

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **CAPSULES D'IBUPROFÈNE ET DE CHLORHYDRATE DE PSEUDOÉPHÉDRINE**

Capsules d'ibuprofène (acide libre et sel de potassium) et de chlorhydrate de pseudoéphédrine

200 mg/30 mg

Analgésique/antipyrétique/décongestionnant nasal

Catalent Ontario Limited  
2125 Ambassador Dr.  
Windsor (Ontario) N9C 3R5

Date de préparation :  
27 février 2020

N° de contrôle : 227874

## **Table des matières**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                            | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....                                | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS.....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                      | 5         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....  | 12        |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                       | 21        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....  | 24        |
| SURDOSAGE.....   | 25        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                            | 27        |
| CONSERVATION ET STABILITÉ.....   | 32        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....                         | 32        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....                 | 32        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                    | <b>33</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....                                      | 33        |
| ESSAIS CLINIQUES .....   | 34        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....  | 40        |
| MICROBIOLOGIE .....  | 42        |
| TOXICOLOGIE.....   | 42        |
| RÉFÉRENCES.....  | 45        |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....</b>         | <b>54</b> |

# CAPSULES D'IBUPROFÈNE ET DE CHLORHYDRATE DE PSEUDOÉPHÉDRINE

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/ teneur   | Tous les ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|---|--|
| orale                 | Capsule de gélatine molle remplie de liquide :<br>ibuprofène à 200 mg<br>(présent sous forme d'acide libre et de sel de potassium), chlorhydrate de pseudoéphédrine à 30 mg | Chaque capsule contient du D&C jaune n° 10, du FD&C rouge n° 40, de la gélatine, du polyéthylèneglycol, de l'hydroxyde de potassium, du propylèneglycol et de la solution de sorbitol-sorbitan.<br><br>La solution de sorbitol-sorbitan contient du sorbitan, du sorbitol, du mannitol et des polychaînes longues.<br><br>L'enveloppe des capsules porte une mention imprimée à l'encre noire comestible et contient les ingrédients non médicinaux suivants : hypromellose, oxyde de fer noir et propylèneglycol. |

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont indiquées pour :

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

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont des préparations en vente libre qui renferment un analgésique et un décongestionnant nasal.

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Les données probantes recueillies au cours d'études cliniques et l'expérience donnent à penser que l'utilisation du produit chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité. Par conséquent, l'utilisation des Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans cette population n'est pas recommandée (voir *Mises en garde et précautions* et *Posologie et administration*).

#### **Enfants (< 12 ans) :**

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne sont pas indiquées chez les enfants de moins de 12 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastro-duodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou de maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif telle que colite ulcéreuse ou maladie de Crohn.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Hypersensibilité à ce médicament ou à un ingrédient de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie. Il faut garder à l'esprit la possibilité d'une réactivité croisée entre différents AINS.
- Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne doivent pas être utilisées chez les patients souffrant de syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, ou chez qui le syndrome d'œdème de Quincke, l'asthme, l'anaphylaxie, une réaction bronchospastique, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes. De plus, les personnes présentant les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave même si elles ont pris des AINS par le passé sans avoir le moindre effet indésirable.
- Insuffisance hépatique importante ou hépatopathie évolutive.
- Altération grave ou détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes atteintes d'une insuffisance rénale à des degrés moindres présentent un risque de détérioration de la fonction rénale lorsque des AINS leur sont prescrits et doivent être surveillées.
- Il n'est pas recommandé d'utiliser l'ibuprofène avec d'autres AINS en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergiques et du risque d'effets secondaires additifs (voir *Interactions médicamenteuses*).
- L'ibuprofène ne doit pas être administré à des enfants (18 ans et moins) qui sont atteints d'une néphropathie ou qui ont connu une importante perte de liquide causée par des vomissements, la diarrhée ou un apport insuffisant de liquide.
- Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne doivent pas être utilisées par des patients qui présentent une hypersensibilité connue ou soupçonnée à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, qui prennent ou ont pris des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) dans les 14 derniers jours, qui ont reçu un diagnostic d'hypertension sévère ou qui sont atteints d'une maladie coronarienne sévère [62] (voir *Interactions médicamenteuses*).
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé par des femmes enceintes ou qui allaitent.

- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé, car il peut entraîner une réaction semblable à l'anaphylaxie accompagnée de fièvre, en particulier lorsqu'il a été administré auparavant.
- Hyperkaliémie connue (voir Mises en garde et précautions, Fonction rénale, Équilibre hydrique et électrolytique).
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Chez les patients atteints d'une maladie de la thyroïde.
- Chez les patients atteints du syndrome de Raynaud.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

- Les patients atteints de glaucome ou éprouvant des difficultés à uriner à cause d'une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre ce médicament, à moins d'indication contraire d'un médecin [63] (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).
- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres maladies prédisposant à la rétention hydrique (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Équilibre hydrique et électrolytique* et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- La prudence s'impose chez les patients qui peuvent être sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux qui ont des antécédents de diverticulose, ou à d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif* et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques*).
- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque maximal de toxicité rénale, par exemple, ceux atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).
- En cas de symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), d'hématurie et de cystite, il faut immédiatement cesser la prise du médicament (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire*).

### **Généralités**

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

En cas de nervosité, d'étourdissements ou d'insomnie, interrompre l'utilisation des Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine et consulter un médecin. Les Capsules

d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne doivent pas être utilisées pendant plus de 3 jours consécutifs en cas de fièvre ou 5 jours pour le traitement des symptômes du rhume ou les douleurs.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Sans objet.

### **Appareil cardiovasculaire**

L'utilisation de l'ibuprofène peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale, une tension artérielle élevée et des palpitations.

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, en raison du possible effet vasopresseur de la pseudoéphédrine. Il est démontré que la pseudoéphédrine augmente la tension artérielle chez les adultes normotendus et chez les patients atteints d'hypertension.

Le traitement par la pseudoéphédrine peut augmenter la fréquence cardiaque et causer des arythmies. Des contractions ventriculaires prématurées (CVP) multifocales asymptomatiques ont été signalées lors de l'utilisation d'Actifed<sup>MD</sup> (une association de pseudoéphédrine et d'un antihistaminique, la triprolidine), deux comprimés toutes les quatre heures jour et nuit, pendant plusieurs jours, pour le traitement d'une congestion nasale [66]. Les CVP ont disparu quelques jours après l'arrêt de la prise du médicament.

### **Dépendance/tolérance**

La pseudoéphédrine peut causer une dépendance ainsi que des effets de sevrage. Une femme ayant des antécédents de dépression aurait subi un effet stimulateur après avoir utilisé de 50 à 300 mL d'Actifed<sup>MD</sup> (pseudoéphédrine et triprolidine) par jour (la dose recommandée étant de 30 mL par jour) [74]. Une femme de 37 ans a reconnu avoir pris 100 à 150 comprimés de 30 mg de pseudoéphédrine par jour [75]. Elle avait progressivement augmenté la dose quotidienne au cours des cinq années précédentes, pour lutter contre la fatigue chronique, l'apathie et la dépression. Une tentative précédente d'arrêt de l'utilisation du médicament avait produit des hallucinations visuelles, une fatigue intense et la dépression. Un retrait lent, par paliers de 200 à 300 mg/jour, a entraîné une récurrence des symptômes dépressifs; par la suite, la dose a été réduite plus lentement, de 90 mg/jour. Plus tard, la patiente a reçu un diagnostic de trouble caractériel mixte et de dépression réactionnelle.

### **Oreille/nez/gorge**

Voir *Contre-indications*.

### **Système endocrinien/métabolisme**

Les patients atteints d'une maladie de la thyroïde ne doivent pas prendre ce médicament. Voir *Contre-indications*.

### **Équilibre hydrique et électrolytique**

La rétention d'eau et l'œdème ont été observés chez les patients traités par l'ibuprofène. Par conséquent, comme avec de nombreux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut garder à l'esprit qu'une insuffisance cardiaque congestive peut être déclenchée chez les patients âgés ou les patients dont la fonction cardiaque est altérée. Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de

pseudoéphédrine doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres maladies prédisposant à la rétention d'eau.

Un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens entraîne un risque d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients atteints de maladies comme le diabète ou l'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez les patients traités en concomitance par des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les électrolytes sériques sont à surveiller régulièrement pendant les traitements à long terme, surtout chez ces patients à risque.

### **Appareil digestif**

Voir *Contre-indications*. Une toxicité gastro-intestinale grave, telle qu'une ulcération gastro-duodénale, une perforation et des saignements gastro-intestinaux, parfois grave et occasionnellement mortelle, peut survenir à tout moment, avec ou sans symptômes chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs touchant les voies digestives hautes, tels que la dyspepsie, sont communs et apparaissent généralement en début de traitement. Les médecins doivent rester vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux antérieurs.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques sur de tels agents, des ulcères gastro-duodénaux symptomatiques, des saignements macroscopiques ou une perforation surviennent chez environ 1 % des patients traités pendant de 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque demeure après un an et peut s'accroître. La fréquence de ces complications augmente avec la dose.

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne doivent être administrées que sous étroite supervision médicale aux patients sujets à l'irritation du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit soupeser les avantages du traitement par rapport aux risques.

Le médecin doit informer les patients des signes ou symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur dire de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils présentent une dyspepsie persistante ou d'autres symptômes ou signes évoquant une ulcération ou des saignements du tube digestif. Comme une ulcération et des saignements graves du tube digestif peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, les médecins doivent suivre les patients sous traitement prolongé en vérifiant périodiquement leur taux d'hémoglobine et en étant à l'affût des signes et symptômes d'ulcération et de saignements, et doivent informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si une ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux se produisent, il faut cesser immédiatement la prise de Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, instaurer un traitement approprié et surveiller de près le patient.

À ce jour, aucune étude n'a indiqué qu'il y avait un groupe de patients non exposé au risque d'ulcération et de saignement. Des antécédents de manifestations gastro-intestinales graves de même que d'autres facteurs tels qu'une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et l'emploi concomitant de corticostéroïdes oraux et d'anticoagulants ont été associés à un risque accru. D'après les études menées jusqu'à maintenant, tous les AINS peuvent causer des effets indésirables touchant le tractus gastro-intestinal. Les différences de risque entre les divers AINS ne ressortent pas clairement des données existantes, mais pourraient être démontrées par de futures données.

Il n'existe aucune preuve définitive que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et d'antiacides empêcherait l'occurrence d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettrait la poursuite du traitement par les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine quand et si ces effets indésirables apparaissent.

Une colite ischémique a été signalée en association avec l'utilisation de la pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes en périménopause avaient ingéré diverses quantités de pseudoéphédrine (60 mg ou plus par jour) pour le traitement d'affections des voies respiratoires supérieures [64]. Toutes les patientes avaient pris de la pseudoéphédrine dans la semaine précédant l'apparition des symptômes, et toutes les patientes ont consulté pour une douleur abdominale d'apparition soudaine accompagnée de sang frais dans les selles. La coloscopie a révélé dans chaque cas une colite segmentaire caractérisée par une muqueuse colique œdémateuse, hyperémique, le plus souvent dans la région de l'angle splénique, mais s'étendant aussi vers le haut et touchant le côlon transverse. Plusieurs occurrences d'hémorragie visible de la muqueuse ont été observées. Des échantillons de biopsie de muqueuse ont révélé des modifications inflammatoires aiguës concordant avec une colite ischémique. Dans chaque cas, la patiente s'est rétablie sans autre incident ni récurrence après l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine.

### **Appareil génito-urinaire**

On sait que certains AINS causent des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), l'hématurie ou la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début d'un traitement par un AINS. Certains cas sont devenus graves lors de traitements prolongés. Si des symptômes urinaires apparaissent, le traitement par les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine doit être arrêté immédiatement pour permettre le rétablissement. Il faut que ce soit fait avant tout examen urologique ou traitement.

### **Sang**

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines interfèrent avec la fonction plaquettaire à des degrés divers; les patients chez qui cette action pourrait être préjudiciable, comme ceux qui reçoivent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être surveillés de près lorsque l'ibuprofène leur est administré.

Les dyscrasies sanguines (telles la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais pourraient se produire et avoir des conséquences graves.

### **Fonction 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 mesures de la fonction hépatique (AST, ALT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent évoluer, rester pratiquement inchangées ou être transitoires avec la poursuite du traitement. Un patient qui présente des symptômes et/ou des signes évoquant un dysfonctionnement hépatique, ou qui a obtenu des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, doit subir des évaluations permettant de vérifier si une réaction hépatique plus grave est apparue pendant le traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves, dont une jaunisse et des cas d'hépatite mortelle et de nécrose du foie, ont été signalées avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Même si de telles réactions sont rares, si les résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et des symptômes concordant avec une maladie du foie apparaissent ou si des manifestations générales se produisent (p. ex., éosinophilie, éruption cutanée.), la prise de ce médicament doit être cessée.

Pendant les traitements de longue durée, les mesures de la fonction hépatique doivent être surveillées régulièrement. S'il faut prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, une observation rigoureuse s'impose.

La fréquence des lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991 a été examinée [72]. L'ibuprofène avait été prescrit à 311 716 patients. L'incidence de lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène a été de 1,6/100 000; cette incidence a été la plus faible pour les 8 AINS étudiés et été beaucoup plus faible que chez les utilisateurs de kétoprofène, de piroxicam, de fenbufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui ont eu un effet indépendant sur l'occurrence de lésions hépatiques aiguës ont été l'utilisation simultanée de médicaments hépatotoxiques ou la présence de polyarthrite rhumatoïde. À la lumière de ces données, l'utilisation à court terme d'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique ne doit pas susciter d'inquiétude quant à l'apparition d'une maladie hépatique.

### **Système immunitaire**

Les personnes présentant un syndrome complet ou partiel de polypose nasale, une rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas utiliser l'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes même si elles avaient pris des AINS par le passé sans avoir le moindre effet indésirable (voir *Contre-indications*).

Parfois, avec certains AINS, les symptômes de méningite aseptique (raideur au cou, céphalées graves, nausée et vomissement, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, troubles mixtes du tissu conjonctif, etc.) semblent être prédisposés. Chez de tels patients, le médecin doit être à l'affût de cette complication.

## **Neurologie**

Chez certains patients, l'ibuprofène peut entraîner une somnolence, des étourdissements, des vertiges, l'insomnie ou la dépression. Si les patients ressentent ces effets secondaires, ils doivent être prudents lorsqu'ils accomplissent des activités qui requièrent de la vigilance.

Des concentrations plasmatiques élevées de phénylalanine chez les personnes atteintes de phénylcétonurie peuvent exacerber les effets de la pseudoéphédrine sur le système nerveux central (SNC).

## **Ophthalmologie**

Une vision trouble et/ou réduite a été signalée avec l'utilisation d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes apparaissent, le patient doit cesser d'utiliser ce médicament et subir un examen ophtalmologique; un examen ophtalmologique doit être effectué à intervalles réguliers chez tout patient recevant ce médicament pendant une longue période.

Les patients atteints de glaucome doivent être surveillés de près.

## **Considérations périopératoires**

Voir *Contre-indications*. En général, la prise d'AINS est interrompue avant toute intervention chirurgicale afin de diminuer le risque de saignement postopératoire [159].

## **Psychiatrie**

Voir *Mises en garde et précautions, Neurologie*.

## **Fonction rénale**

L'administration prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à des animaux a entraîné une nécrose médullaire rénale et d'autres anomalies rénales pathologiques. Chez les êtres humains, des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, parfois, d'un syndrome néphrotique ont été signalés.

Une deuxième forme de néphrotoxicité a été observée chez des patients atteints d'affections prérenales entraînant une réduction du débit ou du volume de sang dans les reins, où les prostaglandines rénales ont un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut causer une diminution liée à la dose de la formation de prostaglandines et provoquer une décompensation rénale patente. Les patients qui risquent le plus de présenter cette réaction sont les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque ou d'un dysfonctionnement hépatique ou prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est en général suivi du rétablissement jusqu'à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins; par conséquent, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Dans ces cas, il faut envisager l'utilisation de doses plus faibles de Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine et surveiller étroitement les patients.

Pendant un traitement de longue durée, la fonction rénale est à surveiller régulièrement.

La pseudoéphédrine et son métabolite actif sont excrétés principalement par les reins [32]. La posologie doit donc être ajustée en présence de dysfonctionnement rénal. Des secousses myocloniques et un comportement bizarre ont été signalés chez un patient en hémodialyse atteint d'insuffisance rénale terminale, après la prise de 60 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour pendant 12 jours pour le traitement d'une congestion nasale [69].

### **Appareil respiratoire**

Les patients atteints d'asthme ne doivent pas utiliser d'AAS ni d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de tels patients, même s'ils avaient pris des AINS par le passé sans avoir le moindre effet indésirable (voir *Contre-indications*).

### **Sensibilité/résistance**

Les patients sensibles à un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien peuvent aussi l'être à tout autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Sans objet.

### **Peau**

La pseudoéphédrine peut causer des éruptions cutanées sans pigmentation de type fixe, qui sont typiquement indurées, érythémateuses, prurigineuses, sensibles et œdémateuses. La réaction tend à se produire dans les 24 heures suivant l'administration de pseudoéphédrine et à se résoudre de 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliatrice et l'érythème polymorphe, ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Comme leur fréquence est faible, ces réactions sont habituellement signalées dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients prenant d'autres médicaments qui peuvent aussi être associés à ces réactions cutanées graves. Par conséquent, le lien de causalité n'est PAS clair. Ces réactions peuvent mettre la vie en danger, mais sont réversibles si l'agent causal cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut avertir les patients qu'en cas d'éruption cutanée, ils doivent cesser d'utiliser leur AINS et communiquer avec leur médecin pour obtenir une évaluation et des conseils, y compris d'autres traitements pour abandonner l'AINS.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

**Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont contre-indiquées pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée (voir *Toxicologie*).**

**La prudence s'impose lorsque les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont prescrites à des femmes qui essaient de devenir enceintes, qui sont au premier ou au deuxième trimestre d'une grossesse ou qui allaitent (voir *Toxicologie*).**

**Femmes qui allaitent :** Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont contre-indiquées pendant l'allaitement.

**Enfants :** Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne sont pas indiquées chez les enfants de moins de 12 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

Les patients de plus de 65 ans et les patients frêles ou affaiblis sont les plus susceptibles de présenter différents effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la fréquence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. Le risque de saignement gastrique est accru chez les personnes qui ont 60 ans ou plus, ont eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prennent un anticoagulant ou un corticostéroïde, prennent en même temps d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance ou qui consomment 3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour pendant l'utilisation de ce produit. La plupart des cas de manifestations gastro-intestinales mortelles sont signalés dans cette population. Les patients âgés sont aussi exposés au risque d'ulcération et de saignement dans la partie inférieure de l'œsophage. Une sensibilité accrue aux effets des amines sympathomimétiques est également observée chez les patients âgés.

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne sont pas indiquées chez les patients de plus de 65 ans.

**Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pour les *Mises en garde et précautions* liées à l'utilisation des Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine et la *Surveillance et épreuves de laboratoire*, voir *Équilibre hydrique et électrolytique, Appareil digestif, Sang, Fonction hépatique, Fonction rénale et Sous-populations : Personnes âgées*.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

**Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

**Effets indésirables observés au cours des études cliniques sur les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Trois études sur l'ibuprofène (100 mg) et le chlorhydrate de pseudoéphédrine (15 mg) ont été menées chez un total de 156 enfants âgés de 2 à 11 ans (âge moyen : 5,9 ans). Dans une des études, 104 enfants ont pris le médicament pendant au plus 7 jours pour traiter les symptômes d'une infection des voies respiratoires supérieures. Le nombre moyen de jours de traitement a

été de 4,8. Les deux autres études étaient des études pharmacocinétiques à dose unique. Un enfant a été retiré de l'étude à doses multiples à cause d'épisodes de « tremblote ». Le symptôme a disparu après l'arrêt du médicament à l'étude.

Dans les données combinées des trois études, les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été la somnolence (chez sept enfants), les vomissements (chez trois enfants) et l'otite moyenne (chez trois enfants) (tableau 1). Seuls deux effets indésirables ont été jugés graves : la somnolence chez un enfant, qui a duré environ une heure et a été considérée comme étant liée de loin au médicament à l'étude, et une douleur à l'oreille, qui a disparu après deux jours sans traitement et a été jugée non liée au médicament à l'étude. Tous les autres effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère ou modérée.

**Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques sur l'ibuprofène (100 mg) et le chlorhydrate de pseudoéphédrine (15 mg)**

| Système ou appareil         | Terme COSTART        | Nombre (%) de sujets ayant signalé l'effet (n = 156) |
|-----------------------------|----------------------|--|
| Organisme entier            | Asthénie             | 2 (1 %)  |
|                             | Fièvre               | 2 (1 %)  |
|                             | Douleur au dos       | 1 (< 1 %)  |
|                             | Rhume                | 1 (< 1 %)  |
|                             | Céphalées            | 1 (< 1 %)  |
|                             | Douleur              | 1 (< 1 %)  |
|                             | Frissons             | 1 (< 1 %)  |
| Appareil digestif           | Vomissements         | 3 (2 %)  |
|                             | Douleur abdominale   | 2 (1 %)  |
|                             | Nausées              | 2 (1 %)  |
|                             | Diarrhée             | 1 (< 1 %)  |
|                             | Dyspepsie            | 1 (< 1 %)  |
| Sang et système lymphatique | Lymphadénopathie     | 1 (< 1 %)  |
|                             | Lymphocytose         | 1 (< 1 %)  |
| Système nerveux             | Somnolence           | 7 (4 %)  |
|                             | Tremblements         | 2 (1 %)  |
|                             | Hyperkinésie         | 1 (< 1 %)  |
|                             | Nervosité            | 1 (< 1 %)  |
| Appareil respiratoire       | Rhinite              | 2 (1 %)  |
| Peau et phanères            | Prurit               | 1 (< 1 %)  |
|                             | Éruption cutanée     | 2 (1 %)  |
| Organes des sens            | Otite moyenne        | 3 (2 %)  |
|                             | Conjonctivite        | 1 (< 1 %)  |
|                             | Trouble de l'oreille | 1 (< 1 %)  |
|                             | Douleur à l'oreille  | 1 (< 1 %)  |

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

Chez les patients atteints d'infections des voies respiratoires supérieures traités par l'ibuprofène à 200 mg plus la pseudoéphédrine à 30 mg (n = 294), l'acétaminophène à 500 mg (n = 296) ou un placebo (n = 146), la fréquence des effets indésirables (principalement des symptômes touchant l'appareil digestif et le SNC) a été similaire dans les trois groupes de traitement [82].

Dans une étude clinique à double insu contrôlée par placebo et menée auprès de 58 patients atteints d'une infection à rhinovirus, la pseudoéphédrine administrée seule ou avec de l'ibuprofène a été bien tolérée [83]. Les symptômes associés à une stimulation sympathique

ont en général été plus fréquents chez les sujets traités par la pseudoéphédrine (60 mg, seule ou avec l'ibuprofène à 200 mg) que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Le pouls moyen et la tension artérielle moyenne ont été similaires dans les trois groupes de traitement.

### **Études sur l'innocuité de l'ibuprofène**

Les résultats d'une étude à double insu contrôlée par placebo chez des sujets en bonne santé (n = 1246) représentatifs de la population d'utilisateurs d'analgésiques sans ordonnance indiquent que l'ibuprofène à raison de 1200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs est bien toléré [84]. La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux a été similaire dans les groupes placebo et ibuprofène (16 % avec le placebo contre 19 % avec l'ibuprofène). Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (signalés par  $\geq 1$  % des sujets) ont été la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion de sujets ayant abandonné le traitement à cause d'effets indésirables gastro-intestinaux. La recherche de sang occulte dans les selles a donné un résultat positif chez 17 (1,4 %) des sujets : la fréquence a été comparable pour les deux traitements.

Dans deux analyses de plusieurs essais [85, 86], une méta-analyse [87] et une revue de la littérature [88], l'ibuprofène a entraîné des réactions gastro-intestinales au médicament à une faible fréquence, comparable à celle observée avec l'acétaminophène et le placebo. Dans des études épidémiologiques, l'ibuprofène a invariablement présenté le plus faible risque relatif de complications gastro-intestinales graves par rapport aux autres AINS et à l'AAS [89, 90, 91]. Les essais n'ont fait ressortir aucun symptôme ou syndrome qui n'était pas prévu selon la pharmacologie du médicament ou que l'usage répandu de l'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique chez les adultes n'aurait pas permis de prévoir.

Garcia-Rodriguez a fait état de la fréquence des lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991, dont 311 716 qui s'étaient vu prescrire l'ibuprofène [92]. L'incidence de lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène a été de 1,6/100 000. Cette incidence a été la plus faible pour les 8 AINS étudiés et a été beaucoup plus faible que chez les utilisateurs de kétoprofène, de piroxicam, de fenbufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui ont eu un effet indépendant sur l'occurrence de lésions hépatiques aiguës ont été l'utilisation simultanée de médicaments hépatotoxiques ou la présence de polyarthrite rhumatoïde.

Deux études à grande échelle sur l'innocuité de l'ibuprofène ont porté sur le risque potentiel, chez l'enfant, de plusieurs manifestations rares qui sont liées à l'action pharmacologique des AINS : saignements gastro-intestinaux, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie.

Le CAMP (*Children's Analgesic Medicine Project*) était une étude prospective non randomisée, multicentrique, ouverte et accessible à tous comparant l'innocuité d'une suspension d'ibuprofène à celle d'une suspension d'acétaminophène chez les enfants atteints de fièvre ou de douleurs [93]. Au total, 424 pédiatres ont inscrit des enfants dans 69 cliniques américaines : 14 281 qui avaient moins de 2 ans et 15 863 qui étaient âgés de 2 ans à moins de 12 ans. Chez les enfants de moins de 2 ans, la fièvre, les vomissements, la diarrhée, la rhinite, les éruptions cutanées et l'otite moyenne ont été les seuls effets indésirables signalés à une fréquence  $> 1$  % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement (ibuprofène ou acétaminophène). Chez les enfants

de 2 ans, les seuls effets indésirables signalés à une fréquence > 1 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement ont été la rhinite, la pharyngite et l'otite moyenne. Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés pour les deux traitements dans les deux groupes d'âge. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave (aucun cas d'anaphylaxie, de syndrome de Reye, d'insuffisance rénale ou de saignement/perforation du tube digestif). Le pourcentage d'enfants plus jeunes présentant des effets indésirables a été légèrement plus élevé dans le groupe ibuprofène (17,6 % contre 15,0 %); des résultats similaires ont été observés chez les enfants plus âgés (11,9 % contre 10,7 %). La différence pourrait être due au fait que les médecins ont préféré traiter les enfants plus malades par l'ibuprofène. Dans l'ensemble, l'ibuprofène a eu un profil d'effets indésirables semblable à celui de l'acétaminophène.

L'étude *Boston Fever Study* était une étude à double insu et à répartition aléatoire visant à évaluer le risque d'effets indésirables rares, mais graves, après l'utilisation d'une suspension d'ibuprofène chez des enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans [94, 95, 96]. L'étude a porté sur un total de 83 915 enfants inscrits par 1735 pédiatres, médecins de famille et médecins généralistes aux États-Unis. Les enfants ont été répartis au hasard dans des groupes recevant une suspension d'ibuprofène à 5 mg/kg (n = 27 948), une suspension d'ibuprofène à 10 mg/kg (n = 27 837) ou une suspension d'acétaminophène à 12 mg/kg (n = 28 130). Les médicaments étaient administrés toutes les 4 à 6 heures, au besoin, pour un total d'au plus 5 doses par jour. Au cours de l'étude, les hospitalisations pour un saignement gastro-intestinal aigu, une insuffisance rénale aiguë et une anaphylaxie ont été consignées et l'apparition du syndrome de Reye a été surveillée. Dans l'ensemble de la population, les auteurs n'ont décelé aucune différence significative entre les enfants traités par l'ibuprofène et les enfants traités par l'acétaminophène quant au risque observé de saignement gastro-intestinal, d'insuffisance rénale aiguë ou d'anaphylaxie. Aucun cas de syndrome de Reye n'a été noté.

### **Effets indésirables signalés avec des doses d'ibuprofène ≥ 1200 mg/jour**

#### **Appareil digestif**

Dans le cadre d'essais cliniques sur les AINS, des ulcères gastro-duodénaux symptomatiques, des saignements macroscopiques ou une perforation sont survenus chez environ 1 % des patients traités pendant de 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque demeure après un an. La fréquence des complications gastro-intestinales augmente avec la dose.

Fréquence de 3 à 9 % : nausées, douleur épigastrique, brûlures d'estomac. Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, lourdeur du tractus gastro-intestinal (ballonnements ou flatulences). Fréquence < 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, fonction hépatique anormale (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

#### **Réactions allergiques**

Fréquence < 1 % : anaphylaxie (voir *Contre-indications*). Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

### **Système nerveux central**

Fréquence de 3 à 9 % : étourdissements. Fréquence de 1 à 3 % : céphalées, nervosité.  
Fréquence < 1 % : dépression, insomnie. Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Une méningite aseptique et une méningoencéphalite, accompagnées dans un cas d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui prenaient l'ibuprofène par intermittence et n'avaient aucune maladie du tissu conjonctif.

### **Peau**

Fréquence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapuleux). Fréquence de 1 à 3 % : prurit. Fréquence < 1 % : éruptions vésiculobulleuses, urticaire, érythème polyforme.  
Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

### **Appareil cardiovasculaire**

Fréquence < 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque marginale, une tension artérielle élevée et des palpitations. Relation de cause à effet inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

### **Organes des sens**

Fréquence de 1 à 3 % : acouphènes. Fréquence < 1 % : amblyopie (vision trouble et/ou réduite, scotomes et/ou modifications de la vision des couleurs). Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

### **Sang**

Fréquence < 1 % : leucopénie, baisses du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

### **Fonction hépatique**

Une élévation des taux d'enzymes hépatiques peut survenir chez jusqu'à 15 % des patients traités par l'ibuprofène.

### **Fonction rénale**

Des néphrites interstitielles aiguës avec hématurie, protéinurie et, occasionnellement, syndrome néphrotique ont été observées. La nécrose médullaire rénale a été signalée. Relation de cause à effet inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

### **Système endocrinien**

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels pouvant aller jusqu'à deux semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes prenant 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

### **Métabolisme**

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

## **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

### **Effets indésirables signalés spontanément pour des produits contenant une association ibuprofène-pseudoéphédrine**

Depuis le début de la commercialisation des produits contenant une association ibuprofène-pseudoéphédrine, plus de 3 milliards de doses ont été distribuées aux États-Unis seulement. Pendant la période allant de 1989 à 2000, Whitehall-Robins a reçu 411 rapports décrivant 699 effets indésirables de médicaments recensés partout dans le monde pour tous les produits commercialisés contenant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine en association. Cinquante-trois des rapports étaient associés à une issue grave, habituellement l'hospitalisation. Un décès est survenu; selon la personne qui l'a signalé, le décès était lié à une septicémie à staphylocoque et non à l'association ibuprofène-pseudoéphédrine. Le tableau 2 répertorie les effets qui ont été signalés spontanément trois fois ou plus, par système ou appareil et par terme privilégié provenant d'un dictionnaire de codes (COSTART dans la plupart des cas; aussi MedDRA).

**Tableau 2. Effets indésirables signalés spontanément trois fois ou plus avec l'utilisation de produits contenant l'association ibuprofène-pseudoéphédrine commercialisés par Whitehall-Robins (d'août 1989 au 31 décembre 2000)**

| Système ou appareil       | Terme privilégié          | Nombre d'incidents |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Organisme entier          | Réaction allergique       | 13                 |
|                           | Anaphylaxie               | 3                  |
|                           | Asthénie                  | 11                 |
|                           | Fièvre                    | 6                  |
|                           | Céphalées                 | 9                  |
|                           | Malaise                   | 4                  |
|                           | Aucun effet du médicament | 132                |
|                           | Œdème facial              | 14                 |
|                           | Surdose                   | 3                  |
|                           | Douleur                   | 7                  |
|                           | Douleur abdominale        | 10                 |
|                           | Réaction aggravée         | 6                  |
|                           | Réaction non évaluée      | 9                  |
| Appareil cardiovasculaire | Fibrillation auriculaire  | 3                  |
|                           | Hémorragie cérébrale      | 3                  |
|                           | Hypertension              | 12                 |
|                           | Hypotension               | 3                  |
|                           | Ischémie cérébrale        | 3                  |
|                           | Palpitations              | 6                  |
|                           | Tachycardie               | 5                  |
| Vasodilatation            | 12                        |                    |
| Appareil digestif         | Diarrhée                  | 4                  |
|                           | Dyspepsie                 | 11                 |
|                           | Méléna                    | 4                  |
|                           | Nausées                   | 17                 |
|                           | Vomissements              | 9                  |
| Sang et lymphes           | Purpura thrombopénique    | 3                  |
|                           | Thrombocytopénie          | 4                  |
| Métabolisme et nutrition  | Œdème périphérique        | 3                  |
| Appareil locomoteur       | Secousses musculaires     | 6                  |
| Système nerveux           | Étourdissements           | 29                 |
|                           | Euphorie                  | 4                  |
|                           | Insomnie                  | 26                 |
|                           | Nervosité                 | 16                 |
|                           | Paresthésie               | 4                  |
|                           | Somnolence                | 13                 |
| Tremblements              | 3                         |                    |
| Appareil respiratoire     | Asthme                    | 3                  |
|                           | Dyspnée                   | 10                 |
|                           | Épistaxis                 | 5                  |
|                           | Rhinite                   | 10                 |
| Peau et phanères          | Angio-œdème               | 9                  |
|                           | Prurit                    | 22                 |
|                           | Éruption cutanée          | 30                 |
|                           | Éruption maculopapuleuse  | 12                 |
|                           | Sueurs                    | 5                  |
| Urticaire                 | 15                        |                    |
| Organes des sens          | Diplopie                  | 4                  |
|                           | Parosmie                  | 3                  |
|                           | Acouphènes                | 3                  |
|                           | Vision anormale           | 3                  |
| Appareil urogénital       | Rétention urinaire        | 6                  |

## **Données d'innocuité sur la pseudoéphédrine issues de rapports de cas**

### **Hyperthermie**

Un homme de 21 ans qui prenait de la pseudoéphédrine pour perdre du poids est décédé subitement après avoir reçu un vaccin contre la typhoïde inactivé par la chaleur et le phénol et un vaccin contre l'encéphalite japonaise [97]. Alors qu'il effectuait ses cinq kilomètres de jogging 75 minutes après l'inoculation, il s'est effondré et a été trouvé sans pouls et en apnée. Il était en asystolie et avait une température rectale de 42,2 °C. Les tentatives de stimulation externe, de refroidissement et de réanimation ont échoué. Il n'y avait aucun signe d'urticaire, d'angio-œdème, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou d'hémorragie pétéchiale. Les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine peuvent avoir diminué la capacité de refroidissement de l'organisme et avoir augmenté la sensibilité aux effets indésirables liés à la chaleur. Les effets pyrogènes combinés des vaccins, de l'exercice physique, d'une obésité légère et d'un système thermorégulateur altéré peuvent avoir contribué au décès du patient.

### **Effets indésirables cardiovasculaires**

Une hypertension et une perte de connaissance ont été signalées chez un homme de 17 ans dans les 30 minutes suivant l'ingestion d'un comprimé de pseudoéphédrine à 60 mg [98]. La tension artérielle à l'admission était de 170/110 mmHg, le pouls était de 124 battements par minute et le patient était insensible aux stimuli douloureux. Environ une heure après l'ingestion de pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. La tension artérielle était de 124/80 mmHg; le pouls était de 96 pulsations par minute. La pseudoéphédrine peut avoir induit 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 sexe masculin âgé de 28 ans après l'administration de pseudoéphédrine à 60 mg 3 fois par jour pendant 2 jours. L'examen physique a révélé une tension artérielle en position couchée de 115/74 mmHg, qui a chuté à 96/60 mmHg lors du passage en position debout et a été associée à des étourdissements ayant duré de 10 à 15 secondes. Les symptômes ont disparu après l'arrêt de la prise de pseudoéphédrine et sont réapparus à la reprise du traitement [99].

Un rapport fait état d'un spasme des artères coronaires et d'un infarctus du myocarde provoqués par la pseudoéphédrine chez un homme de 28 ans [100]. Le patient a pris 30 mg de pseudoéphédrine pour la rhinite et a ressenti une oppression thoracique. Le soir suivant, il a pris une dose supplémentaire de 60 mg et a ressenti une oppression thoracique constrictive. Un électrocardiogramme a montré un sus-décalage du segment ST concordant avec un infarctus du myocarde, et les taux d'enzymes cardiaques étaient élevés. La douleur et les modifications électrocardiographiques ont été résolues après l'administration de nitroglycérine par voie sublinguale.

### **Effets indésirables dermatologiques**

Brownstein a signalé deux cas d'éruptions cutanées de type fixe après l'utilisation d'Actifed<sup>MD</sup>, une association de pseudoéphédrine et de triprolidine, un antihistaminique [101]. Les éruptions cutanées ont diminué dans les jours suivant l'arrêt de la prise du médicament, mais sont réapparues lorsque les patients ont de nouveau pris Actifed. L'un des deux patients a repris le traitement trois fois à des doses de 50 mg de pseudoéphédrine. Chaque fois, l'éruption cutanée est réapparue aux mêmes endroits. Une éruption fixe d'origine médicamenteuse a été signalée chez une femme de 48 ans à deux reprises après l'administration de pseudoéphédrine [102]. Des plaques érythémateuses indurées se sont formées sur la paupière supérieure droite, les coudes, le pli des coudes, les

aisselles et le bas des jambes. Les lésions étaient légèrement prurigineuses. L'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine et les corticostéroïdes s'est soldé à deux reprises par la disparition de l'éruption. Deux cas similaires d'éruptions cutanées fixes induites par la pseudoéphédrine ont été signalés [103].

Dans plusieurs épisodes distincts s'étant produits sur une période de 19 ans, un homme a présenté un prurit intense des doigts environ 12 heures après l'ingestion de produits contenant de la pseudoéphédrine [104]. Ont suivi des rougeurs sévères, une enflure, une sensation de chaleur et des papules blanches sur les doigts. L'enflure s'est estompée après 7 jours et a été suivie d'une desquamation ayant duré environ 2 semaines.

Après avoir ingéré un médicament contenant de la triprolidine et 60 mg de pseudoéphédrine, un garçon de 10 ans a présenté une plaque érythémateuse œdémateuse [105]. La lésion a disparu en l'espace de 2 semaines et est réapparue au même endroit lorsque le traitement a été repris à une dose de 30 mg de pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine a été associée à la pseudo-scarlatine chez une femme de 32 ans [106]. La réaction est réapparue après la reprise de pseudoéphédrine.

#### **Autres types d'effets indésirables**

Des épisodes d'agitation intense, de cris et de confusion sont survenus chez un nourrisson de 10 mois atteint de phénylcétonurie qui avait reçu la pseudoéphédrine à 15 mg toutes les 6 heures pour le traitement d'une otite moyenne aiguë. Les symptômes ont été observés dans l'heure suivant l'administration de la première dose et sont réapparus après l'administration de chacune des deux doses subséquentes. Après l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine, aucun autre épisode ne s'est produit. La concentration plasmatique de phénylalanine du patient, qui était précédemment comprise entre 2 et 7 mg/dL, a augmenté à 12 mg/dL au cours de la maladie [107].

Une femme de 18 ans a présenté des symptômes s'apparentant au syndrome du choc toxique récurrent après l'ingestion de produits contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine et après la prise de 60 mg de pseudoéphédrine [108]. Elle est demeurée exempte de symptômes pendant 1 an, période pendant laquelle elle a évité de prendre tout médicament contenant de la pseudoéphédrine. Lorsqu'elle a ingéré par inadvertance un sirop contre la toux contenant de la pseudoéphédrine, elle a présenté à nouveau des symptômes de choc toxique.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses graves**

- Avec l'acétaminophène, le risque d'effet indésirable sur les reins peut augmenter.
- Avec l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres AINS, y compris l'ibuprofène, les interactions peuvent provoquer des effets secondaires additifs (voir *Contre-indications*).
- Avec des anticoagulants, le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex., ulcération et saignement) peut augmenter.
- Avec des antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être soupesés pour chaque patient.
- Avec la digoxine, la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité de la digoxine peuvent augmenter.
- Avec des diurétiques, l'effet diurétique peut être diminué.
- Avec des agents hypoglycémisants (agents oraux et insuline), le risque d'hypoglycémie peut augmenter.
- Avec le lithium, les concentrations plasmatiques de lithium peuvent augmenter, la clairance rénale du lithium peut diminuer et le risque de toxicité du lithium peut augmenter.
- Avec le méthotrexate, le risque de toxicité du méthotrexate peut augmenter.
- Avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, une crise hypertensive et d'autres effets indésirables graves peuvent survenir (voir *Contre-indications*).

### **Interactions médicament-médicament**

La liste des médicaments énumérés dans cette section est basée soit sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles dont l'ampleur et la gravité sont prévisibles (pour les médicaments désignés comme étant contre-indiqués).

#### Acétaminophène

Même si aucune interaction n'a été signalée, l'utilisation concomitante avec les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine n'est pas conseillée, car elle peut augmenter le risque d'effet indésirable sur les reins.

#### Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation des Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison du risque d'effets secondaires additifs. Les études sur les animaux démontrent que l'acide acétylsalicylique donné avec les AINS, y compris l'ibuprofène, produit une nette diminution de l'activité anti-inflammatoire et réduit les concentrations sanguines du médicament autre que l'acide acétylsalicylique. Les études sur la biodisponibilité d'une dose unique auprès de volontaires en santé n'ont démontré aucun effet de l'acide acétylsalicylique sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été réalisée (voir *Contre-indications*).

### Antiacides [81]

Une étude sur la biodisponibilité a démontré qu'il n'y avait aucune interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsque celui-ci est administré en même temps qu'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium.

### Anticoagulants [76, 77]

Plusieurs études ont démontré que l'emploi concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets gastro-intestinaux indésirables tels que l'ulcération et les saignements. Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS perturbent la fonction plaquettaire, un traitement concomitant par l'ibuprofène et la warfarine exige une surveillance étroite devant permettre au médecin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs études contrôlées de courte durée n'ont pas montré que l'ibuprofène modifiait de façon importante le temps de Quick ou divers autres facteurs de coagulation lorsqu'il était administré à des personnes traitées par des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il prescrit les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine à des patients sous anticoagulants.

### Antihypertenseurs

Les prostaglandines sont un facteur important de l'hémostase cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs. Deux méta-analyses [155, 156] ont fait ressortir cette relation pour les AINS en tant que classe et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas modifié de manière importante la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Concordant avec cette absence d'effet, une étude réalisée par Davies et ses collègues [157] a démontré que l'ibuprofène administré à une dose de 1 600 mg/jour pendant 14 jours n'atténuait pas l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Houston et ses collègues [158] ont démontré qu'un traitement de 3 semaines par l'ibuprofène n'avait pas d'effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction s'étend aux autres classes de bloqueurs des canaux calciques.

Lorsque la pression de perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale [151]. En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut théoriquement avoir la capacité de diminuer la fonction rénale. Une étude a démontré qu'il y avait eu une réduction cliniquement importante de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril qui avaient reçu une dose de 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois [152]. En revanche, Minuz [153] n'a décelé aucun effet sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ou sur la rénine ou l'aldostérone plasmatique après 2 jours de traitement par l'ibuprofène à 1200 mg/jour.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Il faut analyser les avantages de leur administration concomitante et les comparer aux risques potentiels avant de les prescrire. Si l'ibuprofène est recommandé pour un usage à long terme, la surveillance régulière de la tension artérielle pourrait s'avérer utile. La surveillance de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène est recommandé pour une utilisation à court terme comme analgésique.

### Médicaments contre la toux et le rhume/les allergies

L'utilisation d'autres décongestionnants, médicaments contre la toux et le rhume, médicaments contre les allergies ou médicaments contenant de la pseudoéphédrine ou de l'ibuprofène doit être évitée, car elle peut augmenter le risque d'effets secondaires graves et de surdose.

### Digoxine [154]

Il a été démontré que l'ibuprofène augmente la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant par l'ibuprofène.

### Diurétiques

Des études cliniques, ainsi que des observations au hasard, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cette réaction a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant le traitement concomitant par l'ibuprofène, il faut suivre le patient de près pour déceler tout signe d'insuffisance rénale ainsi que pour assurer l'efficacité des diurétiques.

### Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine

Dans le cadre d'études réalisées chez des volontaires humains, l'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur les concentrations sériques d'ibuprofène.

### Agents hypoglycémiant

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

### Lithium [79]

L'ibuprofène a produit une hausse des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium dans une étude réalisée chez 11 volontaires en santé. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant cette période d'administration concomitante des médicaments. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Par conséquent, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en concomitance, les sujets doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin que tout signe de toxicité du lithium soit décelé.

### Méthotrexate [78]

L'ibuprofène et d'autres AINS inhibent de manière compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de reins de lapins, ce qui signifie que l'ibuprofène pourrait accroître la toxicité du méthotrexate. La prudence est de rigueur lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec le méthotrexate.

### Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne doivent pas être utilisées en concomitance avec des IMAO ni pendant les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO. Les IMAO sont prescrits pour le traitement de la dépression, de troubles psychiatriques ou affectifs ou la maladie de Parkinson. Une crise hypertensive et d'autres effets indésirables graves ont été signalés chez des patients prenant de la pseudoéphédrine ou d'autres

médicaments sympathomimétiques tels que l'éphédrine au cours ou peu après la fin d'un traitement par des IMAO [140, 141] (voir *Contre-indications*).

#### Autres médicaments

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine doivent être utilisées avec prudence lorsque d'autres médicaments, ayant aussi une forte affinité pour les sites de liaison aux protéines, sont administrés en concomitance. Toutefois, même si l'ibuprofène est en grande partie lié aux protéines plasmatiques, des interactions avec d'autres médicaments liés aux protéines sont rares. La prudence est de mise lorsque les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont prises en concomitance avec le probénécide, la thyroxine, la cyclosporine, des antibiotiques (p. ex., lévofloxacine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

#### Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

#### Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

#### Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

#### Interactions médicament-mode de vie

La consommation d'alcool est à éviter pendant un traitement par les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, car elle peut augmenter le risque de saignements gastriques graves. Éviter de fumer pendant un traitement par les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ou d'autres AINS.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### Considérations posologiques

Ne pas prendre ce médicament pendant plus de 3 jours pour soulager la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour traiter des symptômes du rhume/soulager des douleurs.

Les patients de plus de 65 ans ne doivent pas utiliser les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

#### Posologie recommandée et modification posologique

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans : Prendre 1 ou 2 capsules toutes les 4 à 6 heures au besoin. Maximum de 6 capsules en 24 heures, à moins d'indication contraire d'un médecin.

#### Dose oubliée

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, attendez jusque-là pour prendre votre médicament et sautez la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

## **Administration**

Voir *Posologie recommandée et modification posologique*.

## **SURDOSAGE**

### **Symptômes de surdosage**

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine contiennent de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. La toxicité d'une surdose dépend de la quantité de produit ingéré et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réponses diffèrent d'une personne à l'autre, de sorte que chaque cas doit être évalué séparément. Les symptômes le plus souvent signalés dans un contexte de surdose des deux médicaments en association sont les suivants : douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie et somnolence, céphalées, acouphènes, dépression du SNC, crises convulsives, anxiété, hyperexcitabilité, irritabilité, délire, convulsions, pupilles dilatées, tachycardie, bradycardie, hypertension ou hypotension, fibrillation auriculaire, anomalies de la parole, hallucinations visuelles et tactiles, ataxie et hyperréflexie. Une acidose métabolique, des déséquilibres électrolytiques, un coma, une insuffisance rénale aiguë et des apnées (principalement chez de très jeunes enfants) peuvent survenir dans de rares cas.

### **Traitement d'un surdosage**

Dans les cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par induction de vomissements (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène par les intestins, le vomissement est le plus efficace s'il est induit dans les 30 minutes suivant l'ingestion. L'administration par voie orale de charbon activé peut aider à réduire l'absorption des médicaments si elle est faite dans les 2 heures suivant l'ingestion. Certaines données indiquent que l'administration répétée de charbon activé peut lier le médicament qui s'est diffusé à partir de la circulation [150]. L'induction d'une diurèse peut être utile. Le traitement d'une surdose aiguë consiste principalement en soins de soutien. Il faut surveiller l'état cardiaque et mesurer les taux d'électrolytes sériques. S'il y a des signes de toxicité cardiaque, il est possible d'administrer du propranolol par voie intraveineuse. En cas de chute de la kaliémie, il faut instaurer une perfusion lente d'une solution diluée de chlorure de potassium. Malgré l'hypokaliémie, le patient est peu susceptible de présenter un déficit en potassium; par conséquent, toute surcharge doit être évitée. La surveillance de la kaliémie est recommandée pendant plusieurs heures après l'administration du sel. En cas d'épisodes de délire ou de convulsions, l'administration de diazépam par voie intraveineuse est indiquée.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée de médicaments, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

### **Exemples de surdose d'ibuprofène**

Un homme de 41 ans ayant plusieurs problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue durée, a présenté une insuffisance rénale aiguë presque mortelle après l'ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [109]. Il a dû subir une dialyse pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, des surdoses d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg sont peu susceptibles de produire une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène qui aurait été ingérée ne semble pas permettre de prédire la toxicité.

Avec une équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives, un enfant de 21 mois s'est rétabli dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [110]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré approximativement 8 g d'ibuprofène a été traité par du charbon activé; il a souffert d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale aiguë et s'est rétabli en 72 heures [111]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [112]. Il a été traité par un lavage gastrique, du charbon et diverses mesures de soutien et s'est rétabli en 24 heures.

### **Exemples de surdose de pseudoéphédrine**

Une crise hypertensive (tension artérielle de 200/160 mmHg) a été signalée chez un homme de 23 ans après l'ingestion de 840 mg de pseudoéphédrine (provenant de comprimés de Trinalin<sup>®</sup>, qui contiennent aussi de l'azatadine). Le patient a présenté une forte céphalée, des étourdissements, une diaphorèse et des douleurs épigastriques. Son hypertension a été traitée efficacement par le labétalol en intraveineuse [113].

Dans une étude visant à déterminer la toxicité de la pseudoéphédrine chez les enfants de 2 à 6 ans, 22 % des 101 expositions à des doses allant de 30 à 180 mg ont été associées à une somnolence et 7 %, à une hyperactivité légère [114]. Les symptômes ont été bénins, et les enfants ont été traités par des liquides et mis en observation. Pour les 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, 15 % ont été associées à une somnolence et 13 % ont été associées à une hyperactivité légère.

Une hypertension a été signalée chez un nourrisson de 8 semaines après l'administration de pseudoéphédrine à 7,5 mg par voie orale 4 fois par jour et de phényléphrine à 0,25 % par voie intranasale 4 fois par jour pendant 7 jours. La tension artérielle du nourrisson s'est régularisée après l'arrêt du traitement par les décongestionnants et est restée normale lors du suivi [115].

Un garçon de 2 ans a reçu une surdose d'un produit en vente libre contre le rhume et la toux contenant 7,5 mg de dextrométhorphane et 15 mg de pseudoéphédrine par 5 mL [116]. Après l'ingestion de 3 doses de 1,5 cuillère à thé à 6 heures d'intervalle, les symptômes observés ont été une hyperexcitabilité, une hyperirritabilité, une agitation, un babillage incohérent et des difficultés à maintenir l'équilibre. À l'examen, le patient présentait une hyperactivité, une ataxie, des pupilles dilatées et une tachycardie (180 battements par minute). Son état est revenu à la normale sur une période de 4 heures.

Une fillette de 3 ans a eu des hallucinations visuelles après l'administration d'un décongestionnant en vente libre contenant de la pseudoéphédrine [117]. L'enfant avait par mégarde reçu 20 mg/kg de pseudoéphédrine administrés en 2 doses dans les 12 heures précédentes. Un garçon de 5 ans qui avait bu 60 mL de sirop contenant de la pseudoéphédrine et de la triprolidine (Actifed<sup>MD</sup>) a souffert d'hallucinations graves qui ont commencé 5 heures plus tard [118].

Une surdose de pseudoéphédrine peut déclencher une psychose chez les personnes ayant des troubles psychiatriques sous-jacents.

Un homme de 27 ans ayant des antécédents de troubles affectifs bipolaires a connu un épisode de psychose paranoïde aiguë après un abus prolongé de sirop Actifed<sup>MD</sup> (pseudoéphédrine et triprolidine) [119]. Le patient avait abusé d'Actifed<sup>MD</sup> pendant plusieurs années, en prenant de 1 à 2 flacons la fin de semaine. Environ 4 jours avant l'apparition des hallucinations visuelles et

auditives et de la paranoïa, il avait augmenté la quantité à 2 flacons par jour. Lorsqu'il a cessé d'utiliser Actifed<sup>MD</sup>, ses hallucinations ont disparu en moins d'un jour.

Un trouble psychotique bipolaire mixte a été déclenché par une forte dose de pseudoéphédrine chez une fille de 13 ans présentant une prédisposition familiale aux troubles psychotiques [120]. La patiente a pris 8 comprimés de 60 mg de pseudoéphédrine en un après-midi. Elle a été hospitalisée pour recevoir un traitement psychiatrique et a obtenu son congé 2 semaines plus tard. Elle a connu un autre épisode psychotique 7 mois plus tard, sans exposition à la pseudoéphédrine.

Une petite fille de 19 mois ayant ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine a fait une crise tonico-clonique généralisée [121].

### **Exemples de surdose de produits contenant une association d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Dans 7 des 8 cas signalés de surdosage avec une association d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients se sont rétablis sans hospitalisation. Une femme de 17 ans a ingéré 8 comprimés d'une association d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine et entre 24 et 30 comprimés de Tylenol Extra fort. Elle a été traitée par Mucomyst et du charbon, et a obtenu son congé après une hospitalisation de 2 jours [123].

**Chez les enfants**, la quantité estimative d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel peut aider à prédire le risque d'apparition d'une toxicité, même si chaque cas doit être évalué individuellement. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible de produire une toxicité. Les enfants ayant ingéré de 100 à 200 mg/kg peuvent être pris en charge par un émétique et une période d'observation d'au moins 4 heures. Les enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène doivent subir une vidange gastrique immédiate et être placés en observation pendant au moins 4 heures. L'ingestion de plus de 400 mg/kg exige un examen immédiat par un médecin, une surveillance étroite et un traitement de soutien approprié. Pour des surdoses supérieures à 400 mg/kg, il n'est pas recommandé de provoquer les vomissements en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

**Chez les adultes**, la dose qui aurait été ingérée ne semble pas permettre de prédire la toxicité. Le besoin de consultation médicale et de suivi doit être déterminé selon le contexte au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes présentant des symptômes doivent être évalués, observés et soutenus de façon minutieuse.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

#### **Ibuprofène**

Comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire [1]. Le principal mode d'action de l'ibuprofène et des autres AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [2, 3]. Les prostaglandines contribuent à la fièvre, à la douleur et à l'inflammation en sensibilisant les tissus aux médiateurs qui produisent la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. L'étape déterminante dans la biosynthèse des prostaglandines est catalysée par la cyclo-

oxygénase [4]. Les AINS diminuent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une étude récente a confirmé que l'ibuprofène à 400 mg avait un début d'action beaucoup plus rapide, mesuré par la première perception du soulagement, l'obtention d'un soulagement important et le pourcentage de patients obtenant un soulagement complet, et avait une efficacité analgésique globale supérieure par rapport à l'acétaminophène à 1000 mg pour le soulagement des céphalées de tension sporadiques [149].

### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques et, à un degré moindre, sur les récepteurs bêta-adrénergiques [16]. Les effets sur les récepteurs alpha-adrénergiques seraient dus à la suppression de la production d'adénosine-3',5'-monophosphate (AMP) cyclique par suite de l'inhibition de l'enzyme adénylcyclase, et les effets sur les récepteurs bêta-adrénergiques découleraient de la stimulation de l'activité de l'adénylcyclase. Comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit aussi indirectement en libérant la noradrénaline de ses sites de stockage [16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques dans la muqueuse des voies respiratoires, où elle produit une vasoconstriction qui entraîne une réduction de l'enflure de la muqueuse nasale, de l'hyperémie tissulaire, de l'œdème et de la congestion nasale et, ainsi, augmente la perméabilité des voies nasales [16]. Le drainage des sécrétions sinusales augmente, l'orifice obstrué de la trompe d'Eustache s'ouvre [16].

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

#### **Ibuprofène**

L'ibuprofène est un mélange racémique de R-(-)- et de S-(+)-ibuprofène. Le R-(-)-ibuprofène subit une conversion énantiomérique importante (de 53 à 65 %) en S-(+)-ibuprofène chez les êtres humains [5]. Le S-(+) ibuprofène est l'énantiomère doté d'une activité pharmacologique.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. Le temps d'atteinte des concentrations sériques est de 1 à 2 heures chez les adultes [4] et chez les enfants [6, 7, 8]. Les aliments diminuent la vitesse, mais pas le degré d'absorption de l'ibuprofène [4].

#### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

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

Dans le cadre d'une étude menée chez 5 enfants de 6 à 12 ans ayant reçu 2 mg/kg de pseudoéphédrine jusqu'à une dose maximale de 60 mg, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) a été de 338 ng/mL, le temps d'atteinte de la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) a été de 1,86 heure et la demi-vie ( $t_{1/2}$ ), de 4,61 heures [22]. Plus récemment, Simons et ses collègues ont caractérisé la pharmacocinétique

de la pseudoéphédrine chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière [23]. Les résultats sont présentés au tableau 3.

| <b>Tableau 3. Pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière (âge moyen : 8,8 ans)</b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Paramètre pharmacocinétique</b>  | <b>Pseudoéphédrine à 30 mg (n = 7)</b> | <b>Pseudoéphédrine à 60 mg (n = 7)</b> |
| $C_{max}$ (ng/mL)   | 244 ± 21                               | 492 ± 72                               |
| $T_{max}$ (h)   | 2,1 ± 0,3                              | 2,4 ± 0,2                              |
| $t_{1/2}$ (h)   | 3,1 ± 0,5                              | 3,1 ± 0,4                              |
| ASC (ng/mL/h)   | 1260 ± 126                             | 2414 ± 336                             |
| Cl (mL/min/kg)  | 10,3 ± 1,2                             | 9,2 ± 0,7                              |
| $V_{d_{eq}}$ (L/kg)   | 2,6 ± 0,3                              | 2,4 ± 0,4                              |

Remarque : Les valeurs représentent la moyenne ± erreur-type de la moyenne. ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; Cl = clairance,  $V_{d_{eq}}$  = volume de distribution à l'équilibre

La vitesse d'absorption de la pseudoéphédrine, mesurée par sa vitesse d'excrétion urinaire, est considérablement accrue par l'administration concomitante de gel d'hydroxyde d'aluminium, est diminuée par le kaolin et n'est pas modifiée par le bicarbonate de sodium [24]. La nourriture semble avoir retardé l'absorption de pseudoéphédrine dans les sirops et les capsules à libération contrôlée, mais n'a eu aucun effet sur l'absorption depuis une suspension [19, 21].

## **Distribution :**

### **Ibuprofène**

Après l'administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène a été de 0,1 à 0,2 L/kg chez les adultes [9] et de 0,18 à 0,22 L/kg chez les enfants fébriles [6]. Aux concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est en grande partie lié au plasma humain entier et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée [9].

### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Le volume de distribution de la pseudoéphédrine s'est situé entre 2,64 et 3,51 L/kg dans les études à dose unique et à doses multiples [25, 26]. Les données sur la concentration de pseudoéphédrine après l'administration par voie orale sont bien décrites par un modèle à compartiments corporels avec absorption et élimination de premier ordre [25, 26]. La clairance plasmatique approximative de la pseudoéphédrine est de 0,44 L/h/kg [25].

## **Métabolisme :**

### **Ibuprofène**

La demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) de l'ibuprofène chez les adultes et les enfants est de 1,5-2,0 heures [6, 10]. Il n'y a aucune accumulation plasmatique notable de l'ibuprofène ou de ses métabolites avec des doses répétées [4]. Deux principaux métabolites, l'acide 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl]propionique et l'acide 2-[4-(2-hydroxy-2-méthyl)propyl]propionique, ont été détectés dans le plasma et dans l'urine [11,12]. Le médicament mère et les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La bile et les selles sont des voies d'élimination relativement mineures. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine dans les 24 heures suivantes, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués et non conjugués [9].

L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP 2C9) est reconnue comme étant la plus importante dans le métabolisme oxydatif des formes R(-) et S(+) de l'ibuprofène [13]. L'ibuprofène ne semble pas induire la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez les rats [12].

Rien n'indique que le métabolisme ou l'élimination de l'ibuprofène change avec l'âge. Une évaluation pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets de 65 à 78 ans et de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence cliniquement significative dans les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène pour les deux groupes d'âge [14]. En outre, il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge pour ce qui est du profil d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites. Les résultats sur la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez les enfants sont semblables à ceux observés chez les adultes.

### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Moins de 1 % d'une dose de pseudoéphédrine est éliminée par métabolisme hépatique. La principale biotransformation de la pseudoéphédrine est une N-déméthylation en norpseudoéphédrine, un métabolite actif [17].

La pseudoéphédrine étant une base faible, ayant un  $pK_a$  de 9,2, sa demi-vie est fonction du pH urinaire. La demi-vie sérique augmente avec le pH urinaire, variant de 1,9 heure à un pH de 5,6 à 21 heures à un pH de 7,8 [32, 33]. À un pH urinaire supérieur à 7,0, la pseudoéphédrine est largement réabsorbée dans les tubules rénaux, et sa vitesse d'excrétion est donc tributaire du débit urinaire. Des débits plus élevés diminuent la concentration intratubulaire du médicament et le délai de réabsorption, ce qui augmente la clairance rénale. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est négligeable et le débit urinaire n'influe pas sur la clairance du médicament.

Dans une étude menée chez des enfants ayant un pH urinaire de 6,5, la pseudoéphédrine a eu une demi-vie plus courte (3,1 heures) et une clairance plus rapide (9,2 à 10,3 mL/min/kg) que dans des études de plan similaire menées chez des adultes dont le pH urinaire n'était pas contrôlé ou déclaré [23]. Cinquante-six pour cent de la dose de pseudoéphédrine ont été retrouvés dans l'urine dans les 12 heures, et 10 % supplémentaires ont été retrouvés après de 12 à 24 heures.

La demi-vie d'élimination terminale plus courte de la pseudoéphédrine chez l'enfant peut refléter une réabsorption ou une sécrétion tubulaire rénale plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. La clairance plus rapide et le volume de distribution plus petit chez les enfants que chez les adultes s'expliquent probablement par la masse corporelle maigre relativement plus faible chez les enfants [23]. Dans la gamme de doses de 30 à 60 mg, la cinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants n'était pas proportionnelle à la dose [34].

## **Excrétion :**

### **Ibuprofène**

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après l'ingestion par voie orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel a été de 13 ng/mL [15]. Le rapport lait/plasma a été de 1 pour 126 et l'exposition à l'ibuprofène pour un bébé nourri au sein a été évaluée à environ 0,0008 % de la dose maternelle [15]. Les études chez l'animal indiquent que l'ibuprofène traverse le placenta.

### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine est en grande partie excrétée sous forme inchangée dans l'urine, la proportion récupérée allant de 43 à 96 % en 24 heures [24, 27, 28, 29, 30, 31]. La quantité de norpseudoéphédrine récupérée dans l'urine a oscillé entre moins de 1 % et 6,2 % [27, 21, 32].

Il est présumé que la pseudoéphédrine traverse le placenta et entre dans le liquide céphalorachidien [35]. Environ de 0,4 à 0,7 % d'une dose prise par voie orale est excrétée dans le lait maternel en 24 heures [36]. Des taux de pseudoéphédrine de 2 à 3 fois plus élevés dans le lait maternel que dans le plasma ont été signalés [36]. Des effets indésirables (irritabilité, pleurs excessifs, perturbation des habitudes de sommeil) ont été signalés chez un bébé nourri au sein dont la mère avait reçu de la pseudoéphédrine [37]. Les symptômes ont disparu dans les 12 heures suivant l'arrêt de la prise de pseudoéphédrine.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière. Garder dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque capsule de gélatine remplie de liquide, de couleur pêche, contient 200 mg d'ibuprofène (présent sous forme d'acide libre et de sel de potassium) et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les capsules de gélatine remplies de liquide sont offertes en plaquettes alvéolaires de 10 et 20 capsules et en flacons de 40 et 50 capsules.

En plus des ingrédients actifs, l'ibuprofène et le chlorhydrate de pseudoéphédrine, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : D&C jaune n° 10, FD&C rouge n° 40, gélatine, polyéthylèneglycol, hydroxyde de potassium, propylèneglycol et solution de sorbitol-sorbitan.

La solution de sorbitol-sorbitan contient du sorbitan, du sorbitol, du mannitol et des polychaînes longues.

L'enveloppe des capsules porte une mention imprimée à l'encre noire comestible et contient les ingrédients non médicinaux suivants : hypromellose, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Ibuprofène

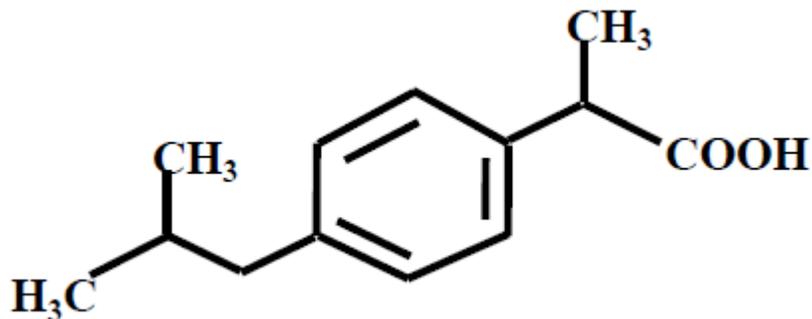
Dénomination commune : ibuprofène

Nom chimique : acide  $\alpha$ -méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzène-acétique

Autres noms : acide *p*-isobutylhydratropique  
acide 2-(4-isobutylphényl)propionique

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

Formule développée :



Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs dégageant une odeur caractéristique.

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

Valeur de  $pK_a$  :  $pK_a = 4,43$

Point de fusion : 75 à 77 °C

## Chlorhydrate de pseudoéphédrine

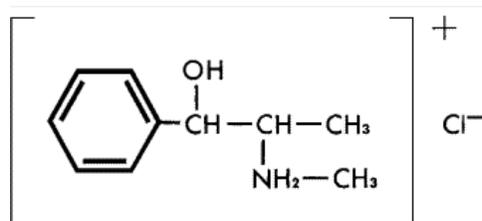
Dénomination commune : chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom chimique : chlorhydrate de {S-(R\*, R\*)- $\alpha$ -{1-(méthylamino)éthyl} benzèneméthanol

Autre nom : chlorhydrate de (+)-pseudoéphédrine

Formule et masse moléculaires :  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$   
201,70 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs

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

Valeurs de pK<sub>a</sub> et de pH : pK<sub>a</sub> = 9,2, pH = 5,9 dans une solution aqueuse de 1 partie dans 200

Point de fusion : 180 à 186 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Résultats des études

Des études publiées ont documenté l'efficacité des doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène dans le traitement des douleurs légères à modérées, dont les maux de gorge [38], les céphalées [39, 40] et les douleurs musculaires [41] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes à des doses de 200 et de 400 mg [42, 43, 44] et chez les enfants à des doses de 5 à 10 mg/kg [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. L'ibuprofène est efficace dans le traitement des maux de gorge chez les enfants [52, 53, 54].

Une étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu menée chez 179 sujets souffrant de congestion nasale secondaire à une infection des voies respiratoires supérieures a montré une augmentation statistiquement significative du débit d'air nasal total 2 heures après l'administration par voie orale de doses uniques de pseudoéphédrine à 60 mg ou d'ibuprofène à 400 mg plus pseudoéphédrine à 60 mg [55]. Les sommes pondérées dans le temps des variations du débit d'air nasal par rapport aux valeurs de départ étaient plus élevées avec les deux traitements actifs qu'avec le placebo (tableau 4).

**Tableau 4. Débit d'air nasal moyen (écart-type) après l'administration de doses uniques de pseudoéphédrine à 60 mg ou d'ibuprofène à 400 mg plus pseudoéphédrine à 60 mg chez des sujets présentant une infection des voies respiratoires supérieures**

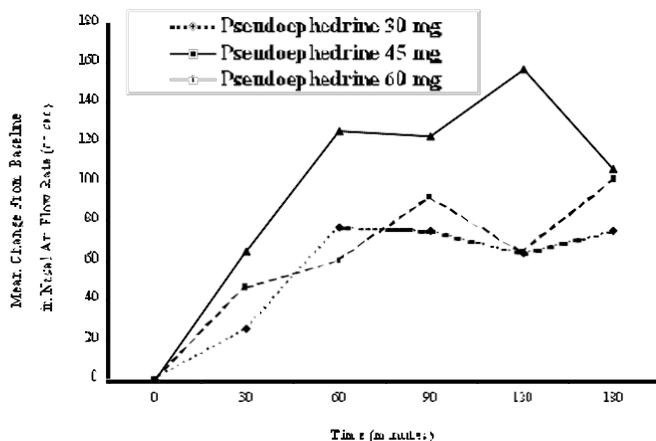
| Traitement                                    | N  | Débit d'air nasal moyen (mL/s)      |   | Valeur <i>p</i> vs placebo <sup>a</sup> |   |
|---|----|-------------------------------------|---|---|---|
|   |    | 4 premières heures suivant la prise | Période complète de 6 heures suivant la prise | 4 premières heures suivant la prise     | Période complète de 6 heures suivant la prise |
| Placebo                                       | 58 | 106 (362)                           | 194 (569)                                     | ---                                     | ---   |
| Pseudoéphédrine à 60 mg                       | 61 | 247 (387)                           | 406 (580)                                     | 0,068                                   | 0,061   |
| Ibuprofène à 400 mg + pseudoéphédrine à 60 mg | 60 | 266 (481)                           | 412 (639)                                     | 0,015                                   | 0,021   |

<sup>a</sup> Comparaisons par paires. Des comparaisons par paires supplémentaires n'ont montré aucune différence significative entre les deux traitements actifs ( $p = 0,524$  pour les 4 premières heures suivant l'administration de la dose;  $0,653$  pour la période complète de 6 heures suivant l'administration de la dose).

La pseudoéphédrine à une dose de 60 mg augmente le débit inspiratoire nasal maximal [56] et produit une amélioration objective de la résistance dans les voies respiratoires nasales [57]. Une seule dose orale de 60 mg de pseudoéphédrine produit un effet décongestionnant nasal marqué dans les 30 minutes après l'administration et durant au moins 4 heures [58]. Chez 40 sujets souffrant de congestion nasale associée au rhume, 2 doses de 60 mg de pseudoéphédrine à 4 heures d'intervalle n'ont produit aucune différence significative du point de vue du débit d'air nasal unilatéral maximal ou du débit d'air nasal total sur une période de 7 heures. Cependant, une augmentation significative du débit d'air nasal unilatéral minimal a été observée [59]. Une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine administrée à des sujets souffrant de congestion nasale due au rhume a considérablement augmenté la surface de la section transversale nasale minimale totale et le volume nasal mesurés au moyen de la rhinométrie acoustique [60]. Aucun changement significatif de la surface nasale n'a été mesuré par la rhinomanométrie postérieure active [60].

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu [61], l'effet décongestionnant de la pseudoéphédrine était lié à la dose pour les doses allant de 30 à 60 mg, d'après le débit d'air nasal total (somme des narines droite et gauche) mesuré chez 112 sujets souffrant de congestion nasale associée à la rhinite allergique (figure 1). À la plupart des points dans le temps après l'administration de la dose, l'effet décongestionnant de l'association ibuprofène à 200 mg plus pseudoéphédrine à 30 mg se situait à mi-chemin de celui observé pour la pseudoéphédrine à 45 mg et à 60 mg. L'effet décongestionnant de cette association était supérieur à celui observé pour la pseudoéphédrine à 30 mg (tableau 5).

**Figure 1. Variation moyenne du débit d'air nasal après l'administration de doses orales uniques de pseudoéphédrine chez des sujets souffrant de rhinite allergique [61]**



**Tableau 5. Débit d'air nasal moyen (écart-type) après l'administration de doses uniques de pseudoéphédrine (à 30, 45 ou 60 mg) ou d'ibuprofène à 200 mg plus pseudoéphédrine à 30 mg chez des sujets atteints de rhinite allergique**

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

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

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire et à 4 permutations a été menée chez des volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé (N = 27) pour comparer Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [2 x (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)] à Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Caplets [2 x (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)], au décongestionnant nasal liquide Sudafed pour enfants (2 x 15 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine/5 mL) et à Advil<sup>MD</sup> Liqui-Gels<sup>MD</sup> (2 x 200 mg d'ibuprofène). Les résultats de la comparaison d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> et d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Caplets sont présentés au tableau 6 (ibuprofène) et au tableau 7 (chlorhydrate de pseudoéphédrine).

**Tableau 6**  
**Données comparatives de biodisponibilité**  
**Ibuprofène**  
**(2 x 200 mg)**  
**À partir des données mesurées**  
**Moyenne géométrique**  
**Moyenne arithmétique (% de CV)**

| <b>Paramètre</b>              | <b>Test :<br/>Advil<sup>MD</sup> Rhume et<br/>Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup></b> | <b>Référence :<br/>Advil<sup>MD</sup> Rhume<br/>et Sinus Caplets<sup>†</sup></b> | <b>Rapport des<br/>moyennes<br/>géométriques</b> | <b>Intervalle de<br/>confiance à 90 %</b> |
|-------------------------------|---|--|--|---|
| ASC <sub>T</sub><br>(µg.h/mL) | 102,7<br>106,4 (25,4)   | 104,6<br>107,9 (23,9)  | 98,13  | 93,62 à 102,9                             |
| ASC <sub>I</sub><br>(µg.h/mL) | 105,6<br>109,3 (24,7)   | 107,1<br>110,5 (24,0)  | 98,64  | 94,12 à 103,3                             |
| C <sub>max</sub><br>(µg/mL)   | 32,10<br>35,28 (38,7)   | 27,72<br>29,11 (30,0)  | 115,8  | 102,6 à 130,7                             |
| T <sub>max</sub> * (h)        | 1,09<br>(82,8)  | 2,20<br>(64,3)   | --   | --  |
| t <sub>1/2</sub> * (h)        | 3,34<br>(97,2)  | 2,38<br>(39,0)   | --   | --  |

<sup>†</sup> Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Caplets est fabriqué au Canada par Pfizer Soins de santé.

\* exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

**Tableau 7**  
**Données comparatives de biodisponibilité**  
**Chlorhydrate de pseudoéphédrine**  
**(2 x 30 mg)**  
**À partir des données mesurées**  
**Moyenne géométrique**  
**Moyenne arithmétique (% de CV)**

| <b>Paramètre</b>              | <b>Test :<br/>Advil<sup>MD</sup> Rhume et<br/>Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup></b> | <b>Référence :<br/>Advil<sup>MD</sup> Rhume et<br/>Sinus Caplets<sup>†</sup></b> | <b>Rapport des<br/>moyennes<br/>géométriques</b> | <b>Intervalle de<br/>confiance à 90 %</b> |
|-------------------------------|---|--|--|---|
| ASC <sub>T</sub><br>(ng.h/mL) | 1946,2<br>2030,6 (32,0)   | 1991,0<br>2083,0 (31,0)  | 97,75  | 92,69 à 103,1                             |
| ASC <sub>I</sub><br>(ng.h/mL) | 2046,4<br>2144,1 (34,3)   | 2084,9<br>2194,9 (33,8)  | 98,15  | 92,75 à 103,9                             |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 208,2<br>219,0 (36,1)   | 225,6<br>235,9 (32,0)  | 92,27  | 85,74 à 99,28                             |
| T <sub>max</sub> * (h)        | 2,40<br>(50,4)  | 1,81<br>(60,8)   | --   | --  |
| t <sub>1/2</sub> * (h)        | 5,07<br>(18,3)  | 4,99<br>(18,4)   | --   | --  |

<sup>†</sup> Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Caplets est fabriqué au Canada par Pfizer Soins de santé.

\* exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire et à 2 permutations a été menée chez des volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé (N = 26) pour comparer Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [2 x (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)] administrés à jeun et Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [2 x (200 mg d'ibuprofène/30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine)] administrés à des sujets non à jeun. La présence de nourriture a diminué la vitesse, mais pas le degré d'absorption de l'ibuprofène, et n'a pas eu d'effet sur la vitesse et le degré d'absorption du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire, à double insu et à 2 permutations portant sur une dose unique a été menée chez des volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé, à jeun. Les résultats obtenus chez 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés au tableau ci-après. La vitesse et le degré d'absorption de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique (1 capsule de gélatine molle remplie de liquide, à 200 mg/30 mg) des Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine] en capsules de gélatine molle remplies de liquide à 200 mg/30 mg (Catalent Ontario Limited) et d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine] en capsules à 200 mg/30 mg (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada).

| Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité<br>Ibuprofène<br>(Dose unique de 200 mg/30 mg : 1 x 200 mg/30 mg)<br>À partir des données mesurées/Sujets à jeun<br>Moyenne géométrique des moindres carrés (MC)<br>Moyenne arithmétique (% de CV)   |                        |                        |  |                                    |
|--|------------------------|------------------------|--|------------------------------------|
| Paramètre  | Test*                  | Référence <sup>†</sup> | Rapport des moyennes géométriques MC (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| ASC <sub>T</sub> (mcg·h/mL)  | 66,22<br>67,02 (15,55) | 64,71<br>65,09 (12,54) | 102,34                                   | 98,18 à 106,68                     |
| ASC <sub>∞</sub> (mcg·h/mL)  | 68,99<br>69,85 (15,78) | 67,53<br>67,91 (12,57) | 102,15                                   | 97,81 à 106,67                     |
| C <sub>max</sub> (mcg/mL)  | 23,85<br>24,86 (27,88) | 22,24<br>23,18 (23,51) | 107,25                                   | 95,90 à 119,95                     |
| T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)  | 0,75<br>(0,25 – 2,00)  | 0,71<br>(0,33 – 2,00)  |  |                                    |
| t <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)  | 2,17 (12,82)           | 2,21 (16,85)           |  |                                    |
| <p>* Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine], capsules de gélatine molle remplies de liquide à 200 mg/30 mg (Catalent Ontario Limited).</p> <p><sup>†</sup> Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine], capsules à 200 mg/30 mg (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada) a été acheté au Canada.</p> <p><sup>§</sup> Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement.</p> <p><sup>€</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.</p> |                        |                        |  |                                    |

| Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité<br>Pseudoéphédrine<br>(Dose unique de 200 mg/30 mg : 1 x 200 mg/30 mg)<br>À partir des données mesurées/sujets à jeun<br>Moyenne géométrique des moindres carrés (MC)<br>Moyenne arithmétique (% de CV)  |                            |                            |  |                                    |
|--|----------------------------|----------------------------|--|------------------------------------|
| Paramètre  | Test*                      | Référence <sup>†</sup>     | Rapport des moyennes géométriques MC (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)   | 1052,38<br>1092,98 (27,28) | 1051,26<br>1090,47 (28,53) | 100,11                                   | 92,82 à 107,97                     |
| ASC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)   | 1093,80<br>1140,18 (28,74) | 1090,63<br>1136,28 (31,00) | 100,29                                   | 92,80 à 108,39                     |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)   | 109,76<br>113,13 (22,18)   | 107,93<br>111,71 (25,96)   | 101,69                                   | 96,15 à 107,55                     |
| T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)  | 1,75<br>(0,75 à 3,00)      | 1,52<br>(0,75 à 4,00)      |  |                                    |
| t <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)  | 6,99 (27,57)               | 6,56 (25,81)               |  |                                    |
| <p>* Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine], capsules de gélatine molle remplies de liquide à 200 mg/30 mg (Catalent Ontario Limited).</p> <p><sup>†</sup> Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine], capsules à 200 mg/30 mg (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada) a été acheté au Canada.</p> <p><sup>§</sup> Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement.</p> <p><sup>€</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.</p> |                            |                            |  |                                    |

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Ibuprofène

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

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase tels que l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A<sub>2</sub>, réduisant ainsi l'agrégation plaquettaire [123]. À l'instar de plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme démontré *in vivo* en empêchant la disposition plaquettaire dans des greffons de dérivation artérielle aortopulmonaire chez les chiens [124]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez les lapins ayant subi une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut aussi être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [125, 126]. La diminution de l'agrégation plaquettaire peut être due, en partie, à une réduction de la fluidité de la membrane [127].

La pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus des lapins et des rats a été étudiée. Des lapines et des rates en fin de gestation ont reçu une seule dose orale de 60 et de 20 mg/kg, respectivement, d'ibuprofène marqué au carbone 14 (C<sup>14</sup>-ibuprofène) [11]. Les lapines et les rates ont été sacrifiées 3 heures et 1,5 heure, respectivement, après l'administration du médicament. Des échantillons de sang ont été prélevés sur les mères et les fœtus. Les concentrations de matériel radiomarké ont été similaires dans le sang maternel et fœtal, indiquant que l'ibuprofène et ses métabolites ont facilement traversé le placenta pour pénétrer dans la circulation du fœtus.

Chez les volontaires en santé, l'agrégation plaquettaire a diminué considérablement à une dose de 1800 mg par jour d'ibuprofène donné sur une période de 28 jours. L'ibuprofène a influencé l'agrégation induite par l'ADP à un degré moindre que celle induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par recalcification du plasma citré riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine) n'a pas été influencée par l'administration d'ibuprofène. Dans la même veine, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation du sang total par rapport au temps de recalcification ou de Quick. Le temps de saignement vérifié deux heures après l'administration d'ibuprofène a démontré une forte augmentation liée à la dose.

### Chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

Chez les chiens, la pseudoéphédrine agit en tant que vasopresseur et vasoconstricteur, avec des effets inotropes et chronotropes positifs. Pour tous ces effets, la pseudoéphédrine est moins forte que l'éphédrine [128]. Chez les chiens anesthésiés, les pouvoirs broncho-dilatateurs de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine sont à peu près les mêmes [129], mais la pseudoéphédrine produit une plus grande décongestion nasale avec moins d'atteintes cardiovasculaires que l'éphédrine [130]. La pseudoéphédrine augmente les taux de corticostérone plasmatique et provoque une hyperglycémie chez les souris [131].

#### **Pharmacologie chez l'humain**

La pseudoéphédrine administrée à des doses allant jusqu'à 180 mg est environ quatre fois moins susceptible de provoquer une tachycardie et d'augmenter la tension systolique que l'éphédrine.

La tension diastolique ne change pas [132]. Après la prise d'une seule dose de 180 mg de pseudoéphédrine à libération immédiate, de trois doses divisées de 60 mg ou d'une dose de 180 mg à libération prolongée, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension diastolique a été observée [28]. À des doses de 60 mg à 240 mg, quelques changements se sont produits au niveau du pouls et aucune anomalie ni extrasystole n'a été relevée sur un électrocardiogramme; à 210 mg, des changements de la tension diastolique ont été observés [133].

La prise d'une seule dose de 180 mg de pseudoéphédrine a provoqué une faible augmentation de la tension systolique (environ 7 mmHg) et de la fréquence cardiaque (environ 9 pulsations par minute). En revanche, aucun changement de la tension diastolique n'a été observé chez les sujets en bonne santé [134]. Une dose unique de 60 mg a eu des effets minimes.

Les études cliniques sur les effets cardiovasculaires de l'administration de pseudoéphédrine chez les sujets souffrant d'hypertension maîtrisée ont produit des résultats différents. Par rapport au placebo, une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine a provoqué une augmentation importante de la tension systolique moyenne et de la fréquence cardiaque chez 20 sujets hypertendus [135]. La tension diastolique moyenne et la tension artérielle moyenne ont également augmenté, mais pas de façon significative. Beck et ses collègues ont constaté une faible augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez les patients souffrant d'hypertension maîtrisée médicalement et traités par 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée deux fois par jour [136]. Dans d'autres études, l'administration de doses standards de pseudoéphédrine n'a pas eu d'effet significatif sur la tension systolique ou diastolique [137, 138]. Chez les sujets atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la tension artérielle et la concentration plasmatique de noradrénaline [139].

Chez les enfants de 6 à 12 ans ayant reçu des doses de 30 mg et de 60 mg de pseudoéphédrine lors d'une étude de pharmacocinétique, le pouls a augmenté de façon significative quatre heures après la prise des doses, en particulier après l'administration de la dose de 60 mg [23, 34]. Aucun effet indésirable important sur le plan clinique n'a été observé sur la tension artérielle ou sur le système nerveux central.

Une augmentation liée à la dose a été observée pour la fréquence d'arythmie sinusale après un exercice sur tapis roulant chez les sujets en bonne santé ayant reçu de la pseudoéphédrine [140]. Lors de la récupération après l'exercice, le nombre moyen d'épisodes d'arythmie était de 0,17, de 2,17 et de 4,33 chez les sujets ayant préalablement et respectivement reçu un placebo, 60 mg de pseudoéphédrine et 120 mg de pseudoéphédrine. Deux sujets ont éprouvé des contractions ventriculaires prématurées unifocales de courte durée.

Lors d'une étude des effets de la pseudoéphédrine sur la circulation sanguine utérine et fœtale, 12 femmes bien portantes et enceintes de 26 à 40 semaines ont pris une dose de 60 mg de pseudoéphédrine [141]. Les mesures hémodynamiques Doppler prises dans les 3 heures suivant l'administration du médicament n'ont démontré aucun changement significatif de la circulation maternelle ou fœtale.

La pseudoéphédrine à une dose de 180 mg ne provoque pas d'altération importante de l'humeur ni de changement des évaluations subjectives de l'état mental [28, 133]. Lors d'une étude des effets de la pseudoéphédrine sur l'activité diurne et nocturne du système nerveux central,

aucune donnée probante n'a permis de conclure à une diminution de l'activité diurne, selon les résultats des tests objectifs (fusion de scintillement critique, temps de réaction décisionnelle, test de simulation de repérage de voiture et test d'analyse de mémoire Sternberg) ou des tests subjectifs (échelles d'évaluation analogique) [142]. Des améliorations ont été observées pour les fonctions psychomotrices (temps de réaction décisionnelle) et le traitement de l'information (fusion de scintillement critique). Des effets négatifs sur l'activité nocturne du système nerveux central, révélateurs de troubles du sommeil (électroencéphalogramme, questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds) ont été observés avec l'administration de doses de 60 mg et 120 mg de pseudoéphédrine [143].

La pseudoéphédrine administrée en une seule dose de 60 mg [141, 143] ou de 120 mg [141, 144] ou administrée à raison de 1 à 2 mg/kg [145] n'a pas eu d'effet significatif sur la performance à l'effort. La pseudoéphédrine aux doses de 60 mg et de 120 mg n'a eu aucun effet sur le temps requis pour atteindre 85 % du rythme cardiaque maximal prévu sur un tapis roulant ou pour revenir à la fréquence cardiaque initiale; sur la tension artérielle au repos, à l'effort ou pendant la période de récupération; ni sur les taux d'insuline et de glucose dans le sang après l'effort [141].

L'effet bronchodilatateur de la pseudoéphédrine est faible à une dose de 210 mg et est environ la moitié de celui de l'éphédrine [134]. Lors d'une étude réalisée chez des sujets présentant une obstruction réversible des voies respiratoires, la pseudoéphédrine à 60 mg et à 180 mg n'a produit aucune bronchodilatation importante [146].

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

### **Ibuprofène**

Des études sur la toxicité d'une dose unique ont été menées sur des souris, des rats et des chiens [11]. Les valeurs de la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) pour l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

|        |                       |            |
|--------|-----------------------|------------|
| Souris | Voie orale            | 800 mg/kg  |
|        | Voie intrapéritonéale | 320 mg/kg  |
| Rats   | Voie orale            | 1600 mg/kg |
|        | Voie sous-cutanée     | 1300 mg/kg |

Les signes aigus d'empoisonnement ont été la prostration chez les souris et, chez les rats, la sédation, la prostration, la perte de réflexe de redressement et la respiration laborieuse. La mort est survenue dans les 3 jours suivants, étant causée par des ulcères gastriques perforés chez les souris et une ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration. Des doses uniques de 125 mg/kg et plus d'ibuprofène chez les chiens ont entraîné des vomissements, une

albuminurie transitoire, des pertes sanguines dans les selles et des érosions dans l'antrum pylorique et le pylore. Aucun effet nocif n'a été observé à des doses de 20 ou de 50 mg/kg.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène administré à des doses répétées chez des rats a été une atteinte intestinale [11]. À une posologie de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène altère le rapport poids de l'organe/poids corporel de certains organes comme le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que l'effet soit réversible. L'augmentation de la taille du foie et des reins peut être le reflet d'une hypertrophie de travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que la signification de l'effet sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'il est administré à des doses létales (540 mg/kg/jour), l'ibuprofène entraîne de légères lésions rénales en plus de l'atteinte intestinale.

Chez les rats ayant reçu l'ibuprofène par voie orale à 180 mg/kg/jour pendant 55 semaines et à 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines subséquentes, le seul effet pathologique spécifique observé est l'ulcération intestinale [147]. Aucun signe d'induction de tumeurs n'a été noté, ce qui indique que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques (60 mg/kg/jour) chez des lapins ou à des doses ulcérogènes (180 mg/kg/jour) chez des rats [11].

#### **Étude de tératologie chez les lapins**

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande ont reçu l'ibuprofène à des doses de 0, de 7,5, de 20 et de 60 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 29<sup>e</sup> jour de gestation. Le poids fœtal moyen n'a pas été modifié; la taille des portées n'a pas été modifiée aux doses plus faibles. Des malformations congénitales sont survenues dans les groupes traités et non traités, sans profil constant sauf pour une portée de 4 petits atteints de cyclopie. Les résultats de cette étude indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins [11].

#### **Étude de tératologie chez les rats**

Des rates albinos nouvellement accouplées ont reçu l'ibuprofène à des doses de 0, de 7,5, de 20, de 60 et de 180 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation; l'ibuprofène n'a pas eu d'effets embryotoxiques ou tératogènes même lorsqu'il a été administré à des doses ulcérogènes [11].

#### **Pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapins et de rats**

Des lapines et des rates en fin de gestation ont reçu par voie orale des doses uniques de 60 et de 20 mg/kg, respectivement, d'ibuprofène marqué au C<sup>14</sup>. Les lapines et les rates ont été sacrifiées 3 heures et 1,5 heure, respectivement, après l'administration du médicament, et des échantillons de sang maternel et fœtal ont alors été prélevés. Les concentrations d'ibuprofène radioactif ont été similaires chez les mères et les fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites avaient facilement traversé la barrière placentaire et étaient passés dans la circulation fœtale [11].

#### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Les souris ayant reçu par injection des doses toxiques de pseudoéphédrine présentent une activité motrice accrue, une horripilation ainsi qu'une mydriase, et finissent par mourir d'épuisement respiratoire. La DL<sub>50</sub> intraveineuse chez la souris est d'environ 90 mg/kg [129]. Les valeurs approximatives de DL<sub>50</sub> orale sont de 726 mg/kg (souris), de 2206 mg/kg (rats), de 1117 mg/kg

(lapins), de 105 mg/kg (chiens beagles) et de 307 mg/kg (chiens bâtards). Les effets toxiques de la pseudoéphédrine incluent l'augmentation de l'activité respiratoire, de la salivation et du larmolement, la perte du réflexe pupillaire en réaction à la lumière, des tremblements, des convulsions et des arythmies cardiaques [148].

Les valeurs de DL<sub>50</sub> pour la pseudoéphédrine, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

|                |                    |      |
|----------------|--------------------|------|
| Souris         | Voie orale         | 726  |
|                | Voie intraveineuse | 90   |
| Rats           | Voie orale         | 2206 |
| Lapins         | Voie orale         | 1117 |
| Chiens beagles | Voie orale         | 105  |
| Chiens bâtards | Voie orale         | 307  |

## RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, McGraw-Hill, 1996;617-657.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529: 493-496.
3. Moncada S, Vane JR. Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979;24:1-22.
4. Adams SS, Buckler JW. Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979;5:359-379.
5. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD. Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:88-93.
6. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992;32:231-241.
7. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:427-428.
8. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
9. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-154.
10. Dollery C. Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1<sup>st</sup> ed, Churchill Livingstone, 1991;11-14.
11. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
12. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, *et al.* The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973;3(9):589.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P. A major role for cytochrome P450<sub>TB</sub> (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:189-195.
14. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Pau A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:47-50.
15. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997;44: 211-212.
16. Sympathomimetic (Adrenergic) Agents. In McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 1999;1088-1156.
17. Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:116S-128S.
18. Graves DA, Rotenberg KS, Woodworth JR, Amsel LP, Hinsvark ON. Bioavailability assessment of a new liquid controlled-release pseudoephedrine product. *Clin Pharm* 1985;4:199-203.
19. Graves DA, Wecker MT, Meyer MC, Straughn AB, Amsel LP, Hinsvark ON, Bhargana AK, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine suspension. *Biopharm Drug Dispos* 1988;9:267-272.
20. Graves DA, Woodworth JR, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Single- and multiple-dose bioavailability studies for a controlled-release pseudoephedrine capsule formulation. *Curr Ther Res* 1988;43:630-635.

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

38. Schachtel BP, Fillingim IM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:704-711.
39. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1120-1125.
40. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988;28:471-474.
41. 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.
42. Minor MG, Schachtel BP. Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990;30:846.
43. Jain AK, Vargas R, McMahon FG. The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:153.
44. Thoden WR, Lockhart EA. Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995;35:929.
45. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996;30:94-96.
46. 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.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:367-371.
49. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995;43:614-616.
50. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996;74:164-167.
51. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997;131: 683-687.
52. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP. Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:147.
53. Schachtel BP, King SA, Thoden WR. Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:154.
54. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:593-601.
55. Données internes. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60 mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-389;1991.
56. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoephedrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:182-184.

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

79. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48:161-163.
80. Mork NL, Robertson RP. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in conventional dosage on glucose homeostasis in patients with diabetes. *West J Med* 1983;139:45-49.
81. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987;7(5):413-416.
82. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP. Side effect profile of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1996;36(9):857.
83. Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG. Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull NY Acad Med* 1989;65(1):145-160.
84. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:897-906.
85. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992;12:403-407.
86. 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.
87. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39:520-532.
88. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345-376.
89. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995;3:169-190.
90. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997;157:2636-2631.
91. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 1999;19:854-859.
92. 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.
93. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
94. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995;273(12):929-933.
95. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997;100:954-957.
96. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999;104 (4):39-49.
97. Franklin QJ. Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999;164(2):157-159.
98. Rutstein HR. Ingestion of pseudoephedrine. *Arch Otolaryngol* 1963;77:145-147.

99. Beary IF, 3rd. Pseudoephedrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977;48(4):369.
100. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M. Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;20(1):51-53.
101. Brownstein MH. Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968;97(2):115-119.
102. Carnisa C. Fixed drug eruption due to pseudoephedrine. *Cutis* 1988;41(5):339-340.
103. Shelley WB, Shelley ED. Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrabhydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(3):403-407.
104. Hauken M. Fixed drug eruption and pseudoephedrine (letter). *Ann Intern Med* 1994;120:442.
105. Hindioglu U, Sabin S. Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoephedrine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1999;38(3):499-500.
106. Taylor BJ, Duffill MB. Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoephedrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988;118(6):827-829.
107. Spielberg SP, Schulman JD. A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977;90(6):1026.
108. Cavanah DK, Ballas ZK. Pseudoephedrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:302-303.
109. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. *Am J Med Sci* 1997;313:117-119.
110. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D. Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995;11(2):107-108.
111. Al-Harbi NN, Domrongkitchaipom S, Lireman DS. Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997;31:432-434.
112. Zuckerman GB, Uy CC. Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995;29(9):869-871.
113. Mariani PJ. Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986;4(2):141-142.
114. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E. Pseudoephedrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995;33(5):554.
115. Saken R, Kates GL, Miller K. Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979;95(6):1077-1079.
116. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999;17(2):285-288.
117. 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.
118. Ackland PM. Hallucinations in a child after drinking triprolidine / pseudoephedrine linctus. *Lancet* 1984;1(8387):1180.
119. Leighton KM. Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6318):789-790.
120. Dalton R. Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoephedrine hydrochloride. *South Med J* 1990;83(1):64-65.
121. Clark RF, Curry SC. Pseudoephedrine dangers. *Pediatrics* 1990;85(3):389-390.

122. Post-marketing surveillance Product Safety Update Report, 2001, Whitehall-Robins Healthcare.
123. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB. Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982;243:H903-910.
124. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP. Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980;62:Suppl3;53.
125. 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.
126. Adesuyi SA, Ellis EF. The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982;28:581-585.
127. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H. Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981;31:92P.
128. Patil PN, Tye A, LaPidus JB. A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965;148:158-168.
129. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophenamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958;122:406-417.
130. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959;69:589-605.
131. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed and normal goldthioglucose mice. *Pharmacology* 1983;27:110-116.
132. Bye C, Dewsbury D, Peck A W. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:71-78.
133. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects of D-(-) ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:221-225.
134. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, *et al.* Dose-response study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9(4):351-358.
135. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G. A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoephedrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28(3):369-372.
136. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1242-1245.
137. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch IN, Fox J. The effects of pseudoephedrine on blood pressure in patients with controlled, uncomplicated hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1991;4:201-206.
138. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995;40:22-26.
139. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann A W. Effects of repeated doses of pseudoephedrine on blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with phaeochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:287-290.

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

pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995;155:1049-1054.

159. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005;1:390.
160. Monographie de produit de ADVIL RHUME ET SINUS ADVIL RHUME ET SINUS JOUR, Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine USP à 200 mg/30 mg, ADVIL RHUME ET SINUS LIQUI-GELS, Capsules d'ibuprofène (acide libre et sel de potassium) et de chlorhydrate de pseudoéphédrine à 200 mg/30 mg, ADVIL RHUME POUR ENFANTS, Suspension d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine à 100 mg/15 mg par 5 mL, Pfizer Soins de santé, numéro de contrôle 230574, date de révision : 9 octobre 2019.
161. Monographie de produit de CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS. Capsules d'ibuprofène (acide libre et sel de potassium) et de chlorhydrate de pseudoéphédrine à 200 mg/30 mg, APOTEX INC. Numéro de contrôle 211497, date de révision : 24 janvier 2018.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU  
CONSOmmATEUR  
CAPSULES D'IBUPROFÈNE ET DE CHLORHYDRATE  
DE PSEUDOÉPHÉDRINE**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada des **Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des **Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine**. Pour toute information complémentaire au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Soulagement temporaire rapide et efficace des symptômes du rhume, notamment le mal de gorge, les douleurs aux sinus, la congestion nasale, les maux de tête, la fièvre, les douleurs et les courbatures.

**Les effets de ce médicament :**

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

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

Ne prenez pas les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine si vous :

- êtes allergique/hypersensible à l'acide acétylsalicylique (AAS), à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à tout autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), à la pseudoéphédrine, à toute autre amine sympathomimétique ou à un ingrédient des Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine (reportez-vous à la section relative aux ingrédients non médicinaux de cette documentation);
- avez un ulcère gastrique actif ou récurrent, une hémorragie gastro-intestinale active ou une maladie intestinale inflammatoire active (p. ex., maladie de Crohn, colite);
- prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO; p. ex., des antidépresseurs ou des médicaments contre la maladie de Parkinson) ou pendant 14 jours suivant l'arrêt de la prise de médicaments de type IMAO, de l'AAS ou autres AINS, y compris tout autre produit contenant de l'ibuprofène;
- avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez);
- êtes asthmatique;
- présentez des manifestations allergiques, telles que l'anaphylaxie (réaction allergique subite pouvant être fatale), de l'urticaire, une rhinite (nez bouché ou écoulement nasal pouvant être dû à des allergies), une éruption cutanée ou d'autres symptômes allergiques;
- êtes déshydraté (perte de fluide importante) en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une ingestion insuffisante de fluides;

- avez reçu un diagnostic d'hypertension artérielle grave ou souffrez d'une maladie cardiaque;
- subissez une chirurgie cardiaque, juste avant ou juste après celle-ci;
- êtes atteint d'une maladie hépatique grave;
- êtes atteint d'une maladie rénale grave;
- êtes atteint d'une maladie de la glande thyroïde;
- êtes atteint du syndrome de Raynaud (un trouble de l'appareil circulatoire);
- êtes atteint de lupus érythémateux systémique;
- ou êtes au troisième trimestre d'une grossesse.

**Les ingrédients médicinaux sont :**

Ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium) et chlorhydrate de pseudoéphédrine.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

D&C jaune n° 10, FD&C rouge n° 40, gélatine, polyéthylèneglycol, hydroxyde de potassium, propylèneglycol et solution de sorbitol-sorbitan.

La solution de sorbitol-sorbitan contient du sorbitan, du sorbitol, du mannitol et des polychaînes longues.

L'enveloppe des capsules portant une inscription à l'encre noire comestible contient de l'hypermellose, de l'oxyde de fer noir et du propylèneglycol.

**Les formes posologiques sont :**

Chaque capsule contient 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium) et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- Si vous souffrez de glaucome ou avez des difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate, ne prenez pas ce médicament sauf si un médecin vous dit de le prendre.
- Prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension (« haute pression ») ou d'autres maladies qui peuvent causer l'accumulation d'un excès de liquide dans les tissus.
- Prudence chez les patients présentant un risque d'irritation du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal. Le risque de saignement gastrique est plus élevé si vous : avez 60 ans ou plus, avez eu des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement, prenez un médicament qui éclaircit le sang ou un corticostéroïde, prenez d'autres médicaments contenant un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène, le naproxène ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, ou prenez 3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour pendant que vous utilisez ce produit.
- Prudence chez les patients présentant un risque de problèmes rénaux, notamment les personnes âgées et les patients utilisant des diurétiques.
- L'utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement doit être évitée.
- Arrêtez immédiatement l'utilisation en cas de difficultés ou de douleurs lorsque vous urinez.

**AVANT de prendre les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :**

- souffrez d'un trouble de la coagulation du sang (tel que l'hémophilie);
- souffrez de problèmes respiratoires ou de maladies pulmonaires chroniques (telles que la bronchite chronique);
- êtes diabétique;
- avez des difficultés à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- souffrez de glaucome;
- souffrez d'hypertension artérielle;
- êtes atteint d'une maladie rénale légère à modérée;
- êtes atteint d'une maladie hépatique légère à modérée;
- êtes atteint de toute autre maladie grave;
- êtes sous les soins d'un médecin pour un problème grave, essayez de devenir enceinte, êtes au premier ou deuxième trimestre d'une grossesse ou allaitez, ou prenez un autre médicament, notamment des médicaments en vente libre.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**N'utilisez pas ce produit si vous prenez :**

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

Les médicaments pouvant interagir avec les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine sont les suivants :

- Acétaminophène
- Acide acétylsalicylique (AAS)
- Médicaments contre les allergies
- Anticoagulants (médicaments fluidifiant le sang)
- Antidépresseurs
- Antihypertenseurs (médicaments contre l'hypertension artérielle)
- Antibiotiques (lévofloxacine)
- Benzodiazépines
- Médicaments contre le rhume
- Corticostéroïdes
- Cyclosporine
- Médicaments contre le diabète (notamment l'insuline et les agents antidiabétiques oraux)
- Digoxine
- Diurétiques
- Lithium
- Méthotrexate
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment le naproxène et l'ibuprofène
- Phénytoïne
- Probénécide
- Thyroxine

Informez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments sur ordonnance ou en vente libre que vous prenez ou prévoyez prendre.

Ne fumez pas et ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez ce produit.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

Adultes et enfants de 12 à 65 ans : Prenez 1 ou 2 capsules toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne dépassez pas 6 capsules en 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 12 ans sauf sur l'avis d'un médecin. Ne prenez pas ce médicament pendant plus de 3 jours pour une fièvre ou pendant plus de 5 jours pour soulager la douleur ou des symptômes du rhume.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Selon les besoins, continuez de prendre 1 ou 2 capsules toutes les 4 à 6 heures si vous avez oublié de prendre une dose. Ne prenez pas deux fois la dose recommandée si vous avez oublié de prendre une dose.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Prenez avec de la nourriture ou du lait en cas de maux d'estomac.

Les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine peuvent parfois produire des effets secondaires indésirables, tels que des brûlures d'estomac, une constipation, des nausées, un ballonnement, la nervosité ou l'insomnie.

Arrêtez l'utilisation et consultez un médecin ou un pharmacien si les symptômes s'aggravent ou persistent.

Vous pouvez réduire votre risque d'avoir des effets secondaires en utilisant la plus petite dose possible pendant la plus courte période possible.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

| Symptôme/effet |  | Consultez votre médecin ou pharmacien |                   | Demandez immédiatement une aide médicale d'urgence |
|----------------|--|---------------------------------------|-------------------|--|
|                |  | En cas d'effet grave                  | Dans tous les cas |  |
| Peu fréquent   | Symptômes d'une réaction allergique, notamment : éruption cutanée, démangeaisons/rougeurs graves, cloques, gonflement ou difficulté à respirer |                                       |                   | T  |
|                | Sang dans les vomissures, selles sanglantes ou noires  |                                       |                   | T  |
|                | Douleur abdominale, vomissements, diarrhée   |                                       | T                 |  |
|                | Acouphène ou bourdonnement dans les oreilles/vertiges  |                                       | T                 |  |
|                | Altération de la vue   |                                       | T                 |  |
|                | Rétention d'eau  |                                       | T                 |  |

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous observez des effets inattendus lorsque vous prenez les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declarationeffets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à une température ambiante de 15 à 30 °C. Protéger de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. La quantité de médicament contenue dans cet emballage est suffisante pour causer des torts sérieux à un enfant.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour de plus amples renseignements sur les Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie du produit complète, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant (<https://www.catalent.com/index.php>), ou en composant le 1-888-689-9794, poste 2016.

Cette notice a été préparée par Catalent Ontario Limited.

Dernière révision : 27 février 2020