

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RHUME ET SINUS PLUS

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

Analgésique/Antipyrétique/Décongestionnant nasal/Antihistaminique

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

Date de préparation :
Le 27 septembre, 2016

Numéro de contrôle: 197591

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	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE	25
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	33
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
MICROBIOLOGIE	50
TOXICOLOGIE	50
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	64

Comprimés RHUME ET SINUS PLUS

Ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine, maléate de chlorphéniramine

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	Comprimé : 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 2 mg de maléate de chlorphéniramine	Aucun. Pour la liste complète des ingrédients, consulter Formes posologiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RHUME ET SINUS Plus (comprimés d'ibuprofène, de pseudoéphédrine et de chlorphéniramine) est une préparation sans ordonnance combinant un analgésique, un antipyrétique, un décongestionnant nasal et un antihistaminique.

RHUME ET SINUS Plus est indiqué pour le soulagement temporaire de symptômes associés au simple rhume, y compris la congestion nasale, le mal de gorge, les maux de tête, la fièvre et les courbatures et douleurs légères, la rhinorrhée, les éternuements, les démangeaisons oculaires, le larmoiement excessif et la douleur sinusale.

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 et une brève discussion se retrouve dans les sections appropriées (Voir *Mises en garde et précautions*). Par conséquent, l'emploi de RHUME ET SINUS Plus n'est pas recommandé chez cette population de patients.

Enfants (< 12 ans) :

RHUME ET SINUS Plus n'est pas indiqué pour les enfants < 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal évolutif, antécédents d'ulcération récurrente ou maladie inflammatoire évolutive du système gastro-intestinal, telle que colite ulcéreuse et 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 RHUME ET SINUS Plus 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'acide acétylsalicylique (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 significative 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 les bienfaits synergiques et le potentiel d'effets secondaires additifs.
- On ne doit pas administrer de l'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 en apport liquidien.
- On ne doit pas administrer RHUME ET SINUS Plus 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 ^[61] (*Voir Interactions médicamenteuses*).
- Hypersensibilité à la chlorphéniramine.
- 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 [62].
- 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 d'ulcère gastro-duodénal, 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 RHUME ET SINUS Plus et consulter un médecin. RHUME ET SINUS Plus ne doit pas être pris pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou 5 jours pour les symptômes du rhume ou la douleur.

RHUME ET SINUS Plus peut causer de la somnolence. L'alcool peut accroître cet effet. On doit éviter de consommer toute boisson alcoolique pendant la prise de ce médicament. On ne doit pas prendre ce médicament avec des sédatifs ou des tranquillisants sans avoir d'abord consulté un médecin.

Carcinogénèse et mutagénèse

Sans objet.

Cardiovasculaire

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre RHUME ET SINUS Plus à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'une fonction cardiaque marginale, de palpitations, d'hypertension, ou d'autres pathologies les prédisposant à une rétention liquidienne. On a observé des cas de rétention liquidienne et d'œdème chez des patients traités par l'ibuprofène. Comme

c'est le cas pour plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit tenir compte de la possibilité qu'une insuffisance cardiaque congestive soit précipitée chez les patients âgés ou chez ceux dont la fonction cardiaque est compromise.

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

RHUME ET SINUS Plus doit être utilisé 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 [64]. 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) [73]. Une femme de 37 ans a admis avoir pris 100 à 150 comprimés de pseudoéphédrine à 30 mg par jour [74]. 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*.

Rétention liquidienne et 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. RHUME ET SINUS Plus doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états de santé les prédisposant à la rétention liquidienne.

Avec le traitement par anti-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

Voir contre-indications. Une grave toxicité gastro-intestinale, comme ulcération gastroduodénale, perforation et hémorragie gastro-intestinale, parfois graves et fatales 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 anti-inflammatoires non stéroïdiens, 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 RHUME ET SINUS Plus sous étroite surveillance médicale aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, surtout s'ils présentent des antécédents d'ulcère gastroduodéal, 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 RHUME ET SINUS Plus 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 RHUME ET SINUS Plus 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 [63]. 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 RHUME ET SINUS Plus 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 avec 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 [98]. 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 cas de psychose sont survenus après une surdose de pseudoéphédrine chez des individus souffrant de troubles psychiatriques sous-jacents.

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.

La chlorphéniramine exerce un effet anticholinergique mydriatique qui peut se solder par une augmentation de la pression intraoculaire, risquant de précipiter une attaque de glaucome à angle fermé chez les patients qui sont [72] prédisposés à cette condition. La pression intraoculaire pourrait augmenter légèrement chez les patients atteints de glaucome chronique.

Considérations postopératoires

Voir Contre-indications. En règle générale, le traitement par les AINS est interrompu avant une chirurgie afin de réduire le risque de saignements postopératoires [186].

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, avec 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 RHUME ET SINUS Plus 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 [26]. 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 [67].

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/Resistance

Les patients qui présentent une sensibilité à un anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent également être sensibles à tout autre AINS. Les patients atteints d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'autres manifestations allergiques précipitées par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ne devraient pas prendre RHUME ET SINUS Plus (Voir *Contre-indications*).

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 de RHUME ET SINUS Plus est contre-indiqué pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : L'emploi de RHUME ET SINUS Plus est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Enfants : L'emploi de RHUME ET SINUS Plus 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.

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

Chez les patients âgés, on devrait envisager administrer une dose de départ qui soit plus faible que la dose généralement recommandée, et procéder à des ajustements individuels, au besoin et sous étroite surveillance.

L'emploi de produits Rhume et Sinus n'est pas indiqué chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance et tests de laboratoire

RHUME ET SINUS Plus contient de la chlorphéniramine, un antihistaminique qui peut altérer les résultats des tests d'allergie cutanés. Les antihistaminiques peuvent inhiber la réponse histaminique cutanée, produisant des résultats faussement négatifs. Les médicaments contenant des antihistaminiques devraient être interrompus au moins 72 heures avant le début des tests cutanés^[72].

Pour les *Mises en garde et précautions* en lien avec l'emploi de RHUME ET SINUS Plus 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.

Effets indésirables observés au cours d'études sur les comprimés d'ibuprofène, de pseudoéphédrine et de chlorphéniramine

Une étude de 7 jours sur l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'ibuprofène, de pseudoéphédrine et de chlorphéniramine a été menée auprès de 1 070 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière^[49, 192], ainsi que deux études de biodisponibilité à dose unique chez un total de 41 sujets sains^[43, 44]. Les effets indésirables étaient peu fréquents dans les deux études de biodisponibilité, sans qu'aucun effet ne survienne chez plus de deux sujets après tout traitement. Aucun des effets indésirables n'était grave, et aucun des sujets n'a abandonné l'une ou l'autre des études en raison d'effets indésirables.

Le protocole de l'étude de 7 jours est décrit dans la Partie II, *Essais cliniques*. Les sujets ont été traités par un des schémas posologiques suivants, à raison de trois fois par jour pendant 7 jours : (1) placebo, (2) deux caplets, contenant chacune 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, et 2 mg de chlorphéniramine, (3) un caplet contenant 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, et 2 mg de chlorphéniramine, ou (4) un comprimé contenant 30 mg de pseudoéphédrine et 2 mg de chlorphéniramine.

Parmi les 299 sujets participant à l'étude de 7 jours, 27,9 % ont signalé au moins un effet indésirable : 20,0 % dans le groupe placebo, 42,4 % dans le groupe prenant deux caplets

d'ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine (2 x I/P/C), 24,0 % dans le groupe prenant un caplet d'ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine (1 x I/P/C), et 25,3 % dans le groupe prenant un comprimé de pseudoéphédrine/chlorphéniramine (1 x P/C). Le groupe à 2 x I/P/C comptait un pourcentage significativement plus élevé de sujets signalant des effets indésirables qu'aucun autre groupe, tandis que les pourcentages étaient semblables dans les trois autres groupes (tableau 1).

Dans les trois groupes traités par médicaments actifs, les pourcentages des sujets présentant des effets indésirables liés au système nerveux étaient significativement plus élevés que ceux du groupe placebo. Par comparaison avec les deux autres groupes de traitement actif, le pourcentage d'effets indésirables du système nerveux était significativement plus élevé dans le groupe 2 x I/P/C. Un pourcentage plus élevé des effets indésirables touchant l'organisme entier (tableau 1) contribuait également au pourcentage global plus élevé dans le groupe 2 x I/P/C. Par contre, pour ce qui est de la peau et ses annexes, les effets indésirables étaient moins fréquents dans les trois groupes de traitement actif que dans le groupe placebo.

Quant aux effets indésirables liés au système digestif, l'incidence était plus faible dans le groupe 1 x I/P/C et semblable parmi les trois autres groupes (tableau 1). Ce résultat indique que l'ajout d'ibuprofène à l'association P/C n'a pas augmenté la fréquence d'événements indésirables de nature digestive.

Tableau 1. Effets indésirables chez des sujets atteints de rhinite allergique saisonnière dans une étude de 7 jours : comparaisons par système ou appareil (Étude AD-99-02)

Système ou appareil de l'organisme	Nombre (%) de sujets présentant des effets indésirables				Valeur p ⁺
	Placebo (N=265)	2xI/P/C (N=269)	1xI/P/C (N=263)	1xP/C (N=273)	
Tout effet indésirable	53 (20,0)	114 (42,4)	63 (24,0)	69 (25,3)	<0,001*
Organisme entier	15 (5,7)	24 (8,9)	11 (4,2)	10 (3,7)	0,045*
Cardiovasculaire	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,4)	5 (1,8)	0,280
Digestif	17 (6,4)	27 (10,0)	12 (4,6)	23 (8,4)	0,081
Métabolique et nutritionnel	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,246
Musculosquelettique	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,493
Nerveux	11 (4,2)	76 (28,3)	42 (16,0)	37 (13,6)	<0,001*
Respiratoire	9 (3,4)	13 (4,8)	6 (2,3)	8 (2,9)	0,440
Peau et annexes	10 (3,8)	5 (1,9)	2 (0,8)	0 (0,0)	0,002*
Organes des sens	1 (0,4)	4 (1,5)	4 (1,5)	2 (0,7)	0,478
Uro-génital	2 (0,8)	4 (1,5)	0 (0,0)	3 (1,1)	0,263

+ Épreuve d'exactitude de Fisher

* Statistiquement significatif à $p \leq 0,05$.

Quatre des neuf effets indésirables les plus fréquents sont associés au système nerveux (tableau 2). L'effet indésirable le plus fréquent était la somnolence. La somnolence et la sécheresse buccale étaient significativement plus fréquentes dans les groupes recevant le médicament actif que dans le groupe placebo. Le groupe 2 x I/P/C présentait une incidence significativement plus élevée de somnolence que les deux autres groupes actifs, qui présentaient tous deux une incidence semblable

de somnolence. Ces observations indiquent que l'incidence de somnolence était affecté par l'augmentation doublant la dose de chlorphéniramine entre les groupes 1 x I/P/C et 2 x I/P/C et non par l'ajout de l'ibuprofène à l'association P/C.

Le deuxième effet indésirable le plus fréquent était la sécheresse buccale (tableau 2). L'incidence de sécheresse buccale était significativement plus élevée dans les trois groupes recevant le médicament actif que dans le groupe placebo. Le groupe 2 x I/P/C présentait une incidence significativement plus élevée d'étourdissements (5,9 %) que les trois autres groupes (2,3 %, 1,9 %, et 1,5 %), ainsi qu'une incidence significativement plus élevée d'insomnie (3,3 %) que dans le groupe placebo (0,4 %). L'asthénie était plus fréquente dans le groupe 2 x I/P/C (4,1 %) que dans les groupes placebo et 1 x P/C (0 %). Les autres différences quant à la fréquence des effets indésirables énumérés dans le tableau entre les groupes de traitement n'étaient pas significatives.

Tableau 2. Effets indésirables les plus fréquents observés dans une étude de 7 jours chez des sujets atteints de rhinite allergique saisonnière (Étude AD-99-02)

Effet indésirable Appareil ou système de l'organisme/ Terminologie COSTART	Nombre (%) de sujets présentant l'effet indésirable spécifié				Valeur p
	Placebo (N = 265)	2 x I/P/C (N = 269)	1 x I/P/C (N = 263)	1 x P/C (N = 273)	
Système nerveux					
Somnolence	5 (1,9)	44 (16,4)	24 (9,1)	23 (8,4)	<0,001*
Sécheresse buccale	2 (0,8)	15 (5,6)	9 (3,4)	10 (3,7)	0,011*
Étourdissements	6 (2,3)	16 (5,9)	5 (1,9)	4 (1,5)	0,015*
Insomnie	1 (0,4)	9 (3,3)	4 (1,5)	4 (1,5)	0,062
Organisme entier					
Mal de tête	3 (1,1)	8 (3,0)	2 (0,8)	2 (0,7)	0,138
Asthénie	0 (0,0)	11 (4,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	< 0,001*
Appareil digestif					
Dyspepsie	9 (3,4)	14 (5,2)	5 (1,9)	6 (2,2)	0,138
Nausée	5 (1,9)	6 (2,2)	2 (0,8)	8 (2,9)	0,320
Appareil respiratoire					
Pharyngite	6 (2,3)	9 (3,3)	2 (0,8)	3 (1,1)	0,123

+ Test d'exactitude de Fisher

* Statistiquement significative à $p < 0,05$.

À noter : Plus fréquent = signalé par au moins 2 % des sujets sans égard au groupe de traitement. I/P/C = 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, 2 mg de chlorphéniramine, P/C = 30 mg de pseudoéphédrine, 2 mg de chlorphéniramine.

Études 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 [90]. 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 [91, 92], une méta-analyse [93], et une analyse de littérature [94], l'ibuprofène présentait une faible incidence de réactions gastro-intestinales, comparable 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 [95, 96, 97]. 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.

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 duodéal 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, avec 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.

Études sur l'innocuité de la chlorphéniramine

Aux doses thérapeutiques, l'effet secondaire le plus fréquent des antagonistes des récepteurs H₁ de première génération comme la chlorphéniramine est la sédation. Les autres effets indésirables affectant le SNC comprennent les étourdissements, l'acouphène, la lassitude, le manque de coordination, la fatigue, une vision brouillée, la diplopie, l'euphorie, la nervosité, l'insomnie et les

tremblements. L'emploi concomitant d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC produit un effet additif qui altère la motricité [31].

Dans une étude randomisée à double insu, on a demandé aux patients atteints de rhinite allergique de documenter les symptômes de somnolence, d'étourdissements, d'agitation, de nausée et de maux de tête [60]. Parmi les 29 patients traités par la chlorphéniramine (4 mg quatre fois par jour) 86 % ont signalé de la somnolence, versus 61 % des 33 patients du groupe placebo. Les étourdissements ont été signalés par 38 % de ceux du groupe chlorphéniramine, versus 15 % de ceux du groupe placebo. On a rapporté de l'agitation chez 45 % du groupe chlorphéniramine et 24 % du groupe placebo. L'incidence de la nausée et des maux de tête n'a pas été différente pendant le traitement, par comparaison avec la fréquence de ces effets indésirables lors d'une période préliminaire. Deux des patients du groupe chlorphéniramine et aucun du groupe placebo ont signalé une altération de la perception du goût.

Dix-sept des 42 patients (40 %) atteints de rhinite allergique saisonnière ont signalé ressentir de la somnolence pendant les 2 semaines de traitement par 4 mg de chlorphéniramine trois à quatre fois par jour dans une étude à répartition aléatoire. [59]. La somnolence était significativement moins fréquente chez les patients traités par la cétirizine (12 %) ou la terfénadine (7 %). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés dans les trois groupes de traitement sont les maux de tête, l'asthénie et la sécheresse buccale.

Des études portant sur l'effet sédatif de la chlorphéniramine chez des sujets sains sont résumés à la section *Traitement du surdosage, Exemples de surdoses de chlorphéniramine*.

Les antihistaminiques provoquent souvent des effets secondaires impliquant l'appareil digestif, y compris perte d'appétit, nausée, vomissements, détresse épigastrique et constipation ou diarrhée. L'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux peut être réduite en prenant le médicament avec un repas [31].

La chlorphéniramine peut exercer des effets anticholinergiques, y compris la sécheresse buccale et des voies respiratoires, la rétention ou la fréquence urinaire, et la dysurie [31].

Dans trois études croisées, des patients asthmatiques ont toléré la chlorphéniramine sans manifestations d'effets indésirables sur la fonction pulmonaire [120]. Les évaluations comprenaient une étude à dose unique chez 10 patients atteints d'asthme léger non stéroïdodépendant et de rhinite allergique et deux études (une auprès de 18 patients atteints d'asthme léger non stéroïdodépendant et l'autre chez 10 patients atteints d'asthme stéroïdodépendant) auxquels on a administré de la chlorphéniramine deux fois par jour pendant 1 semaine.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 [99]. 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 [100]. La tension artérielle lors de son admission était de 170/110 mmHg, son pouls à 124 battements par minute, et le patient ne répondait pas aux stimuli de la douleur. Environ 1 heure après l'ingestion de la pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. Sa tension artérielle était alors de 124/80 mmHg; et son pouls de 96 battements par minute. La pseudoéphédrine pourrait avoir provoqué un état d'ischémie cérébrale relative secondaire à la 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. [101]

On a signalé que la pseudoéphédrine a causé des spasmes des artères coronariennes et un infarctus du myocarde chez un homme de 28 ans. [102] 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 dermatologiques

Brownstein a rapporté deux cas d'éruptions cutanées fixes suivant l'utilisation d'Actifed®, un médicament associant la pseudoéphédrine avec un antihistaminique, la triprolidine.[103] 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 doses 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 [104]. 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 [105].

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 [106]. 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 [107]. 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 [108]. 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 bambin 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 [109].

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 [110]. 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.

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

Réactions indésirables neurologiques autres que la sédation

Un homme de 36 ans a développé une extrême léthargie, un mal de tête lancinant, des contractions ventriculaires prématurées, et une perte de la sensation du toucher à la suite d'un traitement de la sinusite par la chlorphéniramine (deux fois par jour pendant 10 jours), la phényléphrine, et la tétracycline [111]. Les symptômes du patient se sont résorbés peu de temps après avoir cessé l'administration de tous les médicaments.

Un homme de 57 ans a développé une dyskinésie faciale progressive du côté gauche ayant débuté 8 ans plus tôt [112]. À ce moment-là, il avait pris des antihistaminiques quotidiennement depuis 20 ans pour traiter ses rhinites allergiques. La dyskinésie a débuté sous forme de blépharospasme du côté gauche, qui s'est progressivement propagé à tout le côté gauche du visage et de la bouche, et qui ne répondait pas à la diphenylhydrantoïne, au phénobarbital ou la chlordiazépoxyde. Le patient a cessé de prendre son médicament antihistaminique et son état s'est amélioré de façon dramatique en l'espace de 6 semaines.

Réactions indésirables hématologiques

Les complications hématologiques découlant de l'emploi de la chlorphéniramine, y compris l'agranulocytose, la thrombocytopénie et l'anémie hémolytique, sont très rares.

On a rapporté deux cas d'agranulocytose pendant l'emploi de chlorphéniramine. Une femme de 76 ans a développé une agranulocytose après un traitement parentéral et oral par la chlorphéniramine pour traitée une piqure de guêpe [113]. Après l'abandon de l'antihistaminique et un traitement de soutien, le nombre des globules blancs est revenu à la normale. Une femme de 48 ans avec des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension, de diabète et d'insuffisance rénale chronique est décédée d'agranulocytose 1 semaine après avoir pris des médicaments contre le rhume renfermant de la chlorphéniramine, de l'acétaminophène, de la pseudoéphédrine, du dextrométhorphan, du phénylpropanolamine, et de l'acide acétylsalicylique [114]. Le rôle qu'a pu jouer la chlorphéniramine dans ce cas n'a pas été clairement établi en raison de l'exposition du patient aux autres médicaments en vente libre.

On a rapporté deux cas de thrombocytopénie pendant l'emploi de la chlorphéniramine. Une femme de 32 ans a développé une thrombocytopénie et a été hospitalisée après avoir pris de la chlorphéniramine pendant 1 mois [115]. Elle a été hospitalisée et traitée avec succès par le prednisone. Un an plus tard, elle a de nouveau présenté une thrombocytopénie, après avoir pris trois comprimés de chlorphéniramine par jour pendant 3 jours. Sa numération plaquettaire est revenue à la normale après l'abandon du médicament. Un homme de 53 ans a développé une grave thrombocytopénie après avoir pris une combinaison de chlorphéniramine, d'acide acétylsalicylique et de chlorhydrate de phényléphrine pendant 3-4 jours pour traiter une infection des voies respiratoires supérieures [116]. La numération plaquettaire du patient est revenue à la normale après un traitement par le prednisone.

Un homme de 51 ans a présenté une anémie aplasique après l'emploi à long terme de chlorphéniramine (6 mg par jour, trois à quatre jours par semaine, pendant plusieurs mois) pour traiter une rhinite allergique [117]. Le patient s'est rétabli après un traitement par des stéroïdes. Une relation de cause à effet définitive n'a pas été établie, et on n'a pas réadministré le médicament au patient.

Une femme de 47 ans a développé une anémie hémolytique et a été hospitalisée pendant 3 semaines après avoir pris 4 mg de chlorphéniramine par jour pendant 3 jours [118]. Des complexes immuns ont été détectés dans le sérum de la patiente. Elle a été traitée avec succès par le prednisone et une transfusion.

Hypersensibilité aux antihistaminiques

Les réactions d'hypersensibilité aux antihistaminiques H₁ sont rares. Une femme de 57 ans a présenté une urticaire 4 heures après avoir pris 4 mg de chlorphéniramine pour traiter des démangeaisons et une éruption cutanée du cuir chevelu, apparemment causées par une teinture capillaire. L'urticaire a été soignée avec succès avec du méthylprednisolone. Lors d'épisodes distincts, elle a développé des réactions cutanées à d'autres antihistaminiques (cétirizine, triprolidine, loratadine, fexofénadine, et méquitazine) [119]

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 les dépresseurs du SNC, peut accroître les effets dépressifs du SNC.
- 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 hypoglycémiant (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*).
- Avec la phénytoïne, peut retarder le métabolisme hépatique de la phénytoïne et accroître le risque de toxicité par la phénytoïne.

Aperçu

L'emploi concomitant de RHUME ET SINUS Plus 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 comprimés d'ibuprofène, de chlorhydrate de pseudoéphédrine et de maléate de chlorphéniramine 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 RHUME ET SINUS Plus n'est pas conseillé. Il peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'emploi de RHUME ET SINUS Plus 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 n'est 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*).

Alcool et autres dépresseurs du SNC

Les patients devraient éviter les boissons alcoolisées pendant la prise de RHUME ET SINUS Plus en raison de la possibilité d'effets dépressifs additifs du SNC. On doit faire preuve de prudence lorsque RHUME ET SINUS Plus est utilisé par des patients qui prennent des sédatifs ou des tranquillisants.

Antiacides [86]

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 [83, 84]

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 RHUME ET SINUS Plus 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 [179,180] 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. [181] 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. [182] 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. [183] 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. [184] Par contre, Minuz [185] 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 un risque accru de graves effets secondaires et de surdose.

Digoxine [82]

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. [187, 188].

On ne connaît aucune interaction entre le maléate de chlorphéniramine et les antagonistes des récepteurs H-2 lorsque ces deux agents sont utilisés en concomitance [189].

Hypoglycémiantes

L'ibuprofène peut accroître les effets hypoglycémiantes 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 lithium. 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 [81]

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 RHUME ET SINUS Plus 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 [75, 76, 77] (Voir *Contre-indications*).

Phénytoïne

L'administration concomitante de chlorphéniramine peut retarder le métabolisme hépatique de la phénytoïne, entraînant potentiellement une intoxication de phénytoïne. Deux cas d'intoxication de phénytoïne ont été documentés chez des patients qui ont pris de la chlorphéniramine en concomitance.

Une femme de 28 ans qui prenait 250 mg de phénytoïne par jour pour le traitement de l'épilepsie a commencé à prendre de la chlorphéniramine (12 à 16 mg par jour) pour le rhume des foins. Deux jours plus tard, elle présentait des mouvements involontaires du visage et de la mâchoire inférieure. Elle n'avait ni ataxie ni nystagmus. Deux semaines après avoir commencé le traitement concomitant par la chlorphéniramine, ses concentrations sériques de phénytoïne se chiffraient à 30 microgrammes/mL, ce qui dépasse la limite supérieure de la normale de la marge posologique (25 microgrammes/mL). Lors d'une évaluation 1 mois après avoir cessé de prendre la chlorphéniramine, ses mouvements anormaux avaient également cessé et sa concentration de phénytoïne sérique était de 16 microgrammes/mL [78].

Une jeune femme avec des antécédents d'épilepsie et de traitement antérieur par la phénytoïne a commencé à prendre 4 mg de chlorphéniramine trois fois par jour pour traiter une éruption cutanée. Une semaine après avoir entamé la prise de chlorphéniramine, elle a repris son traitement par la phénytoïne (100 mg trois fois par jour). Au cours de la semaine suivante, elle a rapidement développé de la somnolence, de l'ataxie, de la diplopie, des acouphènes et des épisodes de mal de tête occipital avec vomissements. Lors de son admission à l'hôpital, elle était somnolente et incapable de se tenir debout, et présentait un grave nystagmus horizontal bilatéral et une ataxie cérébelleuse. Les concentrations plasmatiques de phénytoïne étaient initialement dans la zone toxique mais ont diminué aux niveaux thérapeutiques lorsqu'on a mis fin au traitement par la chlorphéniramine. En même temps, les signes et symptômes neurologiques du patient se sont résolus. [79]

Autres médicaments

On doit utiliser RHUME ET SINUS Plus 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. On doit faire preuve de circonspection lorsqu'on utilise Rhume et Sinus Plus 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.

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 RHUME ET SINUS Plus.

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 tant que les symptômes persistent. 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

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Symptômes de surdosage

RHUME ET SINUS Plus contient de l'ibuprofène, du chlorhydrate de pseudoéphédrine et du maléate de chlorphéniramine. 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 trois médicaments de l'association comprennent : douleur abdominale, nausée, vomissements, léthargie et somnolence, mal de tête, acouphènes, dépression ou stimulation du SNC (surtout chez les jeunes enfants), crises convulsives, anxiété, hyperexcitabilité, irritabilité, délire, convulsions, pupilles dilatées, rougeurs au visage, sécheresse buccale, tachycardie, bradycardie, hypertension ou hypotension, fibrillation auriculaire, trouble de la parole, hallucinations visuelles et tactiles, ataxie, et hyperréflexie. Une acidose métabolique, des troubles électrolytiques, un 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 des médicaments 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.^[178] 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.

Bien qu'on puisse traiter l'hypotension par les vasopresseurs ^[72], les stimulants (agents analeptiques) doivent être évités car ils peuvent provoquer des crises ^[138].

Exemples de surdoses d'ibuprofène

Un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, y compris une insuffisance rénale chronique, a développé une insuffisance rénale aiguë quasi fatale après l'ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène ^[122]. 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 ^[123]. 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 ^[124]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène ^[125]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et diverses autres mesures et s'est rétabli dans les 24 heures.

Exemples de surdose de chlorhydrate 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 a été traitée de façon efficace par l'administration intraveineuse de labétalol [126].

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 [127]. 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 toujours normale lors du suivi [128].

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 [129]. Après avoir reçu trois doses de 1,5 cuillerée à thé à intervalle de 6 heures, il a développé : hyperexcitabilité, hyper-irritabilité, 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 [130]. 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®) [131].

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 paranoïaque aiguë après un abus chronique de sirop Actifed® (pseudoéphédrine et triprolidine) [132]. 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 [133]. 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 [134].

Exemples de surdoses avec des produits associant l'ibuprofène et le chlorhydrate de 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 [139].

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.

Exemples de surdose de chlorphéniramine

Le surdosage chez les adultes provoque généralement une dépression du SNC accompagnée de somnolence ou de coma, suivis d'excitation et de crises. Une grave intoxication chez les enfants et les adultes peut entraîner un profond coma, un collapsus cardiorespiratoire, ou la mort. Les symptômes peuvent apparaître dans les 30 minutes à 2 heures après l'ingestion; la mort peut survenir plusieurs jours après l'apparition des symptômes de toxicité [31].

La dose létale probable par voie orale de la chlorphéniramine est d'environ 5 à 50 mg/kg [135]. L'analyse sanguine post-mortem d'un jeune homme qui est apparemment décédé d'œdème pulmonaire a révélé les concentrations médicamenteuses suivantes : chlorphéniramine, 1,1 mg/L; éthanol, 0,12 %; diazépam, 0,2 mg/L; déméthyl diazépam, 0,2 mg/L [39].

Les données provenant des centres antipoison entre 1988 et 1992 indiquaient que l'exposition accidentelle aux préparations pédiatriques contre le rhume et la toux contenant de la chlorphéniramine, par comparaison avec les préparations qui n'en contiennent pas, n'ont pas augmenté le risque de résultats indésirables chez les enfants de moins de 6 ans [136]. En tout, 10 289 cas d'exposition accidentelle ont été évalués.

Des 3,8 millions d'expositions impliquant des enfants de moins de 6 ans signalées aux centres

antipoison des États-Unis entre 1985 et 1989, 38 milles impliquaient des antihistaminiques et, de ceux-ci, 20 enfants présentaient des effets importants (symptômes mettant la vie en danger ou causant une incapacité résiduelle) et quatre enfants sont morts [137].

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.[177]

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine agit directement tant sur les récepteurs alpha-adrénergiques que, dans une moindre mesure, sur les récepteurs bêta-adrénergique [6]. 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-adrénergiques 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].

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine appartient à la classe alkylamine des antihistaminiques et est un inhibiteur compétitif réversible de l'interaction de l'histamine avec les récepteurs H₁ [31]. Les antagonistes des récepteurs H₁ bloquent efficacement l'action de l'histamine, soit une augmentation de la perméabilité capillaire, de l'œdème et de l'érythème. L'érythème et les démangeaisons, manifestations de l'action de l'histamine sur les terminaisons nerveuses, sont supprimés par les antagonistes des récepteurs H₁. De plus, les antagonistes H₁ inhibent les effets vasoconstricteurs de l'histamine. Les antagonistes H₁ inhibent la plupart des réponses des muscles lisses à l'histamine,

mais ont très peu d'effet sur la bronchoconstriction allergique chez les humains, qui est causée principalement par des médiateurs autres que l'histamine, comme les leucotriènes et le facteur activant les plaquettes. La chlorphéniramine est un antihistaminique de la première génération et, en tant que tel, a des effets sur le système nerveux central (SNC), y compris une réduction de la vigilance, un temps de réaction plus lent, et de la somnolence. La susceptibilité des patients à ces effets peut varier et certains patients pourraient ressentir de la stimulation plutôt que de la sédation. Les antihistaminiques de type alkylamine sont moins portés à provoquer une dépression du SNC et à causer de la sédation qu'une autre classe d'antihistaminiques, les éthanolamines, y compris le diphenhydramine [31, 32].

En plus du récepteur H₁, la chlorphéniramine démontre une affinité pour les sous-types m1-m5 des récepteurs cholinergiques muscariniques [33]. L'activité anticholinergique du médicament pourrait être liée à sa capacité de réduire les sécrétions nasales [34].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'énantiomères R-(-) et S-(+) de l'ibuprofène. Chez les humains, l'énantiomère R-(-) de l'ibuprofène subit une importante (53 % à 65 %) conversion en énantiomère S-(+) de l'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]. 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 [18]. 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 [198,199,200,201].

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine est détectable dans le plasma dans les 30 minutes suivant l'administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques de la chlorphéniramine atteignent leur pic environ 2 heures après l'administration et chutent graduellement [35, 36] au cours des 46 heures suivantes. La biodisponibilité orale rapportée a été de 25 % à 50 %.

La chlorphéniramine est un mélange racémique d'énantiomères R-(-) et S-(+). Après une dose orale, les concentrations sériques de l'énantiomère S-(+) du chlorphéniramine sont environ deux fois plus élevées [38] que celles de l'énantiomère R-(-) de chlorphéniramine, en raison de la clairance plus lente de l'énantiomère S-(+).

Distribution :

Ibuprofène

Après administration orale, le volume de distribution chez les adultes est de 0,1-0,2 L/kg [9]. 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 [19,20]. 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 [19, 20]. La clairance plasmatique approximative de la pseudoéphédrine est de 0,44 L/h/kg [19].

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine est largement distribuée, avec des volumes de distribution rapportés variant de 2 à 8 L/kg [37]. Chez un patient qui est décédé des suites d'un surdosage, on a détecté de la chlorphéniramine dans le cerveau, les poumons, les reins et le foie [39]. La chlorphéniramine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 70 % [37].

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 [26, 27]. 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 [203]. 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 [203]. 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 [206].

Maléate de chlorphéniramine

Bien que les données sur les humains et les animaux ne soient pas concluantes, il semblerait plausible que la chlorphéniramine et ses métabolites puissent traverser le placenta et être présents dans le lait des mères qui allaitent [37].

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

La chlorphéniramine subit une importante biotransformation de premier passage et peut être saturable [37]. Les métabolites déméthylés (dérivés didéméthylé et monodéméthylé) ont été identifiés, ainsi que les métabolites polaires : un alcool et un acide [35].

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après 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 [18, 21, 22, 23, 24, 25]. La récupération de la norpseudoéphédrine dans l'urine variait de moins de 1 % à 7 % [21, 23, 24, 26].

On présume que la pseudoéphédrine traverse le placenta pour se retrouver dans le liquide céphalorachidien [28]. Sur une période de 24 heures, approximativement 0,4 % à 0,7 % d'une dose orale est excrété dans le lait maternel [29]. On a signalé des concentrations de pseudoéphédrine deux à trois fois plus élevées dans le lait que dans le plasma [29]. Chez les enfants dont les mères avaient reçu un décongestionnant de longue-durée par voie orale (120 mg de sulfate *d*-isoéphédrine, 6 mg de dexbromphéniramine) deux fois par jour, des effets indésirables (irritabilité, pleurs incessants, perturbation des habitudes du sommeil) ont été rapportés [30]. L'abandon du médicament et sa substitution par une préparation artificielle pour les deux prochains boires ont été associés au retour à un comportement normal par le poupon en l'espace de 12 heures.

Maléate de chlorphéniramine

Le chlorphéniramine et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins. Les excrétions fécales comptent pour moins de 1 % de la dose administrée [35]. Le pourcentage de médicament inchangé récupéré dans l'urine a varié de 0,3 % à 34 %, dépendamment du pH de l'urine, de la vitesse du débit urinaire, et de la quantité de médicament (dose unique ou doses multiples) administrée [37, 42].

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

On doit entreposer les comprimés RHUME ET SINUS Plus à la température ambiante (15-30 °C); éviter la chaleur excessive.

Autres :

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

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé pelliculé, de couleur orange, en forme de caplet biconvexe et portant la gravure « 276 » sur une face et rien sur l'autre face, renferme 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, et 2 mg de maléate de chlorphéniramine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, amidon de maïs, croscarmellose sodique, amidon prégélifié, povidone, silice colloïdale, acide stéarique et aquarius BP 13025 (contient : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, FD&C jaune n° 6 et FD&C rouge n° 40).

Les comprimés sont orange, imprimés en encre noire sur une face, et sont offerts en plaquettes alvéolées, en boîtes de 10 ou 20 (2 x 10) caplets, et en flacons de 24 et 100 caplets.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

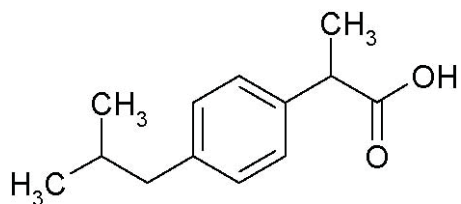
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Ibuprofène :

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

Formule et masse moléculaires : C₁₃H₁₈O₂; 206,28 daltons

Formule développée :

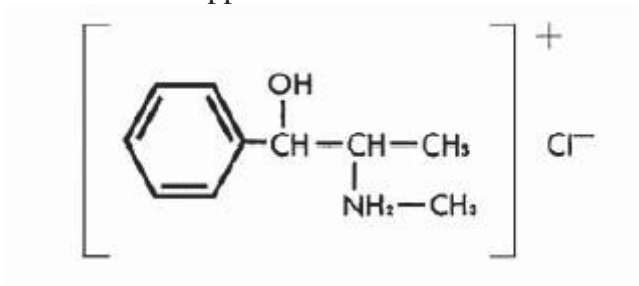


Aspect physique :	Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dotés d'une odeur caractéristique
Solubilité :	Faible solubilité dans l'eau (<0,1 mg/mL) : soluble dans un mélange d'eau et d'alcool à 1 pour 1,5, d'eau et de chloroforme à 1 pour 1, d'eau et d'éther à 1 pour 2, et d'eau et d'acétone à 1 pour 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-(methylamino)ethyl }benzenemethanol
Autres noms :	(+)-chlorhydrate de pseudoéphédrine

Formule développée :



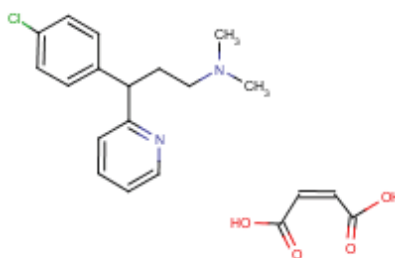
Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₅NOHCl; 201,70 daltons

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

Maléate de chlorphéniramine :

Nom propre :	maléate de chlorphéniramine
Nom chimique :	maléate γ -(4-Chlorophenyl)-N,N- diméthyl-2-pyridinepropanamine
Autres noms :	2-[p-chloro- α -(2 diméthylaminoéthyl)benzyl]pyridine
Formule développée :	



Formule moléculaire :	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄
Poids moléculaire :	390,90 daltons
Aspect physique :	Cristaux blancs
Solubilité :	Soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme
Valeurs pKa et pH :	pKa = 9,2, pH = 5 dans une solution aqueuse à 2 %
Point de fusion :	130–135 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude pivot, équilibrée, croisée avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, comportant deux traitements, deux périodes, et deux séquences, a été menée au su auprès de 24 adultes asiatiques masculins en bonne santé et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés RHUME ET SINUS PLUS (200 mg d'ibuprofène/ 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (fabriqués par Marcan Pharmaceuticals Inc.) par rapport aux caplets Advil® Cold & Sinus Plus (200 mg d'ibuprofène/ 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Soins de santé Inc.).

Tableau 3 :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE POUR L'IBUPROFÈNE

Ibuprofène (1 x comprimé à 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) 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 (ng.h/mL)	66572,81 71171,59 (39,03)	63838,85 68080,57 (39,94)	104,28	98,11 – 110,84
ASC _∞ (ng.h/mL)	68931,56 73723,44 (39,35)	65877,21 70284,75 (40,54)	104,64	98,66 – 110,97
C _{max} (ng/mL)	19215,87 20040,51 (29,67)	19372,99 20074,65 (28,25)	99,19	91,33 – 107,73
T _{max} § (h)	2,19 (36,80)	1,86 (43,75)		
T _{1/2} § (h)	2,17 (46,01)	2,02 (36,64)		

* Comprimés RHUME ET SINUS PLUS (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† Caplets Advil® Cold & Sinus Plus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Soins de santé Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Tableau 4 :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
POUR LE CHLORHYDRATE DE PSEUDOÉPHÉDRINE**

<p align="center">Pseudoéphédrine (1 x comprimé à 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) À partir de données mesurées</p> <p align="center">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	1357,23 1377,73 (17,43)	1250,97 1283,99 (22,73)	108,49	103,61 – 113,60
ASC _∞ (ng.h/mL)	1406,81 1427,95 (17,39)	1308,15 1340,49 (22,07)	107,54	102,77 – 112,53
C _{max} (ng/mL)	181,47 186,05 (23,48)	168,68 172,02 (20,33)	107,58	100,32 – 115,36
T _{max} § (h)	1,23 (56,24)	1,17 (41,45)		
T _{1/2} § (h)	5,09 (13,39)	5,50 (25,41)		

* Comprimés RHUME ET SINUS PLUS (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† Caplets Advil® Cold & Sinus Plus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Soins de santé Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Tableau 5 :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
POUR LE MALÉATE DE CHLORPHÉNIRAMINE**

<p align="center">Chlorphéniramine (1 x comprimé à 200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) À partir de données mesurées</p> <p align="center">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	74,23 81,00 (45,20)	67,16 71,41 (39,83)	110,53	102,40 - 119,30
ASC _∞ (ng.h/mL)	88,77 95,93 (43,66)	79,93 84,71 (38,72)	111,06	103,52 - 119,16
C _{max} (ng/mL)	3,64 3,76 (27,32)	3,53 3,63 (24,14)	102,87	94,76 - 111,68
T _{max} § (h)	3,29 (40,91)	2,97 (74,59)		
T _{1/2} § (h)	18,26 (38,35)	17,51 (28,34)		

* Comprimés RHUME ET SINUS PLUS (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† Caplets Advil® Cold & Sinus Plus (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine / 2 mg de maléate de chlorphéniramine) (Wyeth Soins de santé Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Résultats d'études

Efficacité de l'ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine contre la rhinite allergique

Une étude de 7 jours portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ibuprofène, de la pseudoéphédrine et de la chlorphéniramine chez des sujets atteints de rhinite allergique saisonnière [49, 192]. Pour être admissibles à l'étude, les sujets devaient présenter (1) des antécédents d'au moins 2 ans de rhinite allergique saisonnière impliquant un des symptômes suivants : écoulement nasal, démangeaison/larmolement/rougeur oculaire, congestion nasale, éternuements, démangeaisons du nez/de la gorge/du palais, céphalées d'origine allergique, douleur/pression/inconfort facial, et (2) des antécédents d'au moins un mal de tête modéré, et/ou de douleur/pression/inconfort facial qui s'aggravaient pendant la saison des allergies et qui répondaient aux analgésiques en vente libre. Un critère supplémentaire d'entrée consistait en un test cutané positif pour le dépistage d'allergènes effectué avec un extrait standard de pollen/herbe/arbre/moisissure au cours des 2 dernières années.

Les sujets admissibles à l'étude ont entrepris une phase préliminaire durant laquelle on a évalué la gravité de leurs symptômes d'allergie (congestion nasale, étourdissements, rhinorrhée, démangeaisons du nez/de la gorge/du palais, démangeaison/larmolement/rougeur oculaire, et maux de tête/douleur/pression/inconfort facial) à l'aide d'une échelle catégorique à 4 points (0 = aucun à 3 = grave) le matin et en soirée. Les sujets sont retournés au site d'étude clinique lorsqu'ils ont ressenti tout au moins un mal de tête modéré d'origine allergique et/ou douleur/pression/inconfort facial et qu'ils avaient évalué la gravité de leurs symptômes d'allergies deux fois par jour au cours des 3 jours précédents. Les sujets qui sont retournés au site ont reçu la première dose du médicament à l'étude s'ils avaient tout au moins un mal de tête modéré d'origine allergique et/ou douleur/pression/inconfort facial and s'ils avaient atteint un score total de symptômes d'allergies d'au moins 48 sur une possibilité de 100 à partir des six évaluations précédentes à raison de deux fois par jour (évaluation en début d'étude).

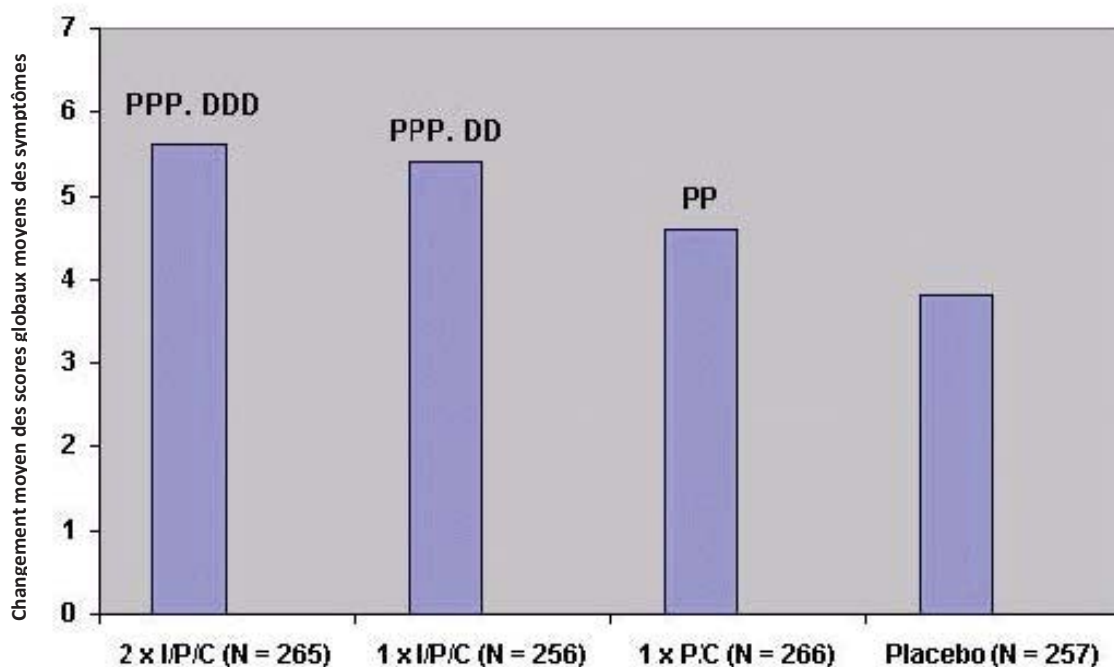
L'âge des sujets variait de 12 à 85 ans (âge moyen, 34 ans). Ils ont été aléatoirement répartis à double insu pour recevoir un traitement par soit (1) un placebo, (2) l'association ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine à 400 mg/60 mg/4 mg (deux caplets), (3) l'association ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine à 200 mg/30 mg/2 mg (un caplet), ou (4) l'association pseudoéphédrine/chlorphéniramine à 30 mg/2 mg (un comprimé). Les sujets devaient prendre trois doses de leur médicament par jour (matin, mi-journée et soir, à intervalles d'environ 6 heures) pendant 7 jours, sans égard à la présence ou pas de symptômes d'allergies.

Les sujets ont évalué la gravité de leur douleur liée aux allergies 2 et 3 heures après la prise de la première dose du médicament à l'étude. Avant chaque dose subséquente du médicament à l'étude, ils devaient indiquer s'ils ressentaient un mal de tête d'origine allergique et/ou douleur/pression/inconfort facial. Le soir du jour 1 et à chaque matin et soir des jours 2 à 7, les sujets ont évalué la gravité de leurs symptômes d'allergies. Le soir du jour 7, ils ont fourni une évaluation globale du médicament à l'étude.

L'amélioration du score global moyen des symptômes par rapport aux valeurs de référence était plus importante dans les groupes traités par l'association ibuprofène, pseudoéphédrine, et chlorphéniramine (doses à 1 et 2 caplets, 1 x I/P/C et 2 x I/P/C) que dans le groupe traité par placebo (Figure 1). Les résultats pour le groupe 1 x I/P/C étaient semblables aux résultats pour le groupe 2 x I/P/C. Le traitement par 1x I/P/C a été plus bénéfique que le traitement par l'association

pseudoéphédrine and chlorphéniramine (1 x P/C). On a observé des résultats semblables aux scores globaux moyens des symptômes pour les scores globaux moyens des symptômes histaminiques et pour les scores globaux des symptômes du matin et du soir. Figure 1.

Figure 1. Changements par rapport aux valeurs en début d'étude des scores globaux moyens des symptômes chez des sujets atteints de rhinite allergique (Étude AD-99-02)



PPP : Significativement supérieur au placebo, $p < 0.001$; PP: $p < 0.01$

DDD : Significativement supérieur à l'association double (1 x P/C), $p < 0,001$; DD : $p < 0,01$.

L'intensité de la douleur et le pourcentage de sujets avec douleur associée aux allergies était moindre dans les groupes traités par l'association I/P/C (soit aux doses de 1 caplet ou 2 caplets) que dans le groupe placebo ou dans le groupe traité par l'association P/C (tableau 6). Le groupe traité par l'association P/C était semblable au groupe placebo sur le plan de l'intensité de la douleur, quoique son pourcentage de sujets ressentant de la douleur d'origine allergique était moindre. Le traitement par 1 x I/P/C a offert plus de bienfaits que le traitement par l'association P/C. Les résultats étaient semblables pour les doses à 1 ou 2 caplets de l'association I/P/C. Selon l'évaluation global des sujets, les traitements par les associations I/P/C et P/C étaient supérieurs au placebo; les résultats étaient semblables parmi les trois groupes de traitement par médicaments actifs (tableau 6).

Tableau 6. Résultats d'efficacité d'une étude de 7 jours auprès de sujets atteints de rhinite allergique (Étude AD-99-02), comparaison par paires des groupes de traitement; différence et valeur p

Paramètre d'efficacité	Groupe de traitement				Comparaison par paires, différence et valeur p				
	2 x I/P/C	1 x I/P/C	1 x P/C	Placebo	2 x I/P/C vs Placebo	1 x I/P/C vs Placebo	1 x I/P/C vs 1 x P/C	2 x I/P/C vs 1 x I/P/C	1 x P/C vs Placebo
	N=265	N=256	N=266	N=257	1,8	1,6	0,8	0,2	0,8
Changement moyen du score global moyen des symptômes par rapport aux valeurs initiales (É.-T.)	(3,5)	(3,5)	(3,3)	(3,5)	<0,001*	<0,001*	0,007*	0,376	0,009*
Changement moyen du score moyen des symptômes antihistaminiques par rapport aux valeurs initiales ^a	(1,9)	(1,9)	(1,7)	(1,8)	<0,001*	<0,001*	0,012*	0,390	0,003*
Changement moyen du score de symptômes du matin par rapport aux valeurs initiales (É.-T.)	5,4	5,2	4,5	3,8	1,6	1,4	0,7	0,2	0,7
Changement moyen du score de symptômes du soir par rapport aux valeurs initiales (É.-T.)	(3,4)	(3,6)	(3,5)	(3,6)	<0,001*	<0,001*	0,041*	0,298	0,024*
Moyenne pondérée dans le temps de la somme des différences de l'intensité de la douleur sur 3 heures (É.-T.)	5,6	5,8	4,9	4,0	1,6	1,8	0,9	-0,2	0,9
Pourcentage de sujets souffrant de douleur d'origine allergique	(3,7)	(3,8)	(3,4)	(3,7)	<0,001*	<0,001*	0,005*	0,532	0,005*
Évaluation moyenne globale (É.-T.)	2,8	2,8	2,1	2,0	0,8	0,8	0,7	0,0	0,1
	(2,2)	(2,5)	(2,0)	(2,1)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,553	0,583
	51,6	48,4	56,0	61,6	-10,0	-13,2	-7,6	3,2	-5,6
	2,0	2,0	1,8	1,3	<0,001*	<0,001*	0,006*	0,262	0,034*
	(1,1)	(1,1)	(1,1)	(1,1)	<0,001*	<0,001*	0,105	0,883	<0,001*

Abréviations : I, ibuprofène à 200 mg; P, chlorhydrate de pseudoéphédrine à 30 mg; C, maléate de chlorphéniramine à 2 mg; É.-T., écart-type.

* p < 0,05 en faveur du premier traitement énuméré

a Éternuements, démangeaison/larmoiement/rougeur oculaire, démangeaisons du nez/de la gorge/du palais.

b En raison de données manquantes, le nombre de sujets inclus pour ce paramètre était moindre de 2 à 4 sujets par groupe de traitement pour que les autres paramètres d'efficacité.

c Selon une échelle à 5 points : 0 (faible) à 4 (excellent).

Efficacité des ingrédients actifs individuels

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 [50], d'un mal de tête [51, 52], et des courbatures musculaires [53] i chez les adultes.

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes aux doses de 200 mg et 400 mg [207, 208, 209] et chez les enfants aux doses de 5 à 10 mg/kg [210, 211, 212, 213, 214, 215, 216]. L'ibuprofène est efficace pour soulager la douleur des maux de gorge chez les enfants [217, 218, 219].

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 [220]. 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 7).

Tableau 7 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	+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 chez les patients atteints de rhinite vasomotrice [54] et produit une amélioration objective de la résistance des voies respiratoires nasales [55]. 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 [56]. 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 [221]. 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 [222]. Il n'y a eu aucun changement significatif au niveau de la superficie nasale, tel que mesuré par rhinomanométrie postérieure active [222].

Dans une étude randomisée à double insu menée par le Groupe de soins de santé Pfizer [223], 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 2). 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 8).

Figure 2. Changement moyen du débit de la respiration nasale après une dose unique de pseudoéphédrine à des sujets atteints de rhinite allergique [62]

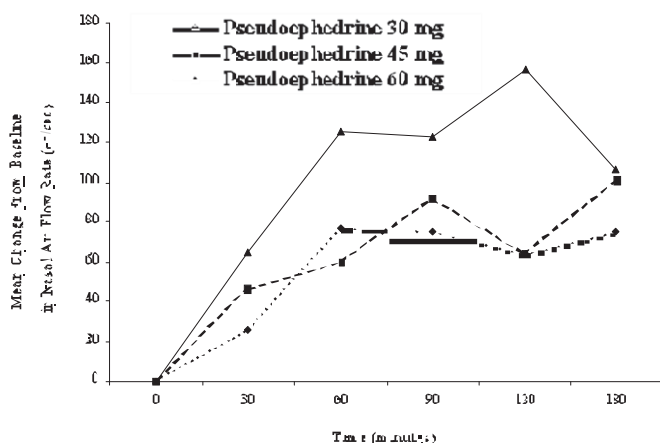


Tableau 8 Débit moyen de la respiration nasale (écart-type) après administration de doses uniques de pseudoéphédrine (30, 45, ou 60 mg) ou du médicament associant 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de pseudoéphédrine à des sujets atteints de rhinite allergique

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 200 mg + pseudoéphédrine 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.

L'efficacité de la chlorphéniramine est semblable à celle des autres antihistaminiques pour le traitement des symptômes de rhinite allergique. Les premiers essais cliniques réalisés à la Clinique Mayo ont établi l'efficacité de la chlorphéniramine à une posologie de 4 mg toutes les 4 à 6 heures pour traiter les symptômes de l'allergie au pollen, y compris la rougeur oculaire, les démangeaisons et le larmolement des yeux et les démangeaisons, l'écoulement et le blocage des voies nasales [57, 58]. Plusieurs essais cliniques contrôlés plus récents ont porté sur la chlorphéniramine dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Plusieurs des études utilisaient la chlorphéniramine en tant que témoin positif lors de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des antihistaminiques non sédatifs.

Dans une étude à simple insu qui n'était pas contrôlée par placebo [59], les sujets ont accordé des scores à leurs symptômes de rhinite allergique saisonnière (écoulement rhino-pharyngé, écoulement nasal, éternuements, démangeaisons nasales, congestion nasale, larmolement et démangeaison oculaire) en début d'étude et à la fin de 2 semaines de traitement par la cétirizine (5 à 10 mg par jour), par la chlorphéniramine (4 mg trois à quatre fois par jour), ou par la terfénadine (60 mg deux fois par jour). La pseudoéphédrine pouvait être prise au besoin. La chlorphéniramine s'est révélée plus efficace que la terfénadine pour réduire la gravité totale des symptômes et pour soulager les éternuements.

Dans une étude à double insu [60], les sujets ont accordé un score à leurs symptômes de rhinite allergique (besoin de se moucher, éternuements, démangeaisons et écoulements des narines, larmolement des yeux, écoulement rhino-pharyngé, sécheresse nasale, démangeaisons de la gorge, toux) pendant 4 semaines de traitement par un placebo (N = 27), par la chlorphéniramine (N = 23), ou par un autre antihistaminique, l'azélastine. Les patients traités par la chlorphéniramine (4 mg quatre fois par jour) présentaient des scores de symptômes moins élevés par rapport aux valeurs de référence que ceux traités par placebo, quoique la différence n'était pas statistiquement significative, possiblement en raison de la petite taille de la population à l'étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale

Les inhibiteurs de la cyclooxygénase comme l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂, réduisant, par le fait même, l'agrégation plaquettaire [139]. 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 [140]. 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 [141, 142]. La réduction de l'agrégation plaquettaire peut être due, en partie, à une réduction de fluidité membranaire [143].

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, après quoi le sang maternel et le sang fœtal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées dans le sang

tant de la mère que du le fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire jusqu'à la circulation fœtale.

Pharmacologie chez les humains

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 [144]. Les effets bronchodilatateurs de la pseudoéphédrine et l'éphédrine chez le chien anesthésié sont plutôt comparables [145], mais la pseudoéphédrine produit un meilleur niveau de décongestion nasale avec moins d'effets cardiovasculaires qu'avec l'éphédrine [146]. La pseudoéphédrine accroît les taux de corticostérone dans le plasma et provoque une hyperglycémie chez la souris [147].

Pharmacologie chez les humains

À des doses pouvant atteindre 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 [148]. 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 [22]. Aux doses de 60 mg à 240 mg, on a remarqué quelques changements du pouls, mais 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 [149].

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 [150]. Les doses uniques de 60 mg ont eu une incidence minimale.

Les résultats des études cliniques portant sur les effets cardiovasculaires de la pseudoéphédrine chez des sujets dont l'hypertension était maîtrisée étaient très variés. 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 [151]. 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, lorsqu'ils ont été traités par 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée deux fois par jour [152]. Dans d'autres études, la pseudoéphédrine aux doses standards n'a eu aucun effet significatif sur la tension artérielle systolique ou diastolique. [153, 154]. Chez des sujets atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la tension artérielle et la concentration plasmatique de noradrénaline [155].

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 [203, 206]. 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 [156]. 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 [157]. 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 [22, 148]. 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 épreuve d'analyse de la mémoire de Sternberg) ou des épreuves subjectives (échelles de notation analogues) [158]. 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 [158]. Voir *Mises en garde et précautions, Neurologique* pour de plus amples renseignements au sujet des effets de la pseudoéphédrine sur le SNC.

La pseudoéphédrine administrée sous forme de dose unique de 60 mg [156, 159] ou de 120 mg [156, 160] ou à raison de 1-2 mg/kg [161] 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 [156].

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 [149]. 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 [162].

Maléate de chlorphéniramine

Pharmacologie animale

Les antagonistes des récepteurs H₁, comme la chlorphéniramine, protègent les cobayes contre la mort par asphyxie après l'administration de petites doses d'histamine; ils protègent aussi contre le bronchospasme anaphylactique [31].

Pharmacologie chez les humains

Dans une étude contrôlée par placebo auprès de sujets sains, une dose unique de 4 mg de chlorphéniramine n'a pas altéré la résistance périphérique ou l'apport d'oxygène global après un effort sous-maximal [163]. Plusieurs études ont porté sur les effets sur le SNC de la chlorphéniramine.

À des doses de 2 à 4 mg, la chlorphéniramine peut altérer l'ÉEG, tel que démontré par les augmentations de la teneur moyenne d'énergie électrique [164]. Dans une étude croisée contrôlée par placebo auprès de 164 sujets adultes en santé, une dose de 8 mg de chlorphéniramine a ralenti les processus cognitifs, tels qu'évalués par l'enregistrement de potentiels évoqués, et augmenté l'occurrence de somnolence, selon l'évaluation subjective des sujets [165].

Dans une étude croisée contrôlée par placebo auprès de sujets âgés, une dose de 8 mg de chlorphéniramine a ralenti les processus cognitifs et provoqué de la somnolence, tels qu'évalués à l'aide d'une échelle visuelle analogue [166]. La performance réduite et la somnolence accrue sont causés par la chlorphéniramine S-(+) (aussi appelé *d*-chlorphéniramine ou dexchlor-phéniramine), qui possède une grande affinité pour les récepteurs H₁, contrairement à son énantiomère, la chlorphéniramine R-(-) [167]. La performance cognitive lors d'une tâche exigeant de la vigilance a été significativement réduite après l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg de *d*-chlorphéniramine (équivalent à une dose de 4 mg du mélange racémique); la performance réduite était associée aux changements de neuroimagerie fonctionnelle [168].

Dans une étude croisée à double insu, la performance au volant a été évaluée après avoir traité les sujets par la *d*-chlorphéniramine (6 mg deux fois par jour), par la terfénadine (60 mg deux fois par jour), ou par placebo [169]. Six des 10 sujets n'ont pas réussi à compléter l'examen de conduite de 150 minutes en raison d'une altération de leur performance après la prise de *d*-chlorphéniramine, tandis que tous les sujets qui ont pris la terfénadine ou le placebo ont pu compléter l'examen. Le pourcentage d'ondes alpha dans l'ÉEG pendant la conduite était plus élevé avec la *d*-chlorphéniramine qu'avec la terfénadine ou le placebo, indiquant un risque d'endormissement pendant la conduite à la suite d'un traitement par la *d*-chlorphéniramine.

Parmi les 2 172 échantillons de sang post-mortem provenant de pilotes décédés dans un accident aérien aux États-Unis de 1991 à 1996, 2 % contenaient de la chlorphéniramine [170]. La concentration moyenne de chlorphéniramine dans le sang était approximativement dix fois plus élevée que la concentration thérapeutique.

L'administration concomitante de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂, a réduit certains des

effets secondaires de la chlorphéniramine, y compris l'endormissement et, dans une moindre mesure, la fatigue, l'incapacité à se concentrer, et la sécheresse buccale [171].

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

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
	Intrapéritonéale	320
Rats	Orale	1600
	Sous-cutanée	1300

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'antra 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; ces 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 [172]. 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. [144]. 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 [173]. 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

Maléate de chlorphéniramine

Le profil de toxicité du maléate de chlorphéniramine chez le rat et la souris comprend l'excitation, les tremblements musculaires, l'ataxie, et les crises convulsives, suivis de dépression respiratoire et de mort. Les valeurs DL₅₀ suivantes (mg/kg poids corporel) ont été signalées pour le maléate de chlorphéniramine [174]

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

On n'a signalé aucun effet lié au composé après l'administration par gavage de maléate de chlorphéniramine à des groupes de huit rats mâles et huit femelles 5 jours par semaine pendant 6 semaines à des doses de 5 ou 10 g/kg par jour. Deux singes rhésus auxquels on a administré 20 mg/kg par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines n'ont présenté aucun effet indésirable apparent [174]. Les singes rhésus qui ont reçu du maléate de chlorphéniramine à raison de 15 mg/kg 6 ou 7 jours par semaine pendant 105 semaines ont présenté des arythmies cardiaques et des évanouissements et sont morts d'insuffisance cardiaque [174].

Une étude de toxicologie reproductive du maléate de chlorphéniramine chez des rats à des doses de 5, 10, ou 20 mg/kg par jour n'ont montré aucun effet sur la fertilité ou la fréquence d'anomalies fœtales. Le pourcentage de ratons mourant pendant la lactation était plus élevé et le poids corporel moyen de la progéniture au jour 4 de la lactation était plus faible dans le groupe dosé à 20 mg/kg que dans le groupe témoin. Le maléate de chlorphéniramine était associé à un poids corporel réduit des ratons dans deux autres études de toxicologie reproductive chez les rats, et, dans une des études, à une diminution de survie postnatale, mais sans qu'on observe d'anomalies importantes des petits [174]. Haley and Berndt ont catégorisé la chlorphéniramine comme ayant des effets inconnus ou aucun effet indésirable signalé sur le conceptus [175]. Les résultats des épreuves de génotoxicité réalisées avec le maléate de chlorphéniramine étaient généralement négatifs [174].

Selon le protocole de l'étude de 2 ans par gavage du Programme de toxicologie national, on n'a mis en évidence aucun signe de carcinogénicité chez les rats F344/N ou les souris B6C3F1 des deux sexes après administration de maléate de chlorphéniramine dans l'eau, 5 jours par semaine pendant 2 ans. Les doses maximales étaient de 30 mg/kg chez les rats mâles, de 60 mg/kg chez les rates, de 50 mg/kg chez les souris mâles, et de 20 mg/kg chez les souris femelles [176].

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE (eds), Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996, pp. 617-657.
2. Nozu K. Flurbiprofen. Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529:493-496.
3. Moncada S, Vane JR. Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24:1-22.
4. Adams SS, Buckler JW. Ibuprofène and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5:359-379.
5. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD. Enantioselective disposition of ibuprofène 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 ibuprofène and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:231-241.
7. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofène in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:427-428.
8. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofène, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:9-17.
9. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofène. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:101-154.
10. Dollery C. Ibuprofène. In: *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 1991, pp. 11-14.
11. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofène. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15:310-330.
12. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al. The metabolism of ibuprofène. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P. A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19:189-195.
14. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofène. *Am J Med* 1984; 77:47-50.
15. Walter K, Dilger C. Ibuprofène in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 211-212.
16. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation – Sympathomimetic (Adrenergic) Agents. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 1999, pp. 1088-1156.
17. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993; 13:116S-128S.
18. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoéphédrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972; 61:903-905.
19. Williams BO, Liao SH, Lai AA, Arnold JP, Perkins JG, Blum MR, Findlay JW. Bioavailability of pseudoéphédrine and triprolidine from combination and single-

- ingredient products. *Clin Pharm* 1984; 3:638-643.
20. Dickerson J, Perrier D, Mayerson M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoéphédrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14:253-259.
 21. Baaske DM, Lai CM, Klein L, Look ZM, Yacobi A. Comparison of GLC and high-pressure liquid chromatographic methods for analysis of urinary pseudoéphédrine. *J Pharm Sci* 1979; 68:1472.
 22. Bye C, Hill HM, Hughes DTD, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoéphédrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8:47-53.
 23. Delbecke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of doping agents. VI. Pseudoéphédrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12:37-48.
 24. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorphéniramine and pseudoéphédrine in humans. *J Pharm Sci* 1979; 68:1243-1246.
 25. Lo LY, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoéphédrine and its metabolite, norpseudoéphédrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron-capture detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1981; 222:297-302.
 26. Brater DC, Kaojaren S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ, Melmond KL. Renal excretion of pseudoéphédrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:690-694.
 27. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half-life of pseudoéphédrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:62-67.
 28. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation – Pseudoéphédrine. McEvoy GK, editor. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information; 1998, pp. 1064-1066.
 29. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoéphédrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:901-906.
 30. Mortimer EA. Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60:780-781.
 31. Babe KS Jr, Serafin WE. Chapter 25. Histamine, Bradykinin, and Their Antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE (eds), Goodman & Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996, pp. 581-599.
 32. Witek TJ, Canestrari DA, Miller RD, Yang JY, Riker DK. Characterization of daytime sleepiness and psychomotor performance following H1 receptor antagonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:419-426.
 33. Yasuda SU, Yasuda RP. Affinities of brompheniramine, chlorphéniramine, and terfenadine at the five human muscarinic cholinergic receptor subtypes. *Pharmacotherapy* 1999; 19:447-451.
 34. Fang SY, Druce HM, Baraniuk JN. Anticholinergic properties of brompheniramine, chlorphéniramine, and atropine in human nasal mucosa in vitro. *Am J Rhinol* 1998; 12:131-133.
 35. Peets EA, Jackson M, Symchowicz S. Metabolism of chlorphéniramine maleate in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180:464-474.
 36. Huang SM, Athanikar NK, Sridhar K, Huang YC, Chiou WL. Pharmacokinetics of chlorphéniramine after intravenous and oral administration in normal adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:359-365.
 37. Rumore MM. Clinical pharmacokinetics of chlorphéniramine. *Drug Intell Clin Pharm*

- 1984; 18:701-707.
38. Koch KM, O'Connor-Semmes RL, Davis IM, Yin Y. Stereoselective pharmacokinetics of chlorphéniramine and the effect of ranitidine. *J Pharm Sci* 1998; 87:1097-1100.
 39. Reed D. A fatal case involving chlorphéniramine. *Clin Toxicol* 1981; 18:941-943.
 40. Simons KJ, Martin TJ, Watson WT, Simons FE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfenadine and chlorphéniramine in the elderly. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:540-547.
 41. Simons FE, Luciuk GH, Simons KJ. Pharmacokinetics and efficacy of chlorphéniramine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:376-381.
 42. Kasuya F, Igarashi K, Fukui M. Metabolism of chlorphéniramine in rat and human by use of stable isotopes. *Xenobiotica* 1991; 21:97-109.
 43. Study AD-99-01, A single-dose, randomized, open-label, four-way crossover pharmacokinetic study of Advil® Multi-Symptom Allergy Sinus. Data on file, Wyeth Consumer Healthcare, July 2001.
 44. Study AD-99-03, Advil® Multi-Symptom Allergy Sinus Food Effects Bioavailability Study. Data on file, Wyeth Consumer Healthcare, May 2001.
 45. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *New Engl J Med* 1994; 330:1663-1669.
 46. Levine H. Rhinosinusitis and Headache Publications, Inc.; 1991, p. 85. In: Scats M, Seiger RS, Settipane DA, editors *Nasal Manifestations of Systemic Disease*. Providence, Rhode Island: OceanSide.
 47. Stevenson D. Allergy, atopy, nasal disease and headache. In: Dalessio DL, ed. *Wolf's Headache and Other Facial Pain*, 5th Edition. New York: Oxford Univeristy Press; 1980, pp. 215-254.
 48. Clerico DM. Rhinopatic Headaches. In: Gershwin ME, Incaudo GA, editors. *Disease of sinuses. A Comprehensive Textbook of Diagnosis and Treatment*. Totawa, New Jersey: Humana Press;1996, p. 413.
 49. Study AD-99-02, Advil® Multi-Symptom Allergy Sinus Efficacy and Safety Study. Data on file, Wyeth Consumer Healthcare, January 29, 2002.
 50. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:704-711.
 51. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofène and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:1120-1125.
 52. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofène in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28:471-474.
 53. 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.
 54. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoéphédrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971; 3:182-184.
 55. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16:63-67.
 56. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoéphédrine. *Ann Otol* 1977; 86:235-242.
 57. Schwandt AL, Wahner HW, Peters GA. Further study of effectiveness of new antihistaminic drugs in ragweed pollinosis. *Proceed Staff Meet Mayo Clin* 1961; 36:261-267.
 58. Wahner HW, Peters GA. An evaluation of some newer antihistaminic drugs against pollinosis. *Proceed Staff Meet Mayo Clinic* 1960; 35:61-169.

59. Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H, Wiener M. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1233-1241.
60. Weiler JM, Donnelly A, Campbell BH, Connell JT, Diamond L, Hamilton LH, et al. Multicenter, double-blind, multiple-dose, parallel-groups efficacy and safety trial of azelastine, chlorphéniramine, and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:801-811.
61. Drugdex, Pseudoéphédrine Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX, 2002.
62. Sudafed® Nasal Decongestant Tablets 30 mg. Doyle R, Culpepper-Morgan JA (editors): Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference. Montvale, New Jersey, Medical Economics Company, Inc., 2002.
63. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair et al. Ischemic colitis associated with pseudoéphédrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
64. Billings CE, Ralston RH, Hare DE. Untoward effects of a sympathomimetic amine, *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
65. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:588-598.
66. Novack SN. Side effect of ibuprofène therapy (letter). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
67. Sica DA, Comstock TJ. Pseudoéphédrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
68. Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofène in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
69. Collum LMT, Bowen DI. Ocular side-effects of ibuprofène. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
70. Palmer CA. Toxic amblyopia from ibuprofène (letter). *Br Med J* 1972; 3(829):765.
71. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofène administration (letter). *JAMA* 1982; 248(6):649.
72. USP Drug Information for the Health Care Professional. 21st edition. Volume 1. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2001, pp. 349-355
73. Pugh CR, Howie SM. Dependence on pseudoéphédrine (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798
74. Diaz MA, Wise TN, Semchyshyn GO. Self-medication with pseudoéphédrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
75. Dawson JK, Earnshaw SW, Graham CS. Dangerous monoamine oxidase inhibitor interactions are still occurring in the 1990s. *J Accid Emerg Med* 1995; 12:49-51.
76. Harrison WM, McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin F. MAOIs and hypertensive crisis: the role of OTC drugs. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:212-213.
77. Magurno JA, Board AW. MAOIs, OTC drugs, and hypertensive crisis (letter). *J Clin Psychiatry* 1990; 52:212-213.
78. Ahmad S, Laidlaw J, Houghton GW, Richens A. Involuntary movements caused by phenytoin intoxication in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:225-231.
79. Pugh RNH, Geddes AM, Yeoman WB. Interaction of phenytoin with chlorphéniramine (letter). *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2:173-175.
80. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofène can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:161-163.
81. 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.

82. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofène. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1):108-110.
83. Penner JA, Abbrecht PH. Lack of interaction between ibuprofène and warfarin. *Curr Ther Res* 1975; 18:862-871.
84. Slattery JT, Levy G. Effect of ibuprofène on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977; 66:1060.
85. 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.
86. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofène. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
87. Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorphéniramine. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:1-4.
88. Okonkwo CA, Coker HA, Agomo PU, Ogunbanwo JA, Mafe AG, Agomo CO, Afolabi BM. Effect of chlorphéniramine on the pharmacokinetics and response to chloroquine of Nigerian children with falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med* 1999; 93(3):306-311.
89. Hernandez CR, Shingu K, Murayama ST, Kumekawa M, Inui K, Tamai S, Mori K. Cimetidine-induced hypotension is attenuated by pre-treatment with an H1-receptor antagonist, chlorphéniramine. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 7:459-465.
90. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofène maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:897-906.
91. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofène: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12:403-407.
92. 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.
93. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofène in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:520-532
94. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofène and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:345-376.
95. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3:169-190
96. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofène. *Arch Intern Med* 1997; 157:2636-2631.
97. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofène cohort study. *Pharmacoepidemiology* 1999; 19:854-859.
98. 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.
99. Franklin QJ. Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoéphédrine. *Mil Med* 1999; 164(2):157-159.
100. Rutstein HR. Ingestion of pseudoéphédrine. *Arch Otolaryngol* 1963; 77:145-147.
101. Beary JF, 3rd. Pseudoéphédrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4):369

102. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M. Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoéphédrine ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 20(1):51-53.
103. Brownstein MH. Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
104. Camisa C. Fixed drug eruption due to pseudoéphédrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
105. Shelley WB, Shelley ED. Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoéphédrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
106. Hauken M. Fixed drug eruption and pseudoéphédrine (letter). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
107. Hindioglu U, Sahin S. Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoéphédrine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1999; 38(3):499-500.
108. Taylor BJ, Duffill MB. Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoéphédrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829.
109. Spielberg SP, Schulman JD. A possible reaction to pseudoéphédrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
110. Cavanah DK, Ballas ZK. Pseudoéphédrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.
111. Holloway DM. Chlorphéniramine or diphenylhydantoin. *JAMA* 1969; 207:2103.
112. Davis WA. Dyskinesia associated with chronic antihistamine use. *N Engl J Med* 1976; 294:113.
113. Shenfield G, Spry CJF. Unusual cause of agranulocytosis. *Br Med J* 1968; 2:52-53.
114. Hardin AS. Chlorphéniramine and agranulocytosis. *Ann Intern Med* 1988; 108:770.
115. Deringer PN, Maniatis A. Chlorphéniramine-induced bone marrow suppression. 1976; 1:432 *Lancet*
116. Eisner EV, LaBocki NL, Pinckney L. Chlorphéniramine-dependent thrombocytopenia. *JAMA* 1975; 231:735-736.
117. Kanoh T, Jingami H, Uchino H. Aplastic anaemia after prolonged treatment with chlorphéniramine (letter). *Lancet* 1977; 1:546-547.
118. Duran-Suarez JR, Martin-Vega C, Argelagues E, Massuet L, Ribera A, Vilaseca J, Arnau JM, Triginer J. The I antigen as an immune complex receptor in a case of haemolytic anaemia induced by an antihistaminic agent. *Br J Haematol* 1981; 49:153-154.
119. Demoly P, Messaad D, Benahmed S, Sahla H, Bousquet J. Hypersensitivity to H1-antihistamines. *Allergy* 2000; 55:679-680.
120. Ricci AR, Settipane RJ, Goldstein BM, Kalliel JN, Settipane GA. The effect of chlorphéniramine on asthma. *Allergy Proceed* 1990; 11:229-233.
121. Court H, Streete P, Volans GN. Acute poisoning with ibuprofène. *Human Toxicol* 1983; 2:381-384.
122. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. Near-fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofène ingestion. *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
123. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D. Acute renal insufficiency in ibuprofène overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2):107-108.
124. Al-Harbi NN, Domrongkitchaiporn S, Lireman DS. Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofène overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31:432-434.
125. Zuckerman GB, Uy CC. Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofène overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9):869-871.
126. Mariani PJ. Pseudoéphédrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol.

- Am J Emerg Med 1986; 4(2):141-142.
127. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E. Pseudoéphédrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5):554.
 128. Saken R, Kates GL, Miller K. Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
 129. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoéphédrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2):285-288.
 130. 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.
 131. Ackland FM. Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoéphédrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
 132. Leighton KM. Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790
 133. Dalton R. Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoéphédrine hydrochloride. *South Med J* 1990; 83(1):64-65.
 134. Clark RF, Curry SC. Pseudoéphédrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390.
 135. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5th edition. Baltimore, MD. Williams & Wilkins; 1984, pp. II-4, II-378.
 136. Skare JA, Abeln SB. Antihistamine-containing cough/cold medications present a low hazard in pediatric accidental exposure incidents: analysis of poison control center data. *Vet Human Toxicol* 1997; 39:367-371.
 137. Litovitz T, Manoguerra A. Comparison of pediatric poisoning hazards: an analysis of 3.8 million exposure incidents. A report from the American Association of Poison Control Centers. *Pediatrics* 1992; 89:999-1006.
 138. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5th edition. Baltimore, MD. Williams & Wilkins; 1984, pp. III-36 to III-40.
 139. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB. Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofène. *Am J Physiol* 1982; 243:903-910.
 140. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP. Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62(Suppl 3):53.
 141. 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.
 142. Adesuyi SA, Ellis EF. The effect of ibuprofène dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28:581-585.
 143. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981; 31:92P.
 144. Patil PN, Tye A, LaPidus JB. A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148:158-168.
 145. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudoéphédrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophephamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122:406-417.
 146. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959; 69:589-605.
 147. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed

- and normal goldthioglucose mice. *Pharmacology* 1983; 27:110-116.
148. Bye C, Dewsbury D, Peck AW. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974; 1:71-78.
 149. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects of D(-) ephedrine and L-(+)-pseudoéphédrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:221-225.
 150. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, et al. Dose-response study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoéphédrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(4):351-358.
 151. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G. A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoéphédrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(3):369-372.
 152. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoéphédrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1242-1245.
 153. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch JN, Fox J. The effects of pseudoéphédrine 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.
 154. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoéphédrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995; 40:22-26.
 155. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann AW. Effects of repeated doses of pseudoéphédrine on blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:287-290.
 156. Bright TP, Sandage BW, Jr., Fletcher HP. Selected cardiac and metabolic responses to pseudoéphédrine with exercise. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(11-12 Pt 1):488-492.
 157. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL. Effect of a single dose of oral pseudoéphédrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5 Pt 1): 803-806.
 158. Rombaut NEI, Alford C, Hindmarch I. Effects of oral administration of different formulations of pseudoéphédrine on day- and night-time CNS activity. *Med Sci Res* 1989; 17:831-833.
 159. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of a 60 mg dose of pseudoéphédrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993; 33:405-412.
 160. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoéphédrine is without effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81:2611-2617.
 161. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoéphédrine or phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion? *Clin J Sports Med* 1997; 7:168-173.
 162. Laitinen LA, Empey DW, Bye C, Britton MG, McDonnell K, Hughes DTD. A comparison of the bronchodilator action of pseudoéphédrine and ephedrine in patients with reversible airway obstruction. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23:107-109.
 163. Peterlin MR, Keyser RE, Andres FF, Sherman G. Nonprescription chlorphéniramine maleate and submaximal exercise responses. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:827-831.
 164. Goldstein L, Murphree HB, Pfeiffer CC. Comparative study of EEG effects of antihistamines in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1968; 8:42-53.
 165. Meador KJ, Loring DW, Thompson EE, Thompson WO. Differential cognitive effects of

- terfenadine and chlorphéniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:322-325.
166. Simons FER, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:157-160.
 167. Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, Ganellin CR, Greengrass PM, Casy AF, Mercer AD. Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorphéniramine and dimethindene. *Br J Pharmacol* 1991; 104:270-276.
 168. Okamura N, Yanai K, Higuchi M, Sakai J, Iwata R, Ido T, Sasaki H, Watanabe T, Itoh, M. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, *d*-chlorphéniramine. *Br J Pharmacol* 2000; 129:115-123.
 169. Aso T, Sakai Y. Effect of terfenadine, a novel antihistamine, on actual driving performance (abstract). *Ann Allergy* 1989; 62:250.
 170. Soper JW, Chaturvedi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorphéniramine in aviation accident pilot fatalities, 1991-1996. *Aviat Space Environ Med* 2000; 7:1206-1209.
 171. Khosla PP, Saha N, Koul A, Chakrabarti A, Sankaranarayanan A, Sharma PL. Effects of ranitidine alone and in combination with pheniramine on histamine-induced wheal and flare and psychomotor performance. *Ind J Physiol Pharmacol* 1993; 37:132-134.
 172. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofène. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
 173. Anonymous. *Acute Overdose Manual*. Sudafed®. Burroughs Wellcome Co; 1982:99.
 174. National Toxicology Program (U.S.). NTP technical report of the toxicology and carcinogenesis studies of chlorphéniramine maleate (CAS no. 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, no. 317. Research Triangle Park, NC; The National Toxicology Program; 1986, pp. 18-21.
 175. Haley TJ, Berndt WO. *Handbook of Toxicology*. New York: Hemisphere Publishing Corporation. 1987, pp. 274 and 282.
 176. National Toxicology Program (U.S.). NTP technical report of the toxicology and carcinogenesis studies of chlorphéniramine maleate (CAS no. 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, no. 317. Research Triangle Park, NC; The National Toxicology Program; 1986, pp. 9-10.
 177. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofène liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
 178. USPDI. 2002 : p. 426-427.
 179. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
 180. 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.
 181. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofène on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
 182. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
 183. 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.
 184. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ,

- Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofène on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
185. 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 ibuprofène and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
 186. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:390.
 187. Forsyth, DR, Jayasinghe, KSA, Roberts, CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with ibuprofène? *Eur J. Clin Pharmacol* 1988; 35(1) :85-88.
 188. Small RE, Wilmot-Pater MG, McGee BA, Willis HE. Effects of misoprostol or ranitidine on ibuprofène pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1991; 10:870-872.
 189. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Antihistamines (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:342.
 190. Study AR-00-02, A Three-Way Crossover Bioavailability/Food Effect Study of a Suspension Containing Ibuprofène 100 mg, Pseudoéphédrine Hydrochloride 15 mg, and Chlorphéniramine Maleate 1 mg/5 mL. Data on File, Wyeth Consumer Healthcare. January 21, 2003.
 191. Study AR-00-03, A Bioavailability Study of a Suspension Formulation of Ibuprofène/Pseudoéphédrine Hydrochloride/Chlorphéniramine Maleate in Children 6 to <12 Years of Age with Symptoms Consistent with Allergic Rhinitis. Data on File, Wyeth Consumer Healthcare. February 11, 2003.
 192. Meltzer EO, Berman GD, Corren J, Pedinoff AJ, Doyle G, Waksman JA, Butkerait P, Cooper SA, Berlin RG, Wason S. Addition of ibuprofène to pseudoéphédrine and chlorphéniramine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:452-459.
 193. Study AR-00-04, Children's Advil Allergy Sinus Suspension Multiple-Dose Safety Study In Children 6 to <12 Years of Age with Symptoms Consistent with Allergic Rhinitis. Data on File, Wyeth Consumer Healthcare. March 27, 2003.
 194. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofène suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
 195. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofène. 1995; 273(12): 929-933.
 196. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofène use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
 197. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofène among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4): 39-49.
 198. Graves DA, Rotenberg KS, Woodworth JR, Amsel LP, Hinsvark ON. Bioavailability assessment of a new liquid controlled-release pseudoéphédrine product. *Clin Pharm* 1985;4:199-203.
 199. 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 pseudoéphédrine suspension. *Biopharm Drug Dispos* 1988;9:267-272.
 200. Graves DA, Woodworth JR, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Single- and multiple-dose bioavailability studies for a controlled-release pseudoéphédrine capsule formulation. *Curr Ther Res* 1988;43:630-635.
 201. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenbug KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoéphédrine capsules. *J Pharm Sci*

- 1987;76:29-31.
202. Autritt WA, Saccar CL, HandfingerMG, Mansmann HC, Yaffe SJ, Warren JT, Welch RM, Findlay JWA. Pharmacokinetics of pseudoéphédrine in children (abstract). *Ann Allergy* 1981;47:PI39.
 203. Simons FER, Gu X, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoéphédrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996;129:729-734.
 204. 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.
 205. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoéphédrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972;61:903-905.
 206. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofène 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol*1990; 30: 846.
 207. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofène in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
 208. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofène and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol*1995; 35: 929.
 209. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofène in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30: 94-96.
 210. 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.
 211. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofène syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol*1994; 46: 197-201.
 212. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofène versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol*1997; 51: 367-371.
 213. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 614-616.
 214. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofène and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
 215. Vauzelle-Kervroedan F, d' Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofène and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131: 683-687.
 216. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofène and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 147.
 217. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 154.
 218. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
 219. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofène 400 mg with pseudoéphédrine 60 mg to pseudoéphédrine 60 mg

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

RHUME ET SINUS Plus

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de RHUME ET SINUS Plus 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 de RHUME ET SINUS Plus. 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 :

Soulage temporairement la combinaison de symptômes associés aux rhumes, y compris : congestion nasale, fièvre, courbatures mineures, mal de gorge, maux de tête, écoulement nasal, éternuements, démangeaisons et larmolement oculaires, et douleur sinusale.

Les effets de ce médicament :

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

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

N'utilisez pas RHUME ET SINUS Plus 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, au maléate de chlorphéniramine ou à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans la composition de RHUME ET SINUS Plus (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 à l'intérieur

- du nez),
- vous souffrez d'asthme,
- vous présentez des manifestations allergiques, comme l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et grave menaçant la vie), l'urticaire, une rhinite (congestion ou écoulement nasal pouvant être attribuable aux allergies), une éruption cutanée ou d'autres symptômes d'allergies,
- 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.

Les ingrédients médicinaux :

Ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine et maléate de chlorphéniramine.

Les ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, croscarmellose sodique, amidon prégélifié, povidone, silice colloïdale, acide stéarique et aquarius BP 13025 (contient : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, FD&C jaune n° 6, et FD&C rouge n° 40).

La présentation :

Chaque comprimé renferme 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 2 mg de maléate de chlorphéniramine.

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, ainsi que chez les 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.**

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

Avant d'utiliser RHUME ET SINUS Plus, 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
- difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate
- glaucome
- hypertension
- maladie rénale légère à modérée
- maladie hépatique légère à modérée
- toute autre maladie grave; si vous êtes sous surveillance médicale pour une pathologie grave
- si vous prenez des sédatifs ou des tranquillisants (car ils peuvent accroître la somnolence), ou 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 RHUME ET SINUS Plus 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
- Tranquillisants et autres médicaments sédatifs

Avisez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments, sous et sans ordonnance, que vous prenez ou avez l'intention de prendre.

Vous ne devez ni fumer ni boire d'alcool pendant la prise de ce médicament. L'alcool pourrait accroître la somnolence.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes et enfants de 12 à 65 ans : Prendre 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, sauf sur indication d'un médecin. Ne pas utiliser pendant plus de 3 jours pour une fièvre ou 5 jours pour soulager la douleur ou les symptômes du rhume.

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Continuez à prendre 1 à 2 caplets, toutes les 4 à 6 heures, au besoin, après avoir oublié une dose. Ne doublez pas la dose recommandée pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Il arrive, à l'occasion, que RHUME ET SINUS Plus produise 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.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

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 vomissements, selles sanguinolentes ou noires			✓
	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée		✓	
	Tintement dans les oreilles / étourdissements		✓	
	Changement de la vision		✓	
	Rétention liquidienne		✓	

Ce produit peut causer de la somnolence. Soyez vigilant si vous conduisez un véhicule motorisé ou si vous opérez de la machinerie lourde.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu pendant la prise de RHUME ET SINUS Plus, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15 °C-30 °C); évitez l'exposition à la chaleur excessive.

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

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 :

- Signalez-les en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Appelez sans frais le 1-866-234-2345
- 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 MedEffect^{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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Marcan Pharmaceuticals Inc.

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

Date de préparation: Le 27 septembre, 2016.