

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine

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

Caplets

Analgésique/Antipyrétique/Décongestionnant nasal

Marcan Pharmaceuticals Inc.
77 Auriga Drive, Unité #4
Ottawa, Ontario
K2E 7Z7

Date de préparation :
le 23 août, 2016

Numéro de contrôle: 197421

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES.....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	36
MICROBIOLOGIE	38
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	48

Caplets d'ibuprofène+pseudoéphédrine

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Caplet : 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine	<i>Pour la liste complète des ingrédients, consulter Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine sont indiqués pour :

- le soulagement temporaire de symptômes associés au simple rhume, y compris la congestion nasale, les maux de tête, la fièvre et de légères courbatures et douleurs.

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine (200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) sont une préparation sans ordonnance combinant un analgésique et un décongestionnant nasal.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les données provenant d'études et de l'expérience cliniques suggèrent que l'emploi chez les personnes âgées est associé à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. Par conséquent, l'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine n'est pas recommandé chez cette population de patients. (*Voir Mises en garde et précautions et Posologie et administration.*)

Enfants (< 12 ans) :

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine ne sont pas indiqués pour les enfants < 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal, comme une colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition ou composant de son contenant. Pour la liste complète, consulter la section Formes

posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit. On doit tenir compte de la possibilité de réactivité croisée entre les différents AINS.

- On ne doit pas utiliser les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine chez les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ou chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, les réactions bronchospastiques, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels individus. Par ailleurs, même s'ils ont déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables, les personnes présentant les problèmes de santé précités sont plus à risque de subir de graves réactions.
- Insuffisance hépatique significatif ou hépatopathie évolutive.
- Fonction rénale gravement altérée ou qui s'aggrave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est de plus faible intensité sont à risque d'aggraver l'état de leur fonction rénale lorsqu'on leur prescrit des AINS. On doit effectuer un suivi régulier dans de tels cas.
- Il n'est pas recommandé de prendre de l'ibuprofène avec d'autres AINS, en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergiques et du potentiel d'effets secondaires additifs (voir *Interactions médicamenteuses*).
- On ne doit pas administrer d'ibuprofène aux enfants (c.-à-d. 18 ans et moins) souffrant de maladie rénale ni aux enfants qui ont perdu une grande quantité de liquides en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une insuffisance d'apport liquidien.
- On ne doit pas administrer les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine aux patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, ceux qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours, ceux chez qui on a diagnostiqué une grave hypertension, ou encore, ceux qui souffrent d'une grave coronaropathie [63] (Voir *Interactions médicamenteuses*).
- L'emploi de l'ibuprofène est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de lupus érythémateux disséminé, puisqu'une réaction de type anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, surtout si l'ibuprofène a déjà été administré par le passé.
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Chez les patients qui souffrent d'une maladie thyroïdienne.
- Chez les patients atteints du syndrome de Raynaud.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Les patients atteints de glaucome ou ceux qui ont de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ne devraient pas prendre ce médicament, sauf sur indication d'un médecin. [64] (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).
- Utiliser avec circonspection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres pathologies les prédisposant à la rétention liquidienne. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et équilibre hydroélectrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Faire preuve de prudence chez les patients qui sont susceptibles aux irritations du tractus gastro-intestinal, plus particulièrement chez ceux qui ont des antécédents de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires des voies gastro-intestinales, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants de type coumariniques*).
- La prudence est de mise chez les patients qui sont le plus à risque de toxicité rénale, comme ceux qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).
- En présence de symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, miction fréquente), d'hématurie et de cystite, on doit immédiatement cesser la prise du médicament. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).>

Généralités

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

En cas de nervosité, d'étourdissements ou d'insomnie, cesser de prendre les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine et consulter un médecin. Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine ne doivent pas être pris pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou 5 jours pour les symptômes du rhume ou la douleur.

Carcinogénèse et mutagenèse

Sans objet.

Cardiovasculaire

L'emploi de l'ibuprofène peut précipiter l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque marginale, une hypertension et des palpitations.

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypersensibles en raison des effets vasopresseurs possibles de la pseudoéphédrine. Il a été démontré que la pseudoéphédrine augmente la tension artérielle chez les patients normotensifs et chez les patients hypertendus.

Le traitement par la pseudoéphédrine peut accroître la fréquence cardiaque et provoquer des arythmies. Des contractions ventriculaires prématurées (CVP) multifocales et asymptomatiques ont été signalées avec l'emploi d'Actifed® (un médicament associant la pseudoéphédrine avec un antihistaminique, la triprolidine), à raison de deux comprimés toutes les 4 heures, le jour comme la nuit, pendant plusieurs jours pour traiter une congestion nasale [67]. Les CVP ont disparu en l'espace de quelques jours après l'arrêt du médicament.

Dépendance/Tolérance

La pseudoéphédrine peut potentiellement causer une dépendance médicamenteuse et éventuellement des effets de sevrage à l'arrêt du traitement. On a fait état d'une femme avec des antécédents de dépression qui a ressenti un effet stimulateur à l'emploi de 50 à 300 mL d'Actifed® (pseudoéphédrine et triprolidine) quotidiennement (la dose recommandée est de 30 mL par jour) [75]. Une femme de 37 ans a admis avoir pris 100 à 150 comprimés de pseudoéphédrine à 30 mg par jour [76]. Elle avait graduellement augmenté la dose quotidienne au fil des 5 années précédentes pour contrer fatigue chronique, apathie et dépression. Une tentative antérieure d'interruption du traitement avait donné lieu à des hallucinations visuelles, une grave fatigue et une dépression. Une diminution progressive de 200 à 300 mg/jour a vu le retour des symptômes dépressifs; par la suite, la dose a été réduite de façon plus progressive, soit une réduction de 90 mg/jour. On a plus tard diagnostiqué un trouble de caractère mixte et une dépression réactive chez cette patiente.

Oreilles/Nez/Gorge

Voir Contre-indications.

Endocrine et métabolisme

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne. Voir *Contre-indications*.

Équilibre hydroélectrolytique

Rétention liquidienne et œdème ont été observés chez des patients traités par l'ibuprofène. Par conséquent, à l'instar de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit tenir compte de la possibilité de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou ceux dont la fonction cardiaque est compromise. Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états de santé prédisposant à la rétention liquidienne.

Avec le traitement par inflammatoires non stéroïdiens, il y a risque possible d'hyperkaliémie, surtout chez les patients souffrant de maladies comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale; les patients âgés, ou chez les patients recevant, en concomitance, un traitement par des inhibiteurs des récepteurs B-adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de certains diurétiques. On doit procéder à la détermination des électrolytes sériques périodiquement pendant le traitement à long terme, surtout chez les patients à risque.

Système gastro-intestinal (GI)

Voir *Contre-indications*. Une grave toxicité gastro-intestinale, comme ulcération peptique, perforation et hémorragie gastro-intestinale, parfois grave et fatale dans certains cas, peut survenir en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par les AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles mineurs du tube digestif supérieur, comme la dyspepsie, sont courants, se manifestant généralement tôt après le début du traitement. Les médecins doivent demeurer aux aguets de tout signe d'ulcération et de saignement chez les patients traités par des AINS, même en l'absence de symptômes antérieurs du tube digestif.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur de tels produits, des ulcères gastro-intestinaux supérieurs symptomatiques, des saignements manifestes ou une perforation sont survenus chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit au-delà d'un an et peut possiblement augmenter. L'incidence de ces complications augmente avec l'augmentation de la dose.

On doit administrer les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine sous étroite surveillance médicale aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, surtout s'ils présentent des antécédents d'ulcère peptique, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement par rapport aux dangers possibles.

Le médecin doit informer les patients des signes et/ou symptômes de grave toxicité gastro-intestinale et leur dire de communiquer sans tarder avec un médecin s'ils ressentent une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes suggérant une ulcération ou un saignement de l'appareil digestif. Puisque de graves ulcérations et saignements du tube digestif peuvent survenir sans symptômes précurseurs, les médecins doivent suivre les patients sous traitement chronique en vérifiant leur taux d'hémoglobine à intervalle régulier et en demeurant vigilant pour déceler tout signe et symptôme d'ulcération et de saignement; ils doivent informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si l'ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux surviennent, on doit immédiatement cesser le traitement par les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine et instituer le traitement approprié tout en surveillant étroitement le patient.

À ce jour, aucune des études n'a identifié de groupe de patients qui ne soit pas à risque de développer une ulcération et un saignement. Les antécédents de graves manifestations gastro-intestinales et d'autres facteurs, comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et l'emploi concomitant de stéroïdes et d'anticoagulants oraux ont été associés au risque accru. Jusqu'à maintenant, toutes les études démontrent que tous les AINS peuvent provoquer les effets indésirables du tube digestif. Même si les données existantes n'identifient pas clairement les différences entre les divers AINS, il est possible qu'on en fasse état dans le futur.

Il n'existe aucune preuve définitive suggérant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H2 et/ou d'antiacides pourra soit prévenir la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine dans le cas où de telles réactions indésirables se manifesteraient.

La colite ischémique a été signalée en association avec l'emploi de pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes ménopausées avaient ingéré diverses quantités de pseudoéphédrine (60 mg ou plus par jour) pour le traitement de troubles des voies respiratoires supérieures [65]. Toutes les patientes

avaient pris de la pseudoéphédrine au cours de la semaine précédant l'apparition du symptôme, et toutes les patientes se plaignaient de douleurs abdominales aiguës accompagnées de sang frais dans les selles. Dans chacun des cas, une colonoscopie a révélé une colite segmentée caractérisée par une hyperhémie et un œdème des muqueuses du côlon, le plus souvent dans la région de l'angle gauche du côlon, mais s'étendant également vers le haut pour inclure le côlon transverse. Quelques cas d'hémorragie franche des muqueuses ont été observés. Des échantillons de biopsie de muqueuses ont révélé des changements inflammatoires aigus cadrant avec une colite ischémique. Dans chaque cas, le patient s'est rétabli sans autre incident ou récurrence après l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine.

Génito-urinaire

Certains AINS sont reconnus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence urinaire), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après l'initiation du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lors de la poursuite du traitement. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit mettre fin immédiatement au traitement par les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine pour permettre au système de récupérer. On doit agir de la sorte avant d'effectuer des évaluations urologiques ou d'entamer tout traitement.

Hématologie

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients pouvant être affectés de façon défavorable par une telle action, comme ceux traités par des anticoagulants ou souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être sous surveillance lorsqu'on leur administre de l'ibuprofène.

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais peuvent néanmoins entraîner des conséquences graves.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Comme c'est le cas avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des élévations à la limite de la normale d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique (AST, ALT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement inchangées, ou s'avérer passagères avec la poursuite du traitement. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes suggérant une dysfonction hépatique, ou chez lequel une anomalie d'une épreuve de la fonction hépatique est survenue, doit être évalué pour déceler le développement d'une réaction hépatique grave pendant le traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, y compris une jaunisse, des cas d'hépatite fatale et de nécrose hépatique, ont été signalées avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats anormaux des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et symptômes compatibles suggérant une hépatopathie apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), on doit mettre fin au traitement par ce médicament.

Des épreuves de la fonction hépatique devraient être effectuées périodiquement pendant le traitement à long terme. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, on doit le faire sous étroite surveillance.

On a examiné la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991 [73]. De ce nombre, 311 716 patients ont reçu une ordonnance d'ibuprofène. L'incidence de lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la plus faible incidence parmi les 8 AINS étudiés et cette incidence était significativement inférieure à l'incidence parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxican, de fenbrufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde. D'après ces données, l'emploi à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas être problématique quant à l'apparition d'une quelconque hépatopathie.

Système immunitaire

Les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, de rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne devraient pas utiliser d'AAS ou d'autres anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels individus même s'ils avaient déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables. (Voir *Contre-indications*).

On a, à l'occasion, avec certains AINS, observé des symptômes de méningite aseptique (raideur au cou, maux de tête importants, nausée et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience). Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, maladies des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés. Le médecin traitant doit donc être vigilant chez ces patients afin de déceler tout signe pouvant être indicateur de cette complication.

Système nerveux central

Certains patients peuvent ressentir une somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou une dépression avec la prise d'ibuprofène. Si les patients ressentent ces effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence s'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance.

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

Ophtalmologie

Une vision trouble et/ou réduite a été observée avec l'administration d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si ces symptômes surviennent, l'administration du médicament devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Les patients recevant ce médicament pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers.

Les patients souffrant de glaucome doivent être sous étroite surveillance.

Considérations périopératoire

Voir *Contre-indications*. En règle générale, le traitement par les AINS est interrompu avant une chirurgie afin de réduire le risque de saignements postopératoires. [161].

Psychiatrique

Voir *Mises en garde et précautions*, Neurologique.

Fonction rénale

On a fait état de nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies anormales des reins après l'administration à long terme d'anti-inflammatoires aux animaux. Chez les humains, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients présentant un état précurseur de troubles rénaux entraînant une réduction de la circulation sanguine ou du volume sanguin au niveau des reins, alors que les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires peut provoquer une réduction liée à la dose de formation de prostaglandines et ainsi précipiter une décompensation rénale apparente. Les patients les plus à risque de présenter cette réaction sont ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'abandon du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivi d'un retour à l'état qui prévalait avant d'entamer le traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; par conséquent, on doit faire preuve de grande prudence lors de l'emploi chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Dans de tels cas, on doit envisager l'emploi de doses plus faibles de caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine et les patients doivent être sous étroite surveillance.

Durant le traitement à long terme, on doit surveiller la fonction rénale périodiquement.

La pseudoéphédrine et ses métabolites actifs sont éliminés principalement par les reins [33]. Par conséquent, la posologie devrait être ajustée chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Des secousses myocloniques et un comportement bizarre ont été signalés chez un patient hémodialysé souffrant d'insuffisance rénale en phase terminale après avoir pris 60 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour pendant 12 jours pour traiter une congestion nasale [70].

Appareil respiratoire

Les patients asthmatiques ne devraient utiliser ni l'AAS, ni d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes sont survenues chez de tels individus, même s'ils avaient déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables (voir *Contre-indications*).

Sensibilité/Résistance

Les patients qui présentent une sensibilité à un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Fonction sexuelle/Reproduction

Sans objet.

Peau

La pseudoéphédrine peut provoquer des éruptions cutanées fixes sans pigmentation, qui sont généralement indurées, érythémateuses, prurigineuses, sensibles au toucher et œdémateuses. La réaction

a tendance à se manifester dans les 24 heures suivant l'administration de pseudoéphédrine et à se résorber 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine est contre-indiqué pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : L'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Enfants : L'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les patients de plus de 65 ans ou les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables provoquées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la fréquence de ces réactions 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 manifestations gastro-intestinales fatales concernent cette population de patients. Les patients plus âgés sont également plus à risque d'ulcération et de saignements de l'œsophage inférieur. Une plus grande susceptibilité aux effets des amines sympathomimétiques a également été observée chez les patients âgés.

L'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine n'est pas indiqué chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance et tests de laboratoire

Pour les *Mises en garde et précautions* en lien avec l'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine et la *Surveillance et tests de laboratoire*, voir *Équilibre hydroélectrolytique, Système gastro-intestinal (GI), Hématologie, Hépatique, Fonction rénale et Sous-populations : Personnes âgées*.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Études sur l'innocuité de l'association ibuprofène et pseudoéphédrine

Chez des patients souffrant d'infections des voies respiratoires supérieures traités soit par 200 mg d'ibuprofène plus 30 mg de pseudoéphédrine (n = 294), par 500 mg d'acétaminophène (n = 296), ou par placebo (n = 146), la fréquence des effets indésirables (surtout des symptômes gastro-intestinaux et du SNC) étaient semblables parmi les trois groupes de traitement [83].

Dans une étude clinique contrôlée par placebo et menée à double insu auprès de 58 sujets atteints d'une infection par le rhinovirus, l'administration de pseudoéphédrine seule ou en association avec de l'ibuprofène a été bien tolérée [84]. Des symptômes associés à une stimulation sympathique tendaient à être plus fréquents chez les sujets traités par la pseudoéphédrine (60 mg, soit seule ou en association avec 200 mg d'ibuprofène) que chez ceux qui recevaient le placebo. Le pouls moyen, tout comme la tension artérielle moyenne, étaient semblables dans les trois groupes de traitement.

Études sur l'innocuité de l'ibuprofène :

Les résultats d'une étude contrôlée par placebo, menée à double insu, auprès de sujets en santé (N = 1 246) et représentatifs d'une population utilisant un analgésique en vente libre, indiquent que l'ibuprofène à la dose de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs, est bien toléré [85]. La fréquence des manifestations indésirables de nature gastro-intestinale a été semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (16 % avec le placebo vs 19 % avec l'ibuprofène). Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (ceux signalés par 1 % des sujets étaient : dyspepsie, douleur abdominale, nausée, diarrhée, flatulence, et constipation. On n'a observé aucune différence entre les deux groupes quant à la proportion de sujets ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. Dix-sept sujets (1,4 %) présentaient des résultats positifs aux épreuves de sang occulte : la fréquence était comparable pour les deux traitements.

Dans deux analyses regroupant plusieurs essais [86,87], une méta-analyse [88], et une analyse de littérature [89], l'ibuprofène présentait une faible incidence de réactions gastro-intestinales, comparables à celle de l'acétaminophène et du placebo. Dans les études épidémiologiques, l'ibuprofène a constamment présenté le risque relatif le plus faible de complications gastro-intestinales graves par comparaison aux autres AINS et à l'acide acétylsalicylique [90,91,92]. Aucun symptôme ou syndrome n'est ressorti dans le cadre des essais qui n'était pas déjà prévu de par la pharmacologie du médicament ou qui n'aurait pu être anticipé des suites de l'utilisation répandue de l'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique chez les adultes.

Garcia-Rodriguez a rapporté la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991. De ce nombre, 311 716 patients ont reçu une ordonnance d'ibuprofène. [93]. L'incidence de lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la plus faible incidence parmi les huit AINS étudiés et cette incidence était significativement inférieure à l'incidence parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxican, de fenbrufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde.

Deux études à grande échelle portant sur l'innocuité de l'ibuprofène ont étudié le risque potentiel chez les enfants de quelques événements rares liés à l'action pharmacologique des AINS : les saignements GI, l'insuffisance rénale aiguë, et l'anaphylaxie.

L'étude CAMP (*Children's Analgesic Medicine Project*) était une étude prospective, non randomisée, ouverte, multicentrique, aux quatre coins, comparant l'innocuité de la suspension d'ibuprofène à celle de la suspension d'acétaminophène chez les enfants fiévreux et/ou en douleur [94]. Un total de 424 pédiatres ont inscrit des enfants dans 69 cliniques américaines; 14 281 d'entre eux étaient âgés de < 2 ans et 15 863 étaient âgés de 2 à <12 ans. Parmi les enfants de < 2 ans, les seuls effets indésirables

observés à une fréquence de > 1 % dans les deux groupes de traitement (ibuprofène et acétaminophène) ont été : fièvre, vomissements, diarrhée, rhinite, éruption cutanée, et otite moyenne. Quant aux enfants de 2 ans, les seuls effets indésirables affichant une fréquence > 1 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement ont été la rhinite, la pharyngite et l'otite moyenne. Les effets indésirables étaient généralement de légers à modérés pour les deux traitements dans les deux groupes d'âge. Il n'y a eu aucune manifestation indésirable grave (aucune anaphylaxie, syndrome de Reye, insuffisance rénale ou saignements/perforation GI). Le pourcentage des enfants plus jeunes présentant des effets indésirables était légèrement plus élevé dans le groupe ibuprofène (17,6 % vs 15,0 %); des résultats semblables ont été observés chez les enfants plus âgés (11,9 % vs 10,7 %). La différence peut découler de la préférence des médecins de traiter les enfants les plus malades avec de l'ibuprofène. Dans l'ensemble, le profil d'effets indésirables présenté par l'ibuprofène était semblable à celui de l'acétaminophène.

L'étude *Boston Fever Study* était une étude à répartition aléatoire, menée à double insu visant à évaluer le risque d'effets indésirables graves, mais rares, des suites de l'emploi de la suspension d'ibuprofène auprès d'enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans [95,96,97]. En tout, l'étude a évalué 83 915 enfants inscrits par 1 735 pédiatres, médecins de famille et omnipraticiens aux États-Unis. Les enfants ont été réparties aléatoirement pour recevoir soit une suspension d'ibuprofène à 5 mg/kg (N = 27 948), une suspension d'ibuprofène à 10 mg/kg (N = 27 837), ou une suspension d'acétaminophène à 12 mg/kg (N = 28 130). Les médicaments ont été administrés toutes les 4 à 6 heures, au besoin, pour un total pouvant atteindre cinq doses par jour. L'étude a enregistré des hospitalisations pour des saignements GI aigus, une insuffisance rénale aiguë, et une anaphylaxie et a surveillé la survenue de syndrome de Reye. En tenant compte de la population tout entière, les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative entre les enfants traités par l'ibuprofène et ceux traités par l'acétaminophène quant au risque de saignement GI, d'insuffisance rénale aiguë ou d'anaphylaxie observé. On a fait état d'aucun cas de syndrome de Reye.

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

Gastro-intestinal

Dans les essais cliniques sur les AINS, des ulcères des voies GI supérieures symptomatiques, des saignements manifestes ou des perforations sont survenus chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant 1 an. Le risque persiste au-delà d'un an; l'incidence des complications GI augmente proportionnellement à la dose.

Incidence de 3 à 9 % : nausée, douleur épigastrique, brûlements d'estomac. Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausée et vomissements, indigestion, constipation, douleur ou crampes abdominales, plénitude du tube digestif (ballonnements ou flatulence). Incidence < 1 % : ulcère gastrique ou duodénal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, anomalies de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline sériques).

Allergies

Incidence < 1 % : anaphylaxie (voir Contre-indications). Relation causale inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements. Incidence de 1 à 3 % : mal de tête, nervosité. Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie. Relation causale inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Méningite aseptique et méningo-encéphalite, dans un cas accompagnées d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène par intermittence et qui ne présentaient aucune maladie des tissus conjonctifs.

Dermatologique

Incidence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapuleuse). Incidence de 1 à 3 % : prurit. Incidence de moins de 1 % : éruptions vésiculobulleuse, urticaire, érythème polymorphe. Relation causale inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Cardiovasculaire

Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est marginale, hypertension, palpitations. Relation causale inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Organes des sens

Incidence de 1 à 3 % : acouphène. Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision brouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs). Relation causale inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologique

Incidence de moins de 1 % : leucopénie, et réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Relation causale inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients traités par l'ibuprofène.

Rénal

On a fait état de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique. Une nécrose papillaire rénale a été signalée. Relation causale inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Endocrine

Relation causale inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels de jusqu'à deux semaines et des saignements utérins anormaux sont survenus chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg trois fois par jour pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolique

Incidence de 1 à 3 % : appétit réduit, œdème, rétention liquidienne.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés spontanément pour les produits d'ibuprofène/pseudoéphédrine :

Depuis le début de la commercialisation des produits d'association d'ibuprofène/pseudoéphédrine, plus de 3 milliards de doses ont été distribuées aux États-Unis seulement. Pendant la période de 1989 à 2000, 411 rapports décrivant 699 effets médicamenteux indésirables ont été reçus à l'échelle mondiale pour tous les produits commercialisés contenant de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine en association. Cinquante-trois des rapports étaient associés à un résultat grave, généralement une hospitalisation. Un décès a été signalé; du point de vue de la personne signalant le décès, celui-ci était attribuable à une septicémie staphylococcique et non au traitement par l'ibuprofène/pseudoéphédrine. Le tableau 1 énumère les événements signalés spontanément trois fois ou plus, selon l'appareil ou le système organique ou le terme préconisé selon un dictionnaire de codification (COSTART dans la plupart des cas; aussi MedDRA).

Tableau 1 Événements indésirables signalés spontanément au moins trois fois en lien avec l'emploi de produits contenant de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine (août 1989 au 31 décembre 2000)

Système de l'organisme	Terme préconisé	Nombre d'événements
Organisme, dans son ensemble	Réaction allergique	13
	Anaphylaxie	3
	Asthénie	11
	Fièvre	6
	Mal de tête (céphalée)	9
	Malaise	4
	Aucun effet médicamenteux	132
	Œdème, visage	14
	Surdose	3
	Douleur	7
	Douleur, abdomen	10
	Réaction, aggravée	6
	Réaction, non évaluée	9
	Système cardiovasculaire	Fibrillation, auriculaire
Hémorragie, cérébrale		3
Hypertension		12
Hypotension		3
Ischémie, cérébrale		3
Palpitations		6
Tachycardie		5
Vasodilatation		12
Appareil digestif	Diarrhée	4
	Dyspepsie	11
	Mélena	4
	Nausée	17
	Vomissements	9
Hémique et lymphatique	Purpura, thrombopénique	3
	Thrombocytopénie	4
Métabolique et nutritionnel	Œdème, périphérique	3

Système de l'organisme	Terme préconisé	Nombre d'événements
Musculosquelettique	Contractions musculaires	6
Système nerveux	Étourdissements	29
	Euphorie	4
	Insomnie	26
	Nervosité	16
	Paresthésie	4
	Somnolence	13
	Tremblements	3
Système respiratoire	Asthme	3
	Dyspnée	10
	Épistaxis	5
	Rhinite	10
Peau et annexes	Angioœdème	9
	Prurit	22
	Éruption cutanée	30
	Éruption, maculopapulaire	12
	Transpiration	5
	Urticaire	15
Organes des sens	Diplopie	4
	Parosmie	3
	Acouphènes	3
	Vision anormale	3
Système urogénital	Rétention urinaire	6

Données sur l'innocuité de la pseudoéphédrine tirées de rapports de cas

Hyperthermie

Un homme de 21 ans qui prenait de la pseudoéphédrine pour la perte de poids est soudainement décédé après avoir reçu un vaccin inactivé par la chaleur et le phénol contre la typhoïde et un vaccin contre l'encéphalite japonaise [98]. Alors qu'il faisait une course de 3 miles 75 minutes après l'inoculation, il s'est effondré et a été retrouvé sans pouls et en apnée. Il était en asystole, avec une température rectale de 42,2 °C. Les efforts de stimulation externe, de refroidissement et de réanimation ont été vains. On n'a observé aucun signe d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou d'hémorragies pétéchiales. Il est possible que les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine aient réduit la capacité de refroidissement de son organisme et augmenté sa susceptibilité aux effets indésirables liés à la chaleur. Les effets pyrogènes des vaccins combinés à l'exercice, une légère obésité et un système de thermorégulation altéré ont pu contribuer au décès du patient.

Réactions indésirables de nature cardiovasculaire

Une hypertension et une perte de conscience ont été rapportées chez un homme de 17 ans dans les 30 minutes suivant l'ingestion d'un comprimé de pseudoéphédrine à 60 mg [99]. Lors de son admission, le patient présentait une tension artérielle de 170/110 mmHg, et un pouls de 124 battements par minute et il ne répondait pas aux stimuli douloureux. Environ 1 heure après l'ingestion de pseudoéphédrine, le

patient s'est réveillé spontanément. Sa tension artérielle était de 124/80 mmHg; son pouls était de 96 battements par minute. Il est possible que la pseudoéphédrine ait induit un état d'ischémie cérébrale relative secondaire à une vasoconstriction de la carotide.

Une hypotension orthostatique a été signalée chez un pilote d'avion de 28 ans à la suite de l'administration de 60 mg de pseudoéphédrine trois fois par jour pendant 2 jours. L'examen physique a révélé une tension artérielle en position couchée de 115/74 mmHg, qui chutait à 96/60 lorsqu'il se levait et qui était associée à un étourdissement d'une durée de 10 à 15 secondes. Les symptômes sont disparus après l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine et sont revenus lors de la reprise de celui-ci. [100].

On a signalé que la pseudoéphédrine a causé des spasmes des artères coronariennes et un infarctus du myocarde chez un homme de 28 ans. [101]. Le patient a pris 30 mg de pseudoéphédrine contre une rhinite et a ressenti une oppression thoracique. La nuit suivante, il a pris une dose de 60 mg et a ressenti une douleur constrictive dans la poitrine. Un électrocardiogramme a montré un sus-décalage du segment ST compatible avec un infarctus du myocarde, et un taux élevé d'enzymes cardiaques. La douleur, ainsi que les changements électrocardiographiques se sont résorbés après l'administration de nitroglycérine sublinguale.

Réactions indésirables de nature dermatologique

Brownstein a rapporté deux cas d'éruptions cutanées fixes suivant l'utilisation d'Actifed®, un médicament associant la pseudoéphédrine avec un antihistaminique, la triprolidine [102]. Les éruptions se sont résorbées en quelques jours après l'arrêt de la médication, mais sont réapparues lorsque le patient a de nouveau ingéré Actifed. Un des deux patients a tenté trois reprises à raison de dose de 50 mg de pseudoéphédrine. Chaque fois, l'éruption est réapparue aux mêmes endroits. Une éruption médicamenteuse fixe a été décrite à deux occasions chez une femme de 48 ans après administration de pseudoéphédrine [103]. Des plaques érythémateuses indurées sont apparues sur la paupière supérieure gauche, sur les coudes, dans le pli du coude, dans la région axillaire et dans la partie inférieure des jambes. Les lésions étaient légèrement prurigineuses. Dans les deux cas, l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine et le corticostéroïde a suffi pour que les éruptions se résorbent. Deux cas semblables d'éruptions médicamenteuses fixes induites par la pseudoéphédrine ont été signalés [104].

En de multiples épisodes distincts étalés sur une période de 19 ans, un homme a développé un prurit intense des doigts environ 12 heures après avoir ingéré des produits contenant de la pseudoéphédrine [105]. Ont suivi une importante rougeur, une enflure, de la chaleur et des papules blanches au niveau des doigts. L'enflure s'est résorbée après 7 jours et a été suivie de 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 érythémateuse, œdémateuse. [106]. La lésion a disparu après 2 semaines et est réapparue au même endroit lors de la reprise de 30 mg de pseudoéphédrine.

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

Autres types de réactions indésirables

Une grave agitation, des cris, et de la confusion sont survenus chez un bébé de 10 mois atteint de

phénylcétonurie après l'administration de 15 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures pour traiter une otite moyenne aiguë. On a remarqué les symptômes dans l'heure suivant la première dose et ceux-ci se sont à nouveau manifestés après chaque dose pour deux doses subséquentes. Aucun autre épisode n'est survenu après l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine. La concentration plasmatique de phénylalanine du patient, qui oscillait normalement entre 2 et 7 mg/dL, a augmenté à 12 mg/dL pendant la maladie [108].

Une femme de 18 ans a développé des symptômes se présentant sous forme de syndrome de choc toxique récurrent après avoir ingéré des médicaments contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine et lors d'une reprise de 60 mg de pseudoéphédrine [109]. Elle est demeurée sans symptômes pendant 1 an, période durant laquelle elle a évité les médicaments contenant de la pseudoéphédrine. Lorsque, par inadvertance, elle a utilisé un sirop contre la toux contenant de la pseudoéphédrine, les symptômes de choc toxique sont réapparus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Avec l'acétaminophène, peut accroître le risque d'effets indésirables sur les reins.
- Avec l'acide acétylsalicylique (AAS), et d'autres AINS y compris l'ibuprofène, peut potentiellement causer des effets secondaires additifs (Voir *Contre-indications*).
- Avec les anticoagulants, peut accroître le risque d'effets indésirables GI (p. ex. ulcération et saignements).
- Avec les antihypertenseurs, on doit soupeser les bienfaits et les risques selon l'individu.
- Avec la digoxine, peut accroître la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité par la digoxine.
- Avec les diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec les hypoglycémiantes (insuline et agents oraux), peut accroître le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut accroître les concentrations plasmatiques de lithium, réduire la clairance rénale de lithium et augmenter le risque de toxicité par le lithium.
- Avec le méthotrexate, peut accroître le risque de toxicité par le méthotrexate.
- Avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase, peut provoquer une crise hypertensive et d'autres réactions indésirables graves (Voir *Contre-indications*).

Aperçu

L'emploi concomitant des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine avec d'autres AINS, y compris l'AAS et autres produits d'ibuprofène, n'est pas recommandée. Les médicaments présentant des interactions documentées ou potentielles avec les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, et les autres médicaments qui se lie fortement aux protéines.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments dans cette section est fondée sur soit des interactions médicamenteuses figurant

dans des rapports de cas ou provenant d'études, soit des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (*c.-à-d.*, celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'emploi concomitant avec les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine n'est pas conseillé. Il peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'emploi des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine en concomitance avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé en raison de la possibilité d'effets secondaires additifs. Les études chez l'animal ont démontré que l'acide acétylsalicylique donné avec un AINS, y compris l'ibuprofène, réduit nettement l'activité anti-inflammatoire et abaisse les concentrations sanguines du médicament qui ne soit pas de l'acide acétylsalicylique. Les études de biodisponibilité portant sur une dose unique administrée à des volontaires normaux n'ont pas réussi à démontrer un quelconque effet de l'acide acétylsalicylique sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude corrélative n'a été menée (voir *Contre-indications*).

Antiacides [82]

Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y a aucune interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsque ce dernier est administré conjointement 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 d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux comme l'ulcération et les saignements. Puisque les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, le traitement concomitant par l'ibuprofène et la warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la posologie d'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs études contrôlées à court terme n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène affecte significativement le temps de prothrombine ou divers autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des individus sous traitement par des anticoagulants coumariniques. Toutefois, le médecin doit demeurer prudent lorsqu'il administre les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine à des patients sous anticoagulants.

Antihypertenseurs

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut affecter le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent provoquer une élévation de la tension artérielle chez les patients sous antihypertenseurs. Deux méta-analyses [157,158] ont observé cette relation pour les AINS en tant que classe de médicament et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas significativement affecté la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conformément au manque d'effet observé, une étude par Davies et coll. [159] a démontré que l'ibuprofène à 1 600 mg/jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertensif de deux inhibiteurs β -adrénergiques. Houston et coll. [160] ont démontré aucun effet d'un traitement de trois semaines par l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si ce manque d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de la perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont tous

deux d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale. [153] En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut théoriquement avoir le potentiel de réduire la fonction rénale. Une étude a révélé une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril ayant reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois. [154] Par contre, Minuz [155] n'a observé aucun effet sur les propriétés antihypertensives de l'énalapril ou sur la rénine plasmatique ou l'aldostérone après deux jours de traitement par l'ibuprofène à raison de 1 200 mg/jour.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est clairement pas bien définie. On devrait analyser les bienfaits d'une médication concomitante et les comparer aux risques potentiels avant de prescrire une telle association. Si l'ibuprofène est recommandé pour un emploi à long terme, alors, une surveillance à intervalle régulier de la tension artérielle pourrait s'avérer utile. La surveillance de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène n'est recommandé que pour un emploi à court terme en tant qu'analgésique.

Médicaments contre le rhume/les allergies :

On doit éviter l'emploi d'autres décongestionnants, de médicaments contre le rhume ou la toux, de médicaments contre les allergies ou de médicaments contenant de la pseudoéphédrine ou de l'ibuprofène, car il pourrait y avoir risque accru de graves effets secondaires et de surdose.

Digoxine [156]

Il a été démontré que l'ibuprofène augmente les concentrations sériques de digoxine. Il pourrait s'avérer nécessaire d'augmenter la surveillance et de procéder à des ajustements de la dose des glucosides digitaliques pendant et après le traitement concomitant par l'ibuprofène.

Diurétiques

Des études cliniques, ainsi que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant le traitement concomitant avec l'ibuprofène, le patient devrait être surveillé de près afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale et d'assurer l'efficacité diurétique.

Antagonistes de la H-2

Dans les études chez des volontaires humains, la coadministration de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

Hypoglycémiant

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

Lithium [80]

Dans une étude comptant onze volontaires normaux, l'ibuprofène a produit une élévation des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale de l'ibuprofène. La concentration minimale de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la période d'administration concomitante des médicaments. On attribue cet effet à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en concomitance, on doit surveiller étroitement les sujets pour déceler tout

signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate [79]

On a rapporté que l'ibuprofène, ainsi que d'autres AINS, inhibe de façon compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de rein du lapin, ce qui peut indiquer que l'ibuprofène pourrait accroître la toxicité du méthotrexate. On doit faire preuve de circonspection lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec le méthotrexate.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

On doit éviter d'utiliser les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine en concomitance avec les inhibiteurs de la MAO ou pendant 14 jours après la fin d'un traitement par un IMAO. Les inhibiteurs de la MAO sont prescrits pour le traitement de la dépression, certains états psychiatriques ou émotionnels, ou la maladie de Parkinson. Une crise hypertensive et d'autres réactions indésirables graves ont été signalées chez les patients qui utilisent de la pseudoéphédrine ou d'autres médicaments sympathomimétiques comme l'éphédrine en association avec ou peu de temps après l'arrêt d'un traitement par des inhibiteurs de la MAO [141, 142] (Voir *Contre-indications*).

Autres médicaments

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine doivent être utilisés avec prudence lorsque d'autres médicaments qui ont aussi une grande affinité pour les sites de liaison protéinique sont administrés en concomitance. Toutefois, malgré l'importante liaison de l'ibuprofène aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines surviennent rarement. La prudence est de mise lorsqu'on utilise les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine conjointement avec du probénécide, de la thyroxine, de la cyclosporine, des antibiotiques (p. ex. lévofloxacine), de la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliments

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-style de vie

Éviter de boire de l'alcool pendant la prise des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine puisque l'alcool peut accroître le risque de graves saignements dans le ventre. Éviter de fumer pendant la prise des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine ou d'autres AINS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas prendre pendant plus de 3 jours pour le traitement de la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour traiter les symptômes du rhume ou la douleur.

Les patients de plus de 65 ans ne devraient pas utiliser les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine.

Posologie recommandée et ajustement de la dose

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. On ne doit pas prendre plus de 6 caplets dans une période de 24 heures, sauf sur indication d'un médecin.

Dose oubliée

Vous devez prendre la dose oubliée dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Administration

Voir *Posologie recommandée et ajustement de la dose*

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage :

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine contiennent de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. La toxicité d'une surdose dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réponses peuvent varier selon l'individu; il est donc nécessaire d'évaluer chaque cas séparément. Les symptômes le plus souvent signalés en cas de surdose des deux médicaments de l'association comprennent : douleur abdominale, nausée, vomissements, léthargie et somnolence, mal de tête, acouphènes, dépression du SNC, crises convulsives, anxiété, hyperexcitabilité, irritabilité, délire, convulsions, pupilles dilatées, tachycardie, bradycardie, hypertension ou hypotension, fibrillation auriculaire, trouble de la parole, hallucinations visuelle et tactile, ataxie, et hyperréflexie. Une acidose métabolique, des troubles électrolytiques, le coma, une insuffisance rénale aiguë, et l'apnée (principalement chez les très jeunes enfants) peuvent survenir dans de rares occasions.

Traitement de la surdose :

En cas de surdose aiguë, on doit vider l'estomac en provoquant les vomissements (uniquement chez les patients alertes) ou procéder au lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène de l'intestin, les vomissements sont plus efficaces s'ils sont initiés dans les 30 minutes après l'ingestion. L'administration orale de charbon activé peut aider à réduire l'absorption d'ibuprofène si elle est entreprise moins de 2 heures après l'ingestion. Il semblerait, selon certaines données probantes, que l'administration répétée de charbon activé pourrait se lier au médicament déjà diffusé de la circulation. [152]. L'induction de diurèse pourrait être utile. Le traitement d'une surdose aiguë consiste principalement en un traitement de soutien. L'état cardiaque doit être sous surveillance et les taux d'électrolytes sériques mesurés. En cas de signes de toxicité cardiaque, on peut administrer du propranolol par voie intraveineuse. Une perfusion lente d'une solution diluée de chlorure de potassium doit être initiée en cas de chute du taux de potassium sérique. Malgré l'hypokaliémie, il est peu probable que le patient soit victime de déplétion potassique; par conséquent, la surcharge doit être évitée. La surveillance du potassium sérique est conseillée pendant plusieurs heures après l'administration du sel. En cas de délire ou de convulsions, l'administration intraveineuse de diazépam est indiquée.

Exemples de surdoses d'ibuprofène :

Un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, y compris une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë quasi fatale après l'ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [110]. Il a dû être dialysé pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, il est peu probable que les surdoses d'ibuprofène inférieures à 100 mg/kg produisent une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène rapportée ingérée ne semble pas être prédictive de toxicité.

Suite à un remplacement d'électrolytes et d'autres mesures invasives, un enfant de 21 mois a récupéré dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [111]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité par le charbon activé, a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, et s'est rétabli dans les 72 heures [112]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [113]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et diverses autres mesures et s'est rétabli dans les 24 heures.

Exemples de surdose de pseudoéphédrine

Une crise hypertensive (tension artérielle 200/160 mmHg) a été signalée chez un homme de 23 ans après l'ingestion de 840 mg de pseudoéphédrine (dans les comprimés Trinalin®; contenant aussi de l'azatadine). Le patient présentait un sévère mal de tête, des étourdissements, une diaphorèse et de la douleur épigastrique. Son hypertension était traitée de façon efficace par l'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 % de 101 expositions à des doses variant de 30 à 180 mg étaient associées à la somnolence, et 7 % étaient associées à une légère hyperactivité [115]. Les symptômes étaient d'intensité légère, et les enfants ont été traités par des fluides et gardés sous observation. Sur 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, 15 % étaient associés à la somnolence et 13 % étaient associés à une légère hyperactivité.

On a signalé une hypertension chez un nourrisson de 8 semaines après l'administration de 7,5 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour par voie orale et 1/4 % de phényléphrine par voie intranasale quatre fois par jour pendant 7 jours. La tension artérielle du nourrisson s'est normalisée après l'arrêt des décongestionnants et était demeurée normale lors du suivi [116].

Un bambin de 2 ans a reçu une surdose avec un médicament contre le rhume et la toux en vente libre renfermant 7,5 mg de dextrométhorphan et 15 mg de pseudoéphédrine par 5 mL [117]. Après avoir reçu trois doses de 1,5 cuillerée à thé à intervalle de 6 heures, il a développé : hyperexcitabilité, hyperirritabilité, agitation, balbutiements incohérents, et difficulté à garder son équilibre. Lors de l'examen, le patient exhibait de l'hyperactivité, une ataxie, des pupilles dilatées, et une tachycardie (180 battements par minute). Son état s'est normalisé sur une période de 4 heures.

Une fillette de 3 ans a présenté des hallucinations visuelles après l'administration d'un décongestionnant en vente libre contenant de la pseudoéphédrine [118]. On avait, par inadvertance, administré 20 mg/kg de pseudoéphédrine en deux doses à l'enfant au fil des 12 dernières heures. Un garçon de 5 ans a souffert de graves hallucinations qui ont commencé 5 heures après avoir bu 60 mL

d'un sirop contenant de la pseudoéphédrine et de la triprolidine (Actifed®) [119]. Une surdose de pseudoéphédrine peut précipiter une psychose chez des individus avec des troubles psychiatriques sous-jacents.

Un homme de 27 ans avec des antécédents de maladie affective bipolaire a présenté un épisode de psychose paranoïde aiguë après un abus chronique de sirop Actifed® (pseudoéphédrine et triprolidine) [120]. Le patient avait abusé d'Actifed® depuis plusieurs années, prenant une à deux bouteilles les fins de semaine. Environ 4 jours avant l'apparition d'hallucinations visuelles et auditives et de paranoïa, il avait augmenté la quantité à deux bouteilles par jour. Ses hallucinations sont disparues en une journée après l'arrêt d'Actifed®.

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

Une petite fille de 19 mois qui a ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine a présenté une crise tonico-clonique généralisée [122].

Exemples de surdoses avec des produits associant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine

Dans sept des huit cas documentés de surdose avec l'association ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients se sont rétablis sans hospitalisation. Une jeune femme de 17 ans a ingéré huit comprimés du médicament d'association ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine, en plus de 24 à 30 comprimés de Tylenol extra-forts. Elle a été traitée par Mucomyst et du charbon et a eu son congé de l'hôpital après un séjour de 2 jours [124].

Chez les patients pédiatriques, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel de l'enfant peut être utile pour prédire les effets potentiels de toxicité, mais chaque cas doit être évalué. Il est peu probable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg produise une quelconque toxicité. Les patients pédiatriques ingérant de 100 à 200 mg/kg peuvent être pris en charge par vomissements provoqués et une période d'observation minimale d'au moins quatre heures. Les enfants ingérant de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène devraient subir un lavage gastrique immédiat et demeurer sous observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ingérant plus de 400 mg/kg exigent une recommandation médicale immédiate, une observation étroite et un traitement de soutien. Il n'est pas recommandé de provoquer les vomissements dans les cas de surdose de plus de 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les patients adultes, il semblerait que la dose rapportée ingérée ne soit pas prédictive de la toxicité. Le besoin de recommandation médicale et de suivi doit être jugé selon les circonstances au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes qui présentent des symptômes doivent être examinés avec soin et gardés sous observation avec traitement de soutien.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène :

L'ibuprofène, à l'instar de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), est un médicament analgésique, antipyrétique, et anti-inflammatoire. [1]. Le principal mode d'action de l'ibuprofène, tout comme les autres AINS, consiste à réduire la biosynthèse des prostaglandines [2,3]. Les prostaglandines contribuent à la fièvre, la douleur et l'inflammation en sensibilisant les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation, tels que l'histamine, la 5-hydroxytryptamine, et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape de la biosynthèse des prostaglandines est la prostaglandine-endoperoxyde synthase, ou cyclo-oxygénase [4]. Les AINS réduisent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une récente étude confirme qu'une dose de 400 mg d'ibuprofène a démontré un délai d'action significativement plus rapide de soulagement tel que mesuré par les premiers signes perceptibles de soulagement, de soulagement important, de pourcentage atteignant un soulagement complet et d'efficacité analgésique globale supérieure comparativement à 1 000 mg d'acétaminophène pour le soulagement d'une céphalée de tension épisodique [151].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine agit directement tant sur les récepteurs alpha-adrénergiques que, dans une moindre mesure, les récepteurs bêta-adrénergique [16]. On croit que les effets alpha-adrénergiques sont le résultat d'une inhibition de la production d'adénosine-3',5'-monophosphate cyclique (AMPC) par l'inhibition de l'enzyme adényl-cyclase, tandis que les effets bêta-adrénergique sont le résultat d'une stimulation de l'activité adényl-cyclase. Tout comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit également en libérant la norépinéphrine de ses lieux de stockage [16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergique dans les muqueuses des voies respiratoires, produisant une vasoconstriction qui résulte en diminution de l'enflure des membranes muqueuses nasales, en réduction de l'hyperémie des tissus, de l'œdème et de la congestion nasale, et, ce faisant, en augmentation de la perméabilité des voies respiratoires nasales [16]. Le drainage des sécrétions sinusales est accru et les ostias d'Eustache peuvent être ouvertes [16].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'énantiomères R(-) ibuprofène et S(+) ibuprofène. Chez les humains, le R(-) ibuprofène subit une importante (53 % à 65 %) conversion énantiomère en S(+) ibuprofène [5]. L'énantiomère S(+) de l'ibuprofène est le plus actif sur le plan pharmacologique.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après administration par voie orale. Les concentrations sériques maximales sont atteintes dans un intervalle de 1 à 2 heures chez les adultes [4] et chez les enfants [6,7,8]. Les aliments réduisent la vitesse, mais non le degré d'absorption [4].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Après l'administration par voie orale, la pseudoéphédrine est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal, sans signe de métabolisme de premier passage [16,17]. À la suite de l'administration par voie orale de sirops contenant 60 mg ou 120 mg de pseudoéphédrine, les concentrations plasmatiques maximales de 180 ng/mL à 422 ng/mL, respectivement, ont été obtenues à 1 à 2 heures [18,19,20,21].

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

Tableau 2 Pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière (Âge moyen, 8,8 ans)

Paramètre pharmacocinétique	Pseudoéphédrine à 30 mg (N = 7)	Pseudoéphédrine à 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
ASC (ng/mL/h)	1260 ± 126	2414 ± 336
Cl (mL/min/kg)	10,3 ± 1,2	9,2 ± 0,7
Vd _é (L/kg)	2,6 ± 0,3	2,4 ± 0,4

Remarque : Les valeurs sont des moyennes ± écart-type de la moyenne (ETM). ASC = aire sous la courbe concentration plasmatique versus temps, Cl = clairance, Vd_é = volume de distribution à l'état d'équilibre.

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

Tableau 3 Pharmacocinétique de 30 mg de pseudoéphédrine administrée seule ou en association avec 200 mg d'ibuprofène chez 25 enfants

Traitement	ASC _D (ng•h/mL)	ASC _I (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Comprimés de 200 mg d'ibuprofène /30 mg de pseudoéphédrine	1565,7 (530,5)	1859,0 (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 (ETM). ASC_D = ASC jusqu'à la dernière concentration mesurable, ASC_I = ASC extrapolée à l'infini.

La vitesse d'absorption de la pseudoéphédrine, telle que mesurée par son excrétion urinaire, est significativement augmentée par l'administration concomitante de gel d'hydroxyde d'aluminium; elle est réduite par le kaolin, et elle demeure inchangée en présence de bicarbonate de sodium [25]. Les aliments ont semblé retarder l'absorption de la pseudoéphédrine provenant de préparation de sirops et de capsules à libération contrôlée, mais n'exerçaient aucun effet sur l'absorption à partir d'une suspension [19, 21].

Distribution :

Ibuprofène

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

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Le volume de distribution de la pseudoéphédrine se situait entre 2,64 L/kg et 3,51 L/kg dans les études à dose unique et à doses multiples [26,27]. Les données concentration-temps de la pseudoéphédrine après administration par voie orale décrivent bien le modèle d'organisme à un compartiment avec absorption et élimination de premier passage [26,27]. La clairance plasmatique approximative de la pseudoéphédrine est de 0,44 L/h/kg [26].

Métabolisme :

Ibuprofène

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'ibuprofène chez l'adulte et chez l'enfant est de 1,5 à 2,0 heures [6,10]. Aucune accumulation appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites n'a été observée après l'administration de doses répétées [4]. Deux principaux métabolites, soit l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été identifiés dans le plasma et l'urine [11,12]. La molécule mère et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine, la bile et les fèces constituant des voies d'élimination relativement mineures. Environ 80 % de la dose d'ibuprofène sont récupérés dans les urines dans les 24 heures, principalement sous forme de métabolites de type carboxyliques et hydroxyliques, conjugués et non conjugués [9].

Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme étant le plus important catalyseur pour la formation de tous les métabolites oxydatifs des énantiomères S-(+) et R-(-) de l'ibuprofène [13]. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez le rat [12].

Rien n'indique de différence sur le plan du métabolisme ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une évaluation comparant la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets âgés (65 à 78 ans) à celle de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence significative des profils cinétiques de l'ibuprofène dans ces deux groupes d'âge [14]. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre ces deux populations quant au profil d'excrétion du médicament et de ses principaux métabolites. Les résultats pharmacocinétiques pour l'ibuprofène chez les enfants sont semblables aux observations chez les adultes.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

Puisque la pseudoéphédrine est une base faible avec un pKa de 9,2, sa demi-vie dépend du pH urinaire. La demi-vie sérique augmente au fur et à mesure que le pH urinaire augmente, variant de 1,9 heure lorsque le pH se situe à 5,6 à 21 heures avec un pH de 7,8 [33,34]. Si le pH urinaire est supérieur à 7,0, la pseudoéphédrine est largement réabsorbée dans les tubules rénaux; par conséquent, son taux d'excrétion est dépendant du débit urinaire. Un débit urinaire plus élevé aura pour effet de réduire la concentration de médicament dans les tubules, réduisant ainsi le temps de réabsorption, et entraînant une augmentation de la clairance rénale. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est négligeable et le débit urinaire n'a aucune influence sur la clairance du médicament.

Dans une étude sur les enfants dont le pH urinaire était de 6,5, la demi-vie de la pseudoéphédrine était plus courte (3,1 heures) et la clairance plus rapide (9,2 à 10,3 mL/min/kg) que dans des études avec un protocole d'étude semblable chez les adultes dont le pH urinaire n'était ni contrôlé, ni documenté [23]. Cinquante-six pour cent de la dose de pseudoéphédrine ont été récupérés dans l'urine sur une période de 12 heures, et un 10 % supplémentaire a été récupéré au cours de la période de 12 à 24 heures.

Le fait que la demi-vie d'élimination terminale soit plus courte chez les enfants pourrait être le reflet d'une sécrétion ou réabsorption des tubules rénaux plus importante chez les enfants que chez les adultes. Le taux de clairance plus rapide et le volume de distribution moins important chez les enfants sont probablement dus au fait que la masse corporelle maigre est relativement plus faible chez les enfants [23]. La pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants n'était pas dépendante de la dose lorsque les doses étaient supérieures à l'intervalle posologique de 30 mg à 60 mg [35].

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/mL [15]. Le rapport lait:plasma était de 1:126, et selon les calculs, l'exposition du nourrisson à l'ibuprofène était équivalente à environ 0,0008 % de la dose maternelle [15]. Les études sur les animaux indiquent que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est largement excrétée sous forme inchangée dans l'urine avec 43 % à 96 % de la dose récupérée en 24 heures [25,28,28,29,30,31,32]. La récupération de la norpseudoéphédrine dans l'urine variait de moins de 1 % à 6,2 % [28,21,33].

On présume que la pseudoéphédrine traverse le placenta pour se retrouver dans le liquide céphalorachidien [36]. Sur une période de 24 heures, approximativement 0,4 % à 0,7 % d'une dose orale est excrété dans le lait maternel [37]. On a signalé des concentrations de pseudoéphédrine deux à trois fois plus élevées dans le lait que dans le plasma [37]. Chez les enfants dont les mères avaient reçu de la pseudoéphédrine, des effets indésirables (irritabilité, pleurs incessants, perturbation des habitudes

du sommeil) ont été rapportés [38]. Les symptômes se sont résorbés dans les 12 heures suivant l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

On doit entreposer les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine dans des contenants hermétiquement fermés, à température ambiante (15 °C -30 °C).

Autres :

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

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine sont présentés sous forme de caplets pelliculés, de couleur brune et de forme ovale et biconvexe, portant la gravure '271' sur une face et rien sur l'autre face; ils contiennent 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine sont offerts en flacons de 24 et 100 caplets et en plaquettes alvéolées de 10 caplets.

Les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, povidone, acide stéarique, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale et brun Opadry AMB (contient alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, lécithine, gomme de xanthane).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

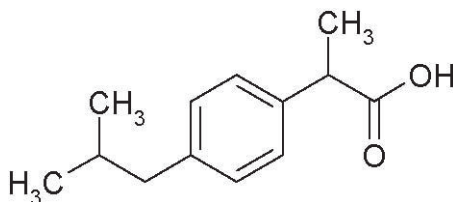
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Ibuprofène :

Nom commun :	Ibuprofène
Nom chimique :	benzène acétique α -méthyle-4-(2-méthylpropyl) (\pm)
Autres noms :	(\pm) acide p-isobutylhydratropique (\pm)acide propionique 2-(4-isobutylphényl)

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

Formule développée :

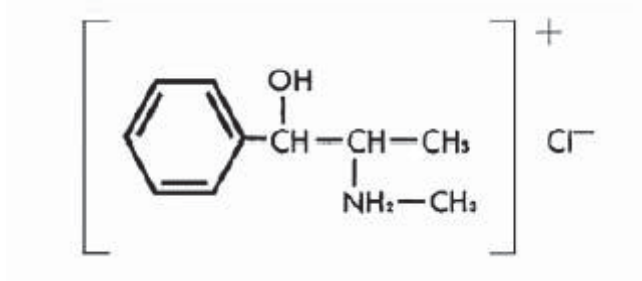


Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dotés d'une odeur caractéristique
Solubilité :	Faible solubilité dans l'eau (<0,1 mg/mL) : soluble dans un mélange d'eau et d'alcool à 1 pour 1,5, d'eau et de chloroforme à 1 pour 1, d'eau et d'éther à 1 pour 2, et d'eau et d'acétone à 1 pour 1,5. 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 :

Nom propre : Chlorhydrate de pseudoéphédrine
Nom chimique : chlorhydrate de S-(R*, R*)- α -{1-(méthylamino)éthyl}benzéneméthanol
Autres noms : (+)-chlorhydrate de pseudoéphédrine
Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₅NOHCl; 201,70 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	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 à 1 pour 200
Point de fusion :	182–186 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée au su auprès de 24 sujets asiatiques de sexe masculin, en santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) et les caplets Advil Cold and Sinus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.).

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DE L'IBUPROFÈNE

Ibuprofène (1 x caplet à 200/30 mg ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg.h/mL)	46,14 48,88 (34,77)	46,45 48,71 (30,05)	99,33	93,86 – 105,11
ASC _∞ (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 d'ibuprofène + pseudoéphédrine (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† Caplets Advil Cold & Sinus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DU CHLORHYDRATE DE PSEUDOÉPHÉDRINE

Pseudoéphédrine (1 x caplet à 200/30 mg ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg.h/mL)	12,55 12,84 (22,40)	13,65 14,05 (25,88)	91,98	87,89 – 96,26
ASC _∞ (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 d'ibuprofène + pseudoéphédrine (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

[†] Caplets Advil Cold & Sinus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Résultats de l'étude

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

Une étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo, menée à double insu auprès de 179 sujets souffrant de congestion nasale secondaire à une infection des voies respiratoires supérieures a démontré une augmentation statistiquement significative du débit total de l'air 2 heures après des doses uniques par voie orale de 60 mg de pseudoéphédrine ou de 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine [56]. Les sommes pondérées de changements du débit d'air des voies respiratoires nasales par rapport aux conditions de départ étaient plus importantes, tant avec les traitements actifs qu'avec le placebo (Tableau 4).

Tableau 4 Débit d'air moyen dans les voies nasales (écart-type) après doses uniques de 60 mg de pseudoéphédrine ou 400 mg d'ibuprofène plus 60 mg de pseudoéphédrine chez des sujets atteints d'une infection des voies respiratoires supérieures

Traitement	N	Débit d'air moyen dans les voies nasales (mL/sec)		Valeur <i>p</i> versus placebo ^a	
		Premières 4 heures après la dose	Période complète de 6 heures après la dose	Premières 4 heures après la dose	Période complète de 6 heures après la dose
Placebo	58	106 (362)	194 (569)		
Pseudoéphédrine à 60 mg	61	247 (387)	406 (580)	0,068	0,061
Ibuprofène à 400 mg + pseudoéphédrine à 60 mg	60	266 (481)	412 (639)	0,015	0,021

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

À une dose de 60 mg, la pseudoéphédrine augmente le débit inspiratoire nasal maximal [57] et produit une amélioration objective de la résistance des voies respiratoires nasales [58]. Une dose unique de 60 mg par voie orale de pseudoéphédrine a produit des effets marqués de décongestion nasale dans les 30 minutes suivant l'administration, effets qui ont duré pendant au moins 4 heures [59]. Chez 40 sujets atteints de congestion nasale associée au simple rhume, deux doses de pseudoéphédrine à 60 mg administrées à 4 heures d'intervalle n'ont produit aucune différence notable du débit unilatéral maximal des voies respiratoires nasales ou du débit total des voies respiratoires nasales sur une période de 7 heures; toutefois, le débit unilatéral minimal des voies respiratoires nasales était grandement amélioré [60]. Une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine administrée à des sujets souffrant de congestion nasale attribuable à un simple rhume a significativement amélioré la superficie nasale transversale minimale totale et le volume nasal mesurés par rhinométrie acoustique [61]. Il n'y a eu aucun changement significatif au niveau de la superficie nasale, tel que mesuré par rhinomanométrie postérieure active [61].

Dans une étude randomisée à double insu [62], l'activité décongestionnante de la pseudoéphédrine était proportionnelle à la dose pour l'intervalle posologique de 30 à 60 mg, telle que mesurée par le débit total de la respiration nasale (somme des narines gauche et droite) chez 112 sujets atteints de congestion nasale associée à la rhinite allergique (Figure 1). Lors de la plupart des points d'évaluation dans le temps, l'effet décongestionnant du médicament associant 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de pseudoéphédrine était à mi-chemin entre l'effet observé pour la pseudoéphédrine à 45 mg et 60 mg et supérieur à l'effet décongestionnant de la pseudoéphédrine à 30 mg (Tableau 5).

Figure 1 Changement moyen du débit de la respiration nasale après une dose unique de pseudoéphédrine à des sujets atteints de rhinite allergique [62]

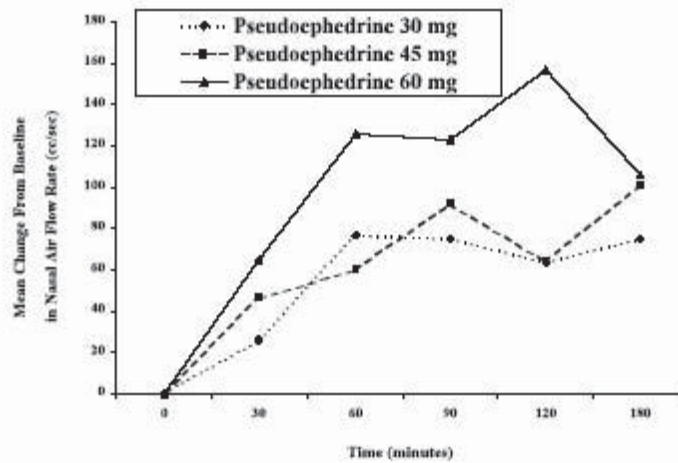


Tableau 5 Débit moyen de la respiration nasale (écart-type) après administration de doses uniques de pseudoéphédrine (30, 45, ou 60 mg) ou du médicament associant 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de pseudoéphédrine à des sujets atteints de rhinite allergique

Traitement	N	Débit moyen de la respiration nasale (mL/sec) à des moments spécifiques après l'administration de 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 à 200 mg + pseudoéphédrine à 30 mg	28	416 (147)	365 (143)	416 (196)	454 (173)	429 (154)	468 (177)	477 (201)

Remarque : Temps 0 = moment de l'administration du médicament à l'étude. Min = minutes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale :

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂, réduisant, par le fait même, l'agrégation plaquettaire [124]. À l'instar de plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré *in vivo* par la prévention de la disposition plaquettaire dans les pontages aorto-pulmonaires par greffe chez le chien [125]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire fatale chez les lapins auxquels on a injecté de l'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition plaquettaire [126,127]. La réduction de l'agrégation plaquettaire peut être due, en partie, à une réduction de fluidité membranaire [128].

On a étudié la pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapins et de rats. Des lapines et des rates en fin de parturition ont reçu une dose unique orale de 60 et 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué au C¹⁴ [11]. Les lapines ont été tuées trois heures après l'administration et les rates, 1,5 heure après l'administration, alors que le sang maternel et le sang fœtal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées tant chez la mère que chez le fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire jusqu'à la circulation fœtale.

Chez des volontaires sains, l'agrégation plaquettaire a chuté significativement à la posologie de 1 800 mg par jour d'ibuprofène administré pour une période de 28 jours. L'ibuprofène s'est avéré influencer l'agrégation induite par l'ADP dans une moindre mesure que celle influencée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a pas influencé l'agrégation plaquettaire induite par la recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine). De la même façon, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation du sang total lors de la recalcification ou le temps de prothrombine. Lorsque le temps de saignement a été mesuré deux heures après l'administration de l'ibuprofène, on a observé une augmentation significative, liée à la dose, de celui-ci.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Pharmacologie animale :

Chez le chien, la pseudoéphédrine agit en tant que vasopresseur et vasoconstricteur et exerce des effets chronotropes et inotropes positifs. Tous ces effets sont moins puissants avec la pseudoéphédrine qu'avec l'éphédrine [129]. Les effets bronchodilatateurs de la pseudoéphédrine et l'éphédrine chez le chien anesthésié sont plutôt comparables [130], mais la pseudoéphédrine produit un meilleur niveau de décongestion nasale avec moins d'effets cardiovasculaires qu'avec l'éphédrine [131]. La pseudoéphédrine accroît les taux de corticostérone dans le plasma et provoque une hyperglycémie chez la souris [132].

Pharmacologie chez les humains :

À des doses de jusqu'à 180 mg, le potentiel de la pseudoéphédrine à provoquer une tachycardie et à augmenter la tension artérielle systolique est quatre fois moins important que celui de l'éphédrine; la tension diastolique demeure inchangée [133]. Après une dose unique de pseudoéphédrine à libération

immédiate à 180 mg, trois doses fractionnées de 60 mg, ou une dose à libération prolongée à 180 mg, on a observé une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique [29]. Aux doses de 60 mg à 240 mg, on a remarqué quelques changements du pouls, et aucune anomalie ou battement ectopique n'ont été notés sur un électrocardiogramme; à 210 mg, on a fait état de changements de la tension artérielle diastolique [134].

Des doses uniques de pseudoéphédrine à 180 mg ont provoqué de légères élévations de la tension artérielle systolique (environ 7 mmHg), de légères augmentations de la fréquence cardiaque (environ 9 battements par minute), et aucun changement de la tension artérielle diastolique chez des sujets sains [135]. Les doses uniques de 60 mg ont eu une incidence minime.

Les résultats des études cliniques portant sur les effets cardiovasculaires de la pseudoéphédrine chez des sujets dont l'hypertension était maîtrisée ont beaucoup varié. Une dose unique de pseudoéphédrine à 60 mg, comparativement au placebo, a provoqué chez 20 sujets hypertendus des élévations significatives de la tension artérielle systolique moyenne et de la fréquence cardiaque [136]. Les tensions artérielles diastoliques et artérielles moyennes ont également augmenté, mais pas de façon importante. Beck et coll. ont découvert des augmentations minimales de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez des patients dont l'hypertension était médicalement maîtrisée, traités par 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée deux fois par jour [137]. Dans d'autres études, la pseudoéphédrine aux doses standards n'a eu aucun effet significatif sur la tension artérielle systolique ou diastolique. [138,139]. Chez des sujets atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la tension artérielle et la concentration plasmatique de noradrénaline [140].

Chez des enfants de 6 à 12 ans auxquels on a administré des doses de 30 mg et 60 mg de pseudoéphédrine dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, le pouls a augmenté de façon significative 4 heures après l'administration, particulièrement après la dose de 60 mg [23, 35]. On n'a noté aucun effet indésirable d'importance clinique sur la tension artérielle ou sur le système nerveux central.

On a observé une accélération de la fréquence des arythmies sinusales, liée à la dose, après une session d'exercice sur le tapis roulant chez des sujets en santé recevant de la pseudoéphédrine [141]. Le nombre moyen d'épisodes d'arythmie pendant la période de récupération de l'exercice était de 0,17, 2,17, et 4,33 chez les sujets prétraités par le placebo, la pseudoéphédrine à 60 mg, et la pseudoéphédrine à 120 mg, respectivement. Deux des sujets ont présenté des contractions ventriculaires prématurées unifocales de courte durée.

Dans une expérience visant à étudier les effets de la pseudoéphédrine sur le débit sanguin utérin et fœtal, 12 femmes enceintes, en santé, entre la 26^e et la 40^e semaine de leur grossesse, ont ingéré une dose de 60 mg de pseudoéphédrine [142]. Les examens hémodynamiques Doppler effectués au cours des 3 premières heures après l'ingestion du médicament n'ont démontré aucune altération significative de la circulation maternelle ou fœtale.

La pseudoéphédrine à une dose de 180 mg n'a, selon les observations, produit aucune altération significative de l'humeur ni changement des scores subjectifs sur la santé mentale [29, 134]. Dans une étude portant sur les effets de la pseudoéphédrine sur l'activité diurne et nocturne du système nerveux central, on n'a décelé aucun signe d'altération d'activité diurne, telle que mesurée par des épreuves

objectives (fréquence critique de fusion, temps de réaction de choix, épreuve de suivi automobile simulé, et l'épreuve d'analyse de la mémoire de Sternberg) ou des épreuves subjectives (échelles de notation analogues) [143]. Des améliorations ont été observées au niveau de la fonction psychomotrice (temps de réaction des choix) et du traitement de l'information (fréquence critique de fusion). Des effets nocifs sur l'activité nocturne du système nerveux central indicative de troubles du sommeil (électroencéphalogramme, Questionnaire de l'évaluation du sommeil de Leeds) ont été signalés avec les doses de 60 mg et 120 mg de pseudoéphédrine [144].

La pseudoéphédrine administrée sous forme dose unique de 60 mg [142, 144] ou de 120 mg [142,145] ou à raison de 1-2 mg/kg [146] n'a eu aucun effet significatif sur les performances d'exercice. Aux doses de 60 mg et 120 mg, la pseudoéphédrine n'a eu aucun effet sur le temps nécessaire pour atteindre 85 % de la fréquence cardiaque maximale prévue sur un tapis roulant ou pour que la fréquence cardiaque revienne à la normale; sur la tension artérielle au repos, pendant l'exercice ou pendant la période de récupération; ou sur la glycémie et les taux d'insuline après l'exercice [142].

L'effet de la pseudoéphédrine comme bronchodilatateur est minime à la dose de 210 mg et représente environ la moitié de l'effet de l'éphédrine [135]. Dans une étude de sujets atteints d'obstruction réversible des voies respiratoires, la pseudoéphédrine à 60 mg et 180 mg n'a produit aucune bronchodilatation d'importance [147].

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Ibuprofène :

Des études de toxicité à dose unique ont été menées sur des souris, des rats, et des chiens [11]. Les valeurs DL₅₀ pour l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées sous forme de mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Orale	800 mg/kg
	Intrapéritonéale	320 mg/kg
Rats	Orale	1600 mg/kg
	Sous-cutanée	1300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats. Les décès sont survenus au cours d'une période de 3 jours des suites d'ulcères gastriques perforés chez la souris et d'ulcération intestinale chez le rat, sans égard à la voie d'administration. Des doses uniques d'ibuprofène à 125 mg/kg et plus chez des chiens a provoqué des vomissements, une albuminurie passagère, une perte de sang fécal, et des érosions dans l'antré gastrique et le pylore. Aucun effet nocif n'a été observé avec les doses de 20 ou 50 mg/kg.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène lors de l'administration de doses répétées chez le rat est les lésions intestinales [11]. À la posologie de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène altère le

rapport organe:poids corporel de certains organes, comme le foie, les reins, les gonades, les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et les effets sont réversibles. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait être le reflet d'une hypertrophie associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que la signification des effets sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'il est administré à des doses létales (540 mg/kg/jour), l'ibuprofène produit de légères lésions rénales en plus de lésions intestinales.

Chez les rats qui ont reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pour les prochaines 60 semaines, le seul effet pathologique spécifique observé était l'ulcération intestinale [148]. Il n'y a eu aucun signe d'induction de tumeurs, indiquant que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez le rat. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsque des doses toxiques (60 mg/kg/jour) sont administrées aux lapins ou à des doses ulcérogènes (180 mg/kg/jour aux rats [11]).

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

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

Souris	Orale	726
	Intraveineuse	90
Rats	Orale	2206
Lapins	Orale	1117
Chiens, beagle	Orale	105
Chiens, bâtards	Orale	307

RÉFÉRENCES

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

21. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenburg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules. *J Pharm Sci* 1987;76:29-31.
22. Autritt WA, Saccar CL, Handfinger MG, Mansmann HC, Yaffe SJ, Warren JT, Welch RM, Findlay JWA. Pharmacokinetics of pseudoephedrine in children (abstract). *Ann Allergy* 1981;47:PI39.
23. Simons FER, Gu X, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996;129:729-734.
24. Data on File. Whitehall-Robins Healthcare. Clinical Study AQ-99-01. A single dose, randomized, open-label, single center, two-way crossover pharmacokinetic study of Advil Cold & Sinus tablets in children; 1999.
25. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoephedrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972;61:903-905.
26. Williams BO, Liao SH, Lai AA, Arnold JP, Perkins JG, Blum MR, Findlay JW. Bioavailability of pseudoephedrine and triprolidine from combination and single ingredient products. *Clin Pharm* 1984;3:638-643.
27. Dickerson J, Perrier D, Mayerson M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoephedrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:253-259.
28. Baaske DM, Lai CM, Klein L, Look ZM, Yacobi A. Comparison of GLC and high- pressure liquid chromatographic methods for analysis of urinary pseudoephedrine. *J Pharm Sci* 1979;68:1472.
29. Bye C, Hill HM, Hughes Dill, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:47-53.
30. Delbeke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of adoping agents. VI. Pseudoephedrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991;12:37-48.
31. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. *J Pharm Sci* 1979;68:1243-1246.
32. Lo L Y, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoephedrine and its metabolite, norpseudoephedrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron- capture detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1981;222:297-302.
33. Brater DC, Kaojaren S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ, Melmond KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:690- 694.
34. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half- life of pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:62-67.
35. Gu X, Simons KJ, St. Vincent JCM, Watson WTA, Reggin ill, Simons FER. Pseudoephedrine (PDE) pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with allergic rhinitis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:199.
36. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation -Pseudoephedrine. McEvoy GK, editor. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 1998:1064-1066.
37. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren T, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.
37. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.
38. Mortimer EA: Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60:780-781.

39. Schachtel BP, Fillingim IM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-711.
40. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120-1125.
41. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471-474.
42. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26: S14.
43. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
44. Jain AK, Vargas R, 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, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 197-201.
49. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 367- 371.
50. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
51. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
52. Vauzelle-Kervroedan F, d' Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
53. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
54. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
55. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
56. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60 mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-389; 1991.
57. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoephedrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:182-184.
58. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int*

- J Clin Pharmacol 1978;16:63-67.
59. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol* 1977;86:235-242.
 60. Jawad SS, Ecces R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-76.
 61. Taverner D, Dang C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999;24:47-51.
 62. Data on File. A single-dose, double-blind, parallel, randomized, controlled study of nasal airflow rates in patients with nasal congestion treated with ibuprofen 200 mg and pseudoephedrine 30 mg compared with pseudoephedrine 30 mg, 45 mg, or 60 mg. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-315A; 1987.
 63. Drugdex, Pseudoephedrine Drugdex Drug Evaluations: MICROMEDEX, 2002.
 64. Sudafed Nasal Decongestant Tablets 30 mg: Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference. Montvale, New Jes, Doyle R, Culpepper-Morgan JA: Medical Economics Company Inc., 2002.
 65. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair et al: Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
 66. Buchanan BJ, Hoagland J, Fischer PR: Pseudoephedrine and air travel-associated ear pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:466-468.
 67. Billings CE, Ralston RH, Hare DE: Untoward effects of a sympathomimetic amine. *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
 68. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects of kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 588-598.
 69. Novack SN: Side effect of ibuprofen therapy (letter). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
 70. Sica DA, Comstock TJ: Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
 71. Nicastro NJ: Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
 72. Collum LMT, Bowen DI: Ocular side-effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
 73. Palmer CA: Toxic amblyopia from ibuprofen. *Br Med J* 1972; 3(829):765.
 74. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofen administration (letter). *JAMA* 1982; 248(6):649.
 75. Pugh CR, Howie SM: Dependence on pseudoephedrine (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798.
 76. Diaz MA, Wise TN, Semchyshyn GO: Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
 77. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Cuff Ther Res* 1975;18:862-871.
 78. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
 79. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
 80. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
 81. Mork NL, Robertson RP: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in conventional dosage on glucose homeostatis in patients with diabetes. *West J Med* 1983; 139:45-49.

82. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
83. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP: Side effect profile of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(9):857.
84. Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG: Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull NY Acad Med* 1989; 65(1): 145- 160.
85. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, AshrafE, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
86. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 403-407.
87. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over- the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17: 587-601.
88. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
89. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 345-376.
90. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 169-190.
91. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
92. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Lowdose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
93. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non- steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
94. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
95. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12): 929-933.
96. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
97. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
98. Franklin QJ: Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999;164(2):157-159.
99. Rutstein HR: Ingestion of pseudoephedrine. *Arch Otolaryngol*1963; 77:145-147.
100. Beary IF, 3rd: Pseudoephedrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4):369.
101. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M: Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. *Cathet*

- Cardiovasc Diagn 1990;20(1):51-53.
102. Brownstein MH: Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
 103. Carnisa C: Fixed drug eruption due to pseudoephedrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
 104. Shelley WB, Shelley ED: Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrabydrozoline. *JAm Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
 105. Hauken M: Fixed drug eruption and pseudoephedrine (letter). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
 106. Hindioglu U, Sabin S: Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoephedrine hydrochloride. *JAm Acad Dermatol* 1999; 38(3): 499-500.
 107. Taylor BJ, Duffill MB: Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoephedrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829.
 108. Spielberg SP, Schulman ill: A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
 109. Cavanah DK, Ballas ZK: Pseudoephedrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.
 110. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C: *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
 111. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D: Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2): 107-108.
 112. Al-Harbi NN, Domrongkitchaipom S, Lireman DS: Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 432-434.
 113. Zuckerman GB, Uy CC: Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9): 869-871.
 114. Mariani PJ: Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.
 115. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E: Pseudoephedrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5): 554.
 116. Saken R, Kates GL, Miller K: Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
 117. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP: Dextromethorphan- and pseudoephedrine- induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2): 285-288.
 118. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H: Visual hallucinations in a toddler: Accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med* 1997; 15(5): 521-526.
 119. Ackland PM: Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoephedrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
 120. Leighton KM: Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790.
 121. Dalton R: Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoephedrine hydrochloride. *South Med J* 1990; 83(1):64-65.
 122. Clark RF, Curry SC: Pseudoephedrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390.
 123. Post-marketing surveillance Product Safety Update Report, 2001, Whitehall- Robins Healthcare.
 124. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243: H903-910.
 125. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet

- deposition in aorto-coronary artery Gore- Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62: Suppl3; 53.
126. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non- steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7: 481-485.
 127. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
 128. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981; 31: 92P.
 129. Patil PN, Tye A, LaPridus 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 goldthiogluucose 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 phaeochromocytoma. *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, Ginserg D, Szeto C, Kathlenen 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 d'ibuprofène + pseudoéphédrine Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine pour la vente au Canada, 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 des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Soulagement temporaire rapide des symptômes du rhume, y compris la douleur sinusale, la congestion nasale, les maux de tête, la fièvre, les courbatures et des douleurs.

Les effets de ce médicament :

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine dans les cas suivants :

- vous êtes allergique/hypersensible à l'acide acétylsalicylique (AAS), à l'ibuprofène, aux autres salicylates, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques ou à tout ingrédient entrant dans la composition des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine (Consultez la section sur les ingrédients non médicinaux de cet encart),
- vous avez un ulcère gastroduodéal ou souffrez de saignements gastro-intestinaux,
- vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou avez cessé de prendre un IMAO au cours des 14 derniers jours; vous prenez de l'AAS ou d'autres AINS y compris tout autre produit à base d'ibuprofène,

- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez),
- vous souffrez d'asthme,
- vous présentez des manifestations allergiques, comme l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et grave menaçant la vie), urticaire, rhinite (congestion ou écoulement nasal pouvant être attribuable aux allergies), éruption cutanée ou autres symptômes allergiques,
- vous êtes déshydraté (importante perte de liquides) en raison de vomissements, de diarrhée ou de consommation insuffisante de liquides,
- on vous a diagnostiqué une grave hypertension ou une cardiopathie,
- vous vous préparez à subir ou venez de subir une chirurgie cardiaque,
- vous souffrez d'hépatopathie grave,
- vous souffrez de graves maladies rénales,
- vous êtes atteint d'une maladie thyroïdienne,
- vous souffrez du syndrome de Raynaud (un trouble du système circulatoire),
- vous souffrez de lupus érythémateux systémique,
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

L'ingrédient médicinal :

Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, povidone, acide stéarique, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, silice colloïdale et brun Opadry AMB (contient de l'alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, lécithine, gomme de xanthane.)

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La prudence est de mise chez les patients à risque d'irritation des voies gastro-intestinales,
- Patients à risque de troubles des reins, y compris les personnes âgées ou ceux qui prennent des diurétiques.
- L'emploi pendant la grossesse ou l'allaitement doit être évité.
- Cessez immédiatement l'emploi si vous avez de la difficulté ou de la douleur lorsque vous urinez.

AVANT d'utiliser les caplets d'ibuprofène +

pseudoéphédrine, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez/ou souffrez de :

- un trouble de la coagulation du sang (comme l'hémophilie)
- des problèmes respiratoires ou une maladie pulmonaire chronique (comme la bronchite chronique)
- diabète
- de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate
- glaucome
- hypertension
- maladie rénale légère à modérée
- maladie hépatique légère à modérée
- tout autre maladie grave; si vous êtes sous surveillance médicale pour une pathologie grave ou si vous prenez tout autre médicament, y compris les médicaments en vente libre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'utilisez pas ce produit si vous prenez :

- un IMAO ou si vous avez cessé d'en prendre au cours des deux dernières semaines
- de l'AAS ou tout autre médicament anti-inflammatoire.

Les médicaments qui peuvent interagir avec les caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine comprennent :

- Acétaminophène
- Acide acétylsalicylique (AAS)
- Médicaments contre les allergies
- Anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang)
- Antidépresseurs
- Antihypertenseurs (médicaments pour la tension artérielle)
- Antibiotiques (lévofloxacine)
- Benzodiazépines
- Médicaments contre le rhume
- Corticostéroïdes
- Cyclosporine
- Médicaments antidiabétiques (y compris l'insuline et les antidiabétiques oraux)
- Digoxine
- Diurétiques (pilules d'eau)
- Lithium
- Méthotrexate
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris le naproxène et l'ibuprofène

- Phénytoïne
- Probenécide
- Thyroxine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans : Prenez 1 ou 2 caplets toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas dépasser six caplets en 24 heures, sauf sur indication d'un médecin.

Ne pas donner aux enfants de moins de 12 ans. Ne pas utiliser pendant plus de 3 jours pour une fièvre ou 5 jours pour soulager la douleur ou les symptômes du rhume.

Surdose :

En cas de surdose accidentelle, communiquez immédiatement avec le centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Il arrive, à l'occasion, que les caplets d'ibuprofène +pseudoéphédrine produisent des effets secondaires indésirables, comme brûlements d'estomac, constipation, nausée, ballonnements, nervosité ou insomnie.

Cessez l'emploi et communiquez avec un médecin ou un pharmacien si ces symptômes s'aggravent ou s'ils persistent.

Le risque d'effets secondaires peut être amoindri en utilisant la plus petite dose pour la durée la plus courte.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Sollicitez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Symptômes de réactions allergiques, y compris : éruptions cutanées, graves démangeaisons /rougeurs, ampoules, enflure ou troubles respiratoires			√
	Sang dans les vomissures, selles sanguinolentes ou noires			√
	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée		√	
	Tintement dans les oreilles / étourdissements		√	
	Changement de la vision		√	
	Rétention liquidienne		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu pendant la prise des caplets d'ibuprofène + pseudoéphédrine, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

1. Signalez-les en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
2. Appelez sans frais le 1-866-234-2345
3. Complétez un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - Télécopiez-le sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Postez-le au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 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 MedEffet^{mc} Canada à :

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15 °C-30 °C).

Gardez hors de la portée des enfants. Ce flacon contient suffisamment de médicament pour compromettre sérieusement la santé d'un enfant.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document a été préparé par by Marcan Pharmaceuticals Inc..

Date de préparation : le 23 août, 2016