study AQ-99-01. A single dose, randomized, open-label, single center, two-way crossover pharmacokinetic study of Advil Cold & Sinus tablets in children; 1999.
25. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972;61:903-905.
26. Williams BO, Liao SH, Lai AA, Arnold JP, Perkins JG, Blum MR, Findlay JW. Bioavailability of pseudoephedrine and triprolidine from combination and single ingredient products. *Clin Pharm* 1984;3:638-643.
27. Dickerson J, Perrier D, Mayerson M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoephedrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:253-259.
28. Baaske DM, Lai CM, Klein L, Look ZM, Yacobi A. Comparison of GLC and high- pressure liquid chromatographic methods for analysis of urinary pseudoephedrine. *J Pharm Sci* 1979;68:1472.
29. Bye C, Hill HM, Hughes Dill, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:47-53.
30. Delbeke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of adoping agents. VI. Pseudoephedrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991;12:37-48.
31. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. *J Pharm Sci* 1979;68:1243-1246.
32. Lo L Y, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoephedrine and its metabolite, norpseudoephedrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron- capture detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1981;222:297-302.
33. Brater DC, Kaojaren S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ, Melmond KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:690- 694.
34. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half- life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:62-67.
35. Gu X, Simons KJ, St. Vincent JCM, Watson WTA, Reggin ill, Simons FER. Pseudoephedrine (PDE) pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with allergic rhinitis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:199.
36. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation -Pseudoephedrine. McEvoy GK, editor. Bethesda, ^{MD}: American Society of Health-System Pharmacists; 1998:1064-1066. 37. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren T, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.

37. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.
38. Mortimer EA: Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60:780-781.
39. Schachtel BP, Fillingim IM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
40. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
41. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
42. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
43. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol*1990; 30: 846.
44. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
45. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flulike upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol*1995; 35: 929.
46. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
47. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39: 215-217.
48. Autret E, Breart G, Jonvile AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol*1994; 46: 197-201.
49. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J ClinPharmacol*1997; 51: 367- 371.
50. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
51. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
52. Vauzelle-Kervroedan F, d' Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
53. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
54. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
55. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
56. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60 mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins

- Healthcare Clinical Study WM-389; 1991.
57. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoephedrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:182-184.
 58. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int J Clin Pharmacol* 1978;16:63-67.
 59. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol* 1977;86:235-242.
 60. Jawad SS, Ecces R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-76.
 61. Taverner D, Dang C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999;24:47-51.
 62. Data on File. A single-dose, double-blind, parallel, randomized, controlled study of nasal airflow rates in patients with nasal congestion treated with ibuprofen 200 mg and pseudoephedrine 30 mg compared with pseudoephedrine 30 mg, 45 mg, or 60 mg. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-315A; 1987.
 63. Drugdex, Pseudoephedrine Drugdex Drug Evaluations: MICROMEDEX, 2002.
 64. Sudafed Nasal Decongestant Tablets 30 mg: Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference. Montvale, New Jes, Doyle R, Culpepper-Morgan JA: Medical Economics Company Inc., 2002.
 65. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair et al.: Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
 66. Buchanan BJ, Hoagland J, Fischer PR: Pseudoephedrine and air travel-associated ear pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:466-468.
 67. Billings CE, Ralston RH, Hare DE: Untoward effects of a sympathomimetic amine. *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
 68. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects of kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 588-598.
 69. Novack SN: Side effect of ibuprofen therapy (letter). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
 70. Sica DA, Comstock TJ: Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
 71. Nicastro NJ: Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
 72. Collum LMT, Bowen DI: Ocular side-effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
 73. Palmer CA: Toxic amblyopia from ibuprofen. *Br Med J* 1972; 3(829):765.
 74. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofen administration (letter). *JAMA* 1982; 248(6):649.
 75. Pugh CR, Howie SM: Dependence on pseudoephedrine (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798.
 76. Diaz MA, Wise TN, Semchyshyn GO: Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
 77. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Cuff Ther Res* 1975;18:862-871.
 78. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
 79. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by

- non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
80. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
 81. Mork NL, Robertson RP: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in conventional dosage on glucose homeostatis in patients with diabetes. *West J Med* 1983; 139:45-49.
 82. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
 83. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP: Side effect profile of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(9):857.
 83. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP: Side effect profile of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1966; 36(9):857.
 84. Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG: Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull NY Acad Med* 1989; 65(1): 145- 160.
 85. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, AshrafE, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
 86. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
 87. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over- the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
 88. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
 89. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.
 90. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
 91. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
 92. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Lowdose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
 93. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non- steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
 94. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
 95. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
 96. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
 97. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
 98. Franklin QJ: Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male

- taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999;164(2):157-159.
99. Rutstein HR: Ingestion of pseudoephedrine. *Arch Otolaryngol* 1963; 77:145-147.
 100. Beary IF, 3rd: Pseudoephedrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4):369.
 101. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M: Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;20(1):51-53.
 102. Brownstein MH: Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
 103. Carnisa C: Fixed drug eruption due to pseudoephedrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
 104. Shelley WB, Shelley ED: Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrabydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
 105. Hauken M: Fixed drug eruption and pseudoephedrine (letter). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
 106. Hindioglu U, Sabin S: Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoephedrine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1999; 38(3): 499-500.
 107. Taylor BJ, Duffill MB: Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoephedrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829.
 108. Spielberg SP, Schulman ill: A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
 109. Cavanah DK, Ballas ZK: Pseudoephedrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.
 110. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C: *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
 111. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D: Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2): 107-108.
 112. Al-Harbi NN, Domrongkitchaipom S, Lireman DS: Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 432-434.
 113. Zuckerman GB, Uy CC: Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9): 869-871.
 114. Mariani PJ: Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.
 115. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E: Pseudoephedrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5): 554.
 116. Saken R, Kates GL, Miller K: Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
 117. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP: Dextromethorphan- and pseudoephedrine- induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2): 285-288.
 118. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H: Visual hallucinations in a toddler: Accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med* 1997; 15(5): 521-526.
 119. Ackland PM: Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoephedrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
 120. Leighton KM: Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790.
 121. Dalton R: Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoephedrine hydrochloride. *South Med J*

- 1990; 83(1):64-65.
122. Clark RF, Curry SC: Pseudoephedrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390.
123. Post-marketing surveillance Product Safety Update Report, 2001, Whitehall- Robins Healthcare.
124. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
125. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore- Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl3; 53.
126. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non- steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
127. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
128. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
129. Patil PN, Tye A, LaPidus JB: A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148:158-168.
130. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophephamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958;122:406-417.
131. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959;69:589-605.
132. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed and normal goldthioglucose mice. *Pharmacology* 1983;27:110-116.
133. Bye C, Dewsbury D, Peck A W. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:71-78.
134. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects ofD(-) ephedrine and L-(+)- pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:221-225.
135. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, et al.: Doseresponse study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(4):351-358.
136. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G: A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoephedrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(3):369-372.
137. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1242-1245.
138. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch IN, Fox J. The effects of pseudoephedrine on blood pressure in patients with controlled, uncomplicated hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1991;4:201-206.
139. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995;40:22-26.
140. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann A W. Effects of repeated doses of pseudoephedrine on

- blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 287-290.
141. Bright TP, Sandage BW, Jr., Fletcher IIP: Selected cardiac and metabolic responses to pseudoephedrine with exercise. *J Clin Pharmacol* 1981;21(11-12 Pt 1):488-492.
 142. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL: Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5 Pt 1): 803-806.
 143. Rombaut NEI, Alford C, Hindmarch I. Effects of oral administration of different formulations of pseudoephedrine on day- and night-time CNS activity. *Med Sci Res* 1989;17:831-834.
 144. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of a 60 mg dose of pseudoephedrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993;33:405-412.
 145. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoephedrine is without effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996;81:2611-2617.
 146. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoephedrine and phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion. *Clin J Sports Med* 1997;7:168-173.
 147. Laitinen LA, Empey DW, Bye C, Britton MG, McDonnell K, Hughes DTD. A comparison of the bronchodilator action of pseudoephedrine and ephedrine in patients with reversible airway obstruction. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23: 107- 109.
 148. Adams SS, Bough RG, Cliffe BE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
 149. Anonymous. *Acute Overdose Manual*. Sudafed. Burroughs Wellcome Co; 1982: 99.
 151. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardina S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
 152. USPDI 2002, p.426-427.
 153. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
 154. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
 155. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
 156. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
 157. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
 158. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
 159. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
 160. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M,

- Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
161. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:390.
 162. Advil Cold & Sinus Caplets Product Monograph. Control No. 143529, March 17, 2011.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Caplets Rhume + Sinus formule-jour Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie des caplets Rhume + Sinus formule-jour publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada des caplets Rhume + Sinus formule-jour et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est employé pour :

Le soulagement rapide et temporaire des symptômes dus au rhume, y compris la douleur sinusale, la congestion nasale, les maux de tête, la fièvre et les courbatures.

Ce qu'il fait :

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

À quel moment ne pas l'utiliser :

Ne pas utiliser Rhume + Sinus formule-jour dans les cas suivant :

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

- sur le point de subir une chirurgie cardiaque ou vient juste d'en subir une,
- maladie hépatique grave,
- maladie rénale grave,
- maladie thyroïdienne,
- maladie de Raynaud (maladie du système circulatoire),
- lupus érythémateux disséminé,
- grossesse ou allaitement.

Les ingrédients médicamenteux sont :

l'ibuprofène et le chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

acide stéarique, alcool polyvinylique, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, gomme xanthane, lécithine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, sulfate sodique de lauryl, talc.

Les formes pharmaceutiques qui sont offertes :

Chaque caplet contient 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde sérieuses et précautions

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

AVANT de prendre Rhume + Sinus formule-jour, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivant :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'utilisez pas ce produit si vous prenez :

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

Voici les médicaments qui peuvent interagir avec Rhume + Sinus formule-jour :

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

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose usuelle :

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne dépassez pas six caplets en 24 heures, à moins qu'un médecin n'ait indiqué une autre posologie.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur avis médical. N'utilisez pas pendant plus de 3 jours pour de la fièvre ou 5 jours pour des douleurs ou des symptômes du rhume.

Surdose :

En cas de surdose, appelez un Centre antipoisons ou un médecin, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose manquée :

Continuez à prendre de 1 à 2 caplets toutes les 4 heures au besoin après une dose manquée. Ne prenez jamais le double de la dose recommandée si vous avez manqué une dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Rhume + Sinus formule-jour peut parfois causer des effets secondaires comme des brûlements d'estomac, de la constipation, des nausées, des ballonnements, de la nervosité ou de l'insomnie.

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LA PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Demandez une assistance médicale d'urgence
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Rare Les symptômes de réactions allergiques comprennent : éruptions cutanées, démangeaisons/rougeurs intenses, ampoules, gonflement ou trouble respiratoire			√
Présence de sang dans les vomissements, selles sanglantes ou noires			√
Douleur abdominale, vomissements, diarrhée		√	
Tintement ou bourdonnement d'oreille/vertige		√	
Changement en ce		√	

	qui a trait à la vision			
	Rétention d'eau		√	

Ceci ne constitue pas une liste complète des effets secondaires. Pour connaître tous les effets secondaires lors de l'usage de Rhume + Sinus formule-jour, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

1. Rapport en ligne à l'adresse
www.healthcanada.gc.ca/medeffect
2. Rapport téléphonique au numéro sans frais
1 866 234-2345
3. Rapport par formulaire de rapport Vigilance au Canada et :
 - Rapport par télécopieur au numéro sans frais
1 866 678-6789, ou
 - Par la poste à l'adresse : Programme Vigilance du Canada
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa, ON K1A 0K9

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

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

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservez dans un contenant fermé hermétiquement et à la température ambiante (15 à 30 °C). Garder hors de la portée des enfants. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à la santé d'un enfant.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit en communiquant avec le promoteur, Vita Health Products Inc., 150, av. Beghin, Winnipeg, (Manitoba) R2J 3W2, et au : 1-800-665-8820.

Ce feuillet a été préparé par Vita Health Products Inc.

Monographie du produit disponible sur demande pour les médecins et pharmaciens.

Date de révision : le 28 octobre 2011