

MONOGRAPHIE

ADVIL RHUME ET SINUS DUO PRATIQUE

ADVIL RHUME ET SINUS JOUR

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate
de pseudoéphédrine, USP

200 mg/30 mg

Analgésique/antipyrétique/décongestionnant
nasal

ADVIL RHUME ET SINUS NUIT

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

200 mg/30 mg/2 mg

Analgésique/antipyrétique/décongestionnant
nasal/antihistaminique

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs SRI
7333 Mississauga Road, Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de préparation :
8 janvier 2013

Date de révision :
27 octobre 2020

Numéro de contrôle : 240564

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	32
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
STABILITÉ ET CONSERVATION	41
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	41
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
ESSAIS CLINIQUES	46
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	57
MICROBIOLOGIE.....	61
TOXICOLOGIE	61
RÉFÉRENCES	65
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	77

ADVIL RHUME ET SINUS DUO PRATIQUE

ADVIL RHUME ET SINUS JOUR

Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, USP

ADVIL RHUME ET SINUS NUIT

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	<p><u>Advil Rhume et Sinus Jour</u></p> <p>Caplet : 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine</p> <p><u>Advil Rhume et Sinus Nuit</u></p> <p>Caplet : 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 2 mg de maléate de chlorphéniramine</p>	<p>Aucun.</p> <p><i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i></p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour (ibuprofène et pseudoéphédrine) est une préparation vendue sans ordonnance qui renferme un analgésique et un décongestionnant nasal. Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour est indiqué pour :

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

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine) est une préparation vendue sans ordonnance qui renferme un analgésique, un antipyrétique, un décongestionnant nasal et un antihistaminique. Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit est indiqué pour :

- le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume, comme la congestion nasale, le mal de gorge, les maux de tête, la fièvre, les douleurs et courbatures légères, la rhinorrhée, les éternuements, les démangeaisons oculaires, le larmolement excessif et les douleurs sinusales.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge; un aperçu de ces différences est présenté dans les sections pertinentes (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, l'emploi d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit n'est pas recommandé chez cette population.

Enfants (< 12 ans)

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne sont pas indiqués chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, antécédents d'ulcérations récurrentes ou maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. *Voir* PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT *pour connaître la liste complète*. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS.
- Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ni chez qui l'œdème angioneurotique, l'asthme, l'anaphylaxie, le bronchospasme, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus sont exposés à un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans réaction indésirable.
- Insuffisance hépatique importante ou hépatopathie évolutive.

- Patients atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale de moindre gravité, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale; une surveillance étroite s'impose.
- L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.
- Les enfants (18 ans ou moins) qui souffrent de maladies rénales ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne doivent pas être employés par les patients qui ont une hypersensibilité connue ou soupçonnée à la pseudoéphédrine ou à une autre amine sympathomimétique, qui prennent ou qui ont pris un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours, qui ont reçu un diagnostic d'hypertension grave ou qui souffrent d'une maladie coronarienne grave^[61] (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne doit pas être employé par les patients qui présentent une hypersensibilité à la chlorphéniramine.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie avec de la fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Hyperkaliémie avérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Équilibre hydroélectrolytique *et* Fonction rénale).
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Patients atteints d'une maladie thyroïdienne.
- Patients souffrant du syndrome de Raynaud.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- § Les patients atteints de diabète, de glaucome ou qui ont de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin^[62].
- § Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs).
- § Utiliser avec prudence chez les patients prédisposés aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux, de diverticulose ou de maladie inflammatoire 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).
- § Utiliser avec prudence chez les patients exposés à un risque de toxicité rénale élevé, notamment ceux qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ou qui prennent des diurétiques, ainsi que chez les personnes âgées (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).
- § Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), d'hématurie ou de cystite (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire).

Généralités

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

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS N'EST PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS).

En présence de nervosité, d'étourdissements ou d'insomnie, il faut cesser de prendre Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit, puis consulter un médecin. Ces deux produits ne doivent pas être employés pendant plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour les symptômes du rhume ou la douleur.

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit peut causer de la somnolence, un effet que l'alcool est susceptible d'amplifier. Les personnes qui prennent ce produit doivent éviter de consommer des boissons

alcoolisées. Ce médicament ne doit pas être pris avec des sédatifs ou des tranquillisants sans consultation médicale préalable.

Carcinogénèse et mutagenèse

Sans objet.

Système cardiovasculaire

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit doit être employé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'une fonction cardiaque inadéquate, de palpitations, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne. On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par l'ibuprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut considérer la possibilité que le traitement par l'ibuprofène déclenche une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée.

L'utilisation d'ibuprofène peut déclencher de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque inadéquate, de l'hypertension et des palpitations.

L'emploi prolongé continu peut accroître le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral^[206].

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus en raison des effets vasopresseurs possibles de la pseudoéphédrine. On a constaté que la pseudoéphédrine entraîne une hausse de la tension artérielle chez les adultes normotendus et les patients hypertendus.

Le traitement par la pseudoéphédrine peut accroître le rythme cardiaque et causer une arythmie. Des extrasystoles ventriculaires multifocales et asymptomatiques ont été associées à l'emploi d'Actifed[®] (association de pseudoéphédrine et de triprolidine, un antihistaminique), administré à raison de 2 comprimés toutes les 4 heures, de façon continue, durant plusieurs jours pour traiter une congestion nasale^[64]. Les extrasystoles ventriculaires ont cessé quelques jours après l'arrêt du traitement.

Dépendance/tolérance

La pseudoéphédrine est susceptible de causer une dépendance et des symptômes de sevrage. Une femme ayant des antécédents de dépression a dit avoir éprouvé un effet stimulant après l'emploi de 50 à 300 mL/jour d'Actifed[®] (pseudoéphédrine et triprolidine; dose recommandée : 30 mL/jour)^[73]. Une femme de 37 ans a avoué qu'elle prenait entre 100 et 150 comprimés de pseudoéphédrine à 30 mg par jour^[74]. Elle avait augmenté graduellement sa dose quotidienne au cours des 5 années précédentes dans l'espoir d'atténuer une fatigue chronique, une apathie ainsi que des symptômes de dépression. Une tentative antérieure d'arrêt du médicament avait provoqué des hallucinations visuelles, une fatigue intense et des symptômes de dépression. Lorsqu'elle a tenté de diminuer sa dose quotidienne de 200 à 300 mg, les symptômes de dépression sont réapparus. Par la suite, la dose a été réduite plus lentement, de 90 mg/jour.

Quelque temps après, la patiente a reçu un diagnostic de trouble de la personnalité mixte et de dépression réactionnelle.

Oreille/nez/gorge

Voir CONTRE-INDICATIONS.

Système endocrinien et métabolisme

Les patients atteints d'une maladie thyroïdienne ou de diabète ne doivent pas prendre ce médicament. *Voir* CONTRE-INDICATIONS.

Équilibre hydroélectrolytique

On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par l'ibuprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par l'ibuprofène déclenche une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit doivent être employés avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne.

Les traitements par les AINS peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les patients âgés et les patients qui reçoivent en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les concentrations sériques d'électrolytes doivent être mesurées périodiquement lors d'un traitement de longue durée, notamment chez les patients à risque.

Appareil digestif

Voir CONTRE-INDICATIONS. Des effets toxiques gastro-intestinaux importants, tels que des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois graves et quelquefois mortels, peuvent se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles bénins touchant le tractus gastro-intestinal supérieur, notamment la dyspepsie, sont courants et surviennent généralement au début du traitement. Le médecin doit surveiller le patient traité par des AINS afin de s'assurer qu'il ne présente pas d'ulcération ni de saignement, même en l'absence d'antécédents de symptômes digestifs.

Lors d'essais cliniques menés auprès de sujets à qui ces agents ont été administrés, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà d'un an et pourrait augmenter. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de la fréquence de ces complications.

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit doivent être administrés sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

Il faut informer le patient des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et l'aviser de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspepsie tenace ou d'autres symptômes ou signes d'ulcération ou de saignements gastro-intestinaux. Étant donné qu'une ulcération ou des saignements gastro-intestinaux graves peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, le médecin doit effectuer un suivi du patient qui reçoit un traitement de longue durée en vérifiant périodiquement son hémoglobininémie et faire preuve de vigilance relativement aux signes et aux symptômes d'ulcération et de saignements. Le patient doit être informé de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou en cas de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement de prendre Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit, instaurer un traitement approprié et surveiller étroitement le patient.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a permis de déterminer des groupes de patients ne présentant pas de risque d'ulcération ou de saignements. Les principaux facteurs de risque sont des antécédents de manifestations gastro-intestinales graves et l'âge avancé. Parmi les autres facteurs de risque possibles, mentionnons l'infection à *Helicobacter pylori*, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le fait d'être une femme ou l'usage concomitant d'anticoagulants et de stéroïdes oraux. Les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires (y compris l'AAS) et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ont été associés à une augmentation du risque. Les études réalisées à ce jour ont montré que tous les AINS pouvaient causer des manifestations indésirables gastro-intestinales. Bien qu'on ne dispose toujours pas de données faisant nettement état de différences entre les divers AINS au chapitre du risque, il est possible que de telles différences soient démontrées dans le futur.

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit advenant de tels effets.

Des cas de colite ischémique ont été signalés en association avec la prise de pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes en périménopause ont reçu des quantités différentes de pseudoéphédrine (60 mg/jour ou plus) pour le traitement d'affections des voies respiratoires supérieures^[63]. Toutes les patientes avaient pris de la pseudoéphédrine dans la semaine avant l'apparition des symptômes et se sont plaintes de douleurs abdominales soudaines associées à la présence de sang frais dans les selles. Dans chaque cas, une colonoscopie a mis en évidence une colite segmentaire caractérisée par une muqueuse colique œdémateuse et congestionnée, le plus

souvent dans la région de l'angle splénique du côlon, mais s'étendant aussi vers le haut, dans le côlon transverse. Plusieurs hémorragies de la muqueuse ont été observées. Des échantillons de muqueuse prélevés par biopsie ont révélé une inflammation aiguë évocatrice d'une colite ischémique. Lorsque le traitement par la pseudoéphédrine a été interrompu, toutes les patientes se sont rétablies sans autre manifestation ni symptômes.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, il faut interrompre immédiatement le traitement par Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit pour favoriser le rétablissement. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses (p. ex., ceux qui prennent des anticoagulants, qui souffrent d'hémophilie ou qui présentent des troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent de l'ibuprofène. De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de warfarine commande une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). En dépit de la surveillance du RIN en vue de le maintenir dans un intervalle de valeurs thérapeutiques, il est possible que les saignements augmentent (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des augmentations à la limite de la normale dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) chez une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 15 %. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent s'aggraver, rester pratiquement inchangées ou disparaître. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique ou de résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique survenant pendant le traitement, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère, d'hépatite mortelle et de nécrose hépatique, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles manifestations soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les anomalies fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et

symptômes cliniques évoquant une maladie hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées, etc.).

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, la fonction hépatique doit être évaluée régulièrement. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une altération de la fonction hépatique, une surveillance 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 a été étudiée entre 1987 et 1991^[98]. De ce nombre, 311 716 avaient reçu de l'ibuprofène sur ordonnance. L'incidence des lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000, soit la plus faible parmi les huit AINS étudiés. De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une lésion hépatique aiguë. D'après ces données, l'utilisation de courte durée d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude en ce qui a trait à l'apparition d'une hépatopathie.

Système immunitaire

Les patients ayant un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux, une rhinite ou toute autre manifestation allergique ne doivent pas prendre d'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets, même s'ils avaient pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Dans de rares cas, des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints d'affections auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) y semblent prédisposés. Par conséquent, le médecin doit surveiller l'apparition de telles complications chez ces patients.

Système nerveux

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou des symptômes de dépression après avoir pris de l'ibuprofène. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils ont à accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

On a signalé la survenue d'une psychose après une surdose de pseudoéphédrine chez des personnes qui présentaient un trouble psychiatrique sous-jacent.

Chez les personnes atteintes de phénylcétonurie, des concentrations plasmatiques élevées de phénylalanine peuvent exacerber les effets de la pseudoéphédrine sur le système nerveux central.

Fonction visuelle

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise d'ibuprofène ou d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, l'utilisation de ce produit doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être effectué. Des examens ophtalmiques doivent être effectués périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période.

La chlorphéniramine exerce un effet mydriatique et anticholinergique pouvant entraîner une élévation de la pression intraoculaire et possiblement précipiter l'apparition d'un glaucome à angle fermé chez les patients prédisposés à cette affection^[72]. Il est possible que la pression intraoculaire augmente légèrement chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. Les patients atteints de glaucome doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Considérations périopératoires

Voir CONTRE-INDICATIONS. En général, la prise d'AINS est interrompue avant une chirurgie afin de diminuer le risque de saignements postopératoires^[186].

Facultés mentales

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux.

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres lésions rénales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une seconde forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections prérenales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, des cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction de la formation des prostaglandines proportionnelle à la dose et provoquer une décompensation patente de la fonction rénale. Cet effet risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Dans de tels cas, il faut considérer l'administration de doses plus faibles d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit, puis surveiller étroitement le patient.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée.

La pseudoéphédrine et son métabolite actif sont excrétés principalement par les reins^[26]. Par conséquent, il convient de régler la posologie en présence d'une altération de la fonction rénale.

Des secousses myocloniques et des comportements étranges ont été signalés chez un patient sous hémodialyse souffrant d'insuffisance rénale au stade terminal qui avait pris de la pseudoéphédrine à raison de 60 mg 4 fois par jour pendant 12 jours pour traiter une congestion nasale^[67].

Système respiratoire

Les réactions asthmatiques à l'AAS sont peu fréquentes, mais constituent un signe très important de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Les patients qui souffrent d'asthme ou qui présentent d'autres manifestations allergiques ne doivent pas prendre d'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets, même s'ils avaient pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Sensibilité/résistance

Les patients présentant une hypersensibilité à un AINS donné peuvent également être hypersensibles à tout autre AINS. Les patients chez qui l'anaphylaxie, l'urticaire ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchées par l'AAS ou d'autres AINS ne doivent pas prendre Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet.

Peau et annexes cutanées

La pseudoéphédrine peut causer des érythèmes non pigmentés fixes qui se présentent généralement sous forme d'induration érythémateuse, prurigineuse, œdémateuse et sensible. Ce type de réaction a tendance à survenir dans les 24 heures suivant l'administration de la pseudoéphédrine et à s'estomper 2 ou 3 jours après l'arrêt du traitement.

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliatrice et l'érythème polymorphe ont été associées à l'utilisation de certains AINS. La fréquence de ces réactions est faible, et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées après le lancement du produit chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également associés à leur possible survenue. Le lien causal n'est donc PAS clair. Ces réactions risquent de menacer le pronostic vital, mais peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut dire aux patients de cesser de prendre leur AINS et de communiquer avec leur médecin en cas d'éruption cutanée. Après examen, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations particulières

Femmes enceintes : Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit sont contre-indiqués durant le troisième trimestre de grossesse **en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir TOXICOLOGIE)**.

Il faut prescrire ADVIL^{MD} avec prudence aux femmes qui tentent de concevoir un enfant, durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, et pendant l'allaitement (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit sont contre-indiqués durant l'allaitement.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter divers effets indésirables causés par les AINS; la fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. Le risque de saignements dans l'estomac est plus élevé chez les personnes de 60 ans ou plus, celles qui ont déjà eu des ulcères d'estomac ou des troubles hémorragiques, celles qui prennent un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang), des corticostéroïdes, des médicaments qui contiennent un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène ou le naproxène, ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, et celles qui consomment 3 verres d'alcool ou plus par jour pendant qu'elles utilisent ce produit. La plupart des complications mortelles touchant le tractus gastro-intestinal surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcération ou de saignements de l'œsophage inférieur. On observe également une plus grande sensibilité aux effets des amines sympathomimétiques chez les patients âgés.

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets indésirables anticholinergiques de la chlorphéniramine, comme la sécheresse buccale et la rétention urinaire (chez les hommes).

Chez les patients âgés, on devrait envisager une dose de départ plus faible que la dose habituellement recommandée, la régler au besoin et assurer une surveillance étroite.

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne sont pas indiqués chez les patients de plus de 65 ans.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit contient de la chlorphéniramine, un antihistaminique qui fausse les résultats des tests cutanés d'allergie. Les antihistaminiques peuvent inhiber la réaction cutanée à l'histamine et donc être à l'origine de résultats faussement négatifs. On doit interrompre la prise des médicaments qui contiennent un antihistaminique au moins 72 heures avant le début d'un test cutané^[72].

Pour prendre connaissance des mises en garde et précautions associées à l'utilisation d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ainsi que des renseignements relatifs à la surveillance et aux épreuves de laboratoires, voir Équilibre hydroélectrolytique, Appareil digestif, Hématologie, Fonction hépatique, Fonction rénale et Populations particulières, Personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

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

Chez les patients ayant une infection des voies respiratoires supérieures qui ont reçu l'association d'ibuprofène à 200 mg et de pseudoéphédrine à 30 mg (n = 294), de l'acétaminophène à 500 mg (n = 296) ou un placebo (n = 146), la fréquence des effets indésirables (surtout des symptômes touchant l'appareil digestif et le système nerveux central) a été similaire dans les trois groupes de traitement^[203].

Dans une étude comparative avec placebo menée à double insu auprès de 58 sujets ayant une infection à rhinovirus, la pseudoéphédrine administrée seule ou avec l'ibuprofène a été bien tolérée^[89]. Les symptômes associés à une stimulation sympathique ont eu tendance à être plus fréquents chez les sujets traités par la pseudoéphédrine (à 60 mg, seule ou en association avec de l'ibuprofène à 200 mg) que chez ceux qui ont reçu un placebo. Les trois groupes de traitement ont affiché des mesures similaires pour ce qui est du pouls moyen et de la tension artérielle moyenne.

Effets indésirables survenus durant les études sur Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit

Pfizer Soins de santé a parrainé une étude de 7 jours sur l'efficacité et l'innocuité d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit menée auprès de 1 070 sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière^[49], ainsi que deux études sur la biodisponibilité d'une dose unique menées chez 41 sujets en santé^[43,44]. Les effets indésirables ont été peu fréquents durant les deux études sur la biodisponibilité, aucun effet particulier n'étant survenu chez plus de deux sujets après l'un ou l'autre des traitements. Aucun effet indésirable grave n'a été noté et aucun sujet ne s'est retiré des études en raison d'un effet indésirable.

Le protocole de l'étude de 7 jours est décrit dans la *Partie II, Essais cliniques*. Les sujets ont reçu l'un des traitements suivants 3 fois par jour pendant 7 jours : (1) placebo, (2) 2 caplets contenant chacun 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine et 2 mg de chlorphéniramine (2 x I/P/C), (3) 1 caplet contenant 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine et 2 mg de

chlorphéniramine (1 x I/P/C) ou (4) 1 comprimé contenant 30 mg de pseudoéphédrine et 2 mg de chlorphéniramine (1 x P/C).

Parmi les 299 sujets qui ont pris part à l'étude de 7 jours, 27,9 % ont signalé au moins un effet indésirable : 20,0 % dans le groupe placebo, 42,4 % dans le groupe 2 x I/P/C, 24,0 % dans le groupe 1 x I/P/C et 25,3 % dans le groupe 1 x P/C. Le pourcentage de sujets ayant signalé des effets indésirables a été significativement plus élevé dans le groupe 2 x I/P/C que dans les autres, tandis que les pourcentages d'effets indésirables dans les trois autres groupes ont été similaires (tableau 1).

Le pourcentage de sujets ayant éprouvé des effets indésirables touchant le système nerveux a été considérablement plus élevé dans les trois groupes de traitement actif que dans le groupe placebo. Comparativement aux deux autres groupes de traitement actif, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables touchant le système nerveux a été significativement plus élevé dans le groupe 2 x I/P/C. La fréquence plus élevée de sujets qui ont présenté des effets indésirables touchant l'organisme entier (tableau 1) a aussi contribué au pourcentage global plus élevé d'effets indésirables signalés dans le groupe 2 x I/P/C. En revanche, les effets indésirables touchant la peau et les annexes cutanées ont été moins fréquents dans les trois groupes de traitement actif que dans le groupe placebo.

Quant aux effets indésirables de nature digestive, leur fréquence a été moins élevée dans le groupe 1 x I/P/C et similaire dans les trois autres groupes (tableau 1). Les résultats indiquent que l'ajout d'ibuprofène à l'association pseudoéphédrine/chlorphéniramine n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des effets indésirables touchant l'appareil digestif.

Tableau 1. Effets indésirables survenus durant l'étude de 7 jours chez des sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière : comparaison en fonction de l'appareil ou du système touché (étude AD-99-02)

Appareil ou système	Nombre (%) de sujets ayant présenté des effets indésirables				valeur p^+
	Placebo (n = 265)	2 x I/P/C (n = 269)	1 x I/P/C (n = 263)	1 x P/C (n = 273)	
Tous les effets confondus	53 (20,0)	114 (42,4)	63 (24,0)	69 (25,3)	< 0,001*
Organisme entier	15 (5,7)	24 (8,9)	11 (4,2)	10 (3,7)	0,045*
Système cardiovasculaire	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,4)	5 (1,8)	0,280
Appareil digestif	17 (6,4)	27 (10,0)	12 (4,6)	23 (8,4)	0,081
Métabolisme et nutrition	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,246
Appareil locomoteur	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,493
Système nerveux	11 (4,2)	76 (28,3)	42 (16,0)	37 (13,6)	< 0,001*
Appareil respiratoire	9 (3,4)	13 (4,8)	6 (2,3)	8 (2,9)	0,440
Peau et annexes	10 (3,8)	5 (1,9)	2 (0,8)	0 (0,0)	0,002*
Organes sensoriels	1 (0,4)	4 (1,5)	4 (1,5)	2 (0,7)	0,478
Appareil génito-urinaire	2 (0,8)	4 (1,5)	0 (0,0)	3 (1,1)	0,263

+ Méthode exacte de Fisher

* Statistiquement significatif : $p \leq 0,05$

Quatre des neuf effets indésirables les plus fréquents ont été associés au système nerveux (tableau 2). La somnolence a été l'effet le plus courant. La somnolence et la sécheresse buccale ont été significativement plus fréquentes dans les trois groupes de traitement actif que dans le groupe placebo. La fréquence de la somnolence a été significativement plus élevée dans le groupe 2 x I/P/C que dans les deux autres groupes de traitement actif, qui ont affiché une fréquence similaire pour cet effet. Ce résultat indique que la fréquence de la somnolence a varié en raison de la dose de chlorphéniramine deux fois plus élevée dans le groupe 2 x I/P/C que dans le groupe 1 x I/P/C et non pas de l'ajout d'ibuprofène à l'association pseudoéphédrine/chlorphéniramine.

Le deuxième effet indésirable le plus fréquent a été la sécheresse buccale (tableau 2). La fréquence de la sécheresse buccale a été significativement plus élevée dans les trois groupes de traitement actif que dans le groupe placebo. Dans le groupe 2 x I/P/C, la fréquence des étourdissements (5,9 %) a été considérablement plus élevée que dans les trois autres groupes (2,3 %, 1,9 % et 1,5 %) et la fréquence de l'insomnie (3,3 %), significativement plus élevée que dans le groupe placebo (0,4 %). L'asthénie est survenue plus souvent dans le groupe 2 x I/P/C (4,1 %) que dans les groupes placebo et 1 x P/C (0 %). Les autres différences dans la fréquence des effets indésirables mises en évidence dans le tableau 2 n'ont pas été significatives sur le plan statistique.

Tableau 2. Effets indésirables les plus fréquents survenus dans l'étude de 7 jours menée chez des sujets souffrant de rhinite allergique saisonnière (étude AD-99-02)

Effets indésirables Appareil ou système/terminologie	Nombre (%) de sujets ayant présenté un effet indésirable				valeur p^+
	Placebo (n = 265)	2 x I/P/C (n = 269)	1 x I/P/C (n = 263)	1 x P/C (n = 273)	
COSTART					
Système nerveux					
Somnolence	5 (1,9)	44 (16,4)	24 (9,1)	23 (8,4)	< 0,001*
Sécheresse buccale	2 (0,8)	15 (5,6)	9 (3,4)	10 (3,7)	0,011*
Étourdissements	6 (2,3)	16 (5,9)	5 (1,9)	4 (1,5)	0,015*
Insomnie	1 (0,4)	9 (3,3)	4 (1,5)	4 (1,5)	0,062
Organisme entier					
Céphalée	3 (1,1)	8 (3,0)	2 (0,8)	2 (0,7)	0,138
Asthénie	0 (0,0)	11 (4,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	< 0,001*
Appareil digestif					
Dyspepsie	9 (3,4)	14 (5,2)	5 (1,9)	6 (2,2)	0,138
Nausées	5 (1,9)	6 (2,2)	2 (0,8)	8 (2,9)	0,320
Appareil respiratoire					
Pharyngite	6 (2,3)	9 (3,3)	2 (0,8)	3 (1,1)	0,123

+ Méthode exacte de Fisher

* Statistiquement significatif : $p < 0,05$

Remarque : Plus fréquent = rapportés par au moins 2 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement; I/P/C = 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de pseudoéphédrine, 2 mg de chlorphéniramine; P/C = 30 mg de pseudoéphédrine, 2 mg de chlorphéniramine

Études sur l'innocuité de l'ibuprofène

Les résultats d'une étude comparative avec placebo menée à double insu chez des sujets en santé (n = 1 246) représentatifs d'une population d'utilisateurs d'analgésiques en vente libre indiquent qu'une posologie de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant 10 jours consécutifs est bien tolérée^[90]. La fréquence des manifestations indésirables gastro-intestinales était semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (placebo : 16 %; ibuprofène : 19 %). Les manifestations indésirables gastro-intestinales les plus souvent signalées (fréquence \geq 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion de sujets ayant cessé le traitement en raison de manifestations indésirables gastro-intestinales. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs à un test de détection du sang occulte dans les selles; la fréquence était comparable entre les deux traitements.

Selon deux analyses à essais multiples^[91,92], une méta-analyse^[93] et une revue de la littérature^[94], l'ibuprofène était associé à une faible fréquence de réactions gastro-intestinales, qui était comparable à celle de l'acétaminophène et d'un placebo. Des études épidémiologiques ont démontré que le risque relatif de complications gastro-intestinales graves était toujours moins élevé avec l'ibuprofène qu'avec les autres AINS et l'acide acétylsalicylique^[95,96,97]. Aucun symptôme ni syndrome qui n'avait pas été prévu d'après la pharmacologie du médicament ou qui n'aurait pas pu être anticipé d'après l'utilisation courante de l'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique chez l'adulte n'a été observé dans ces études.

Garcia-Rodriguez a étudié 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 avaient reçu de l'ibuprofène sur ordonnance^[98]. L'étude a révélé que l'incidence des lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000, soit la plus faible parmi les huit AINS étudiés. De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une lésion hépatique aiguë.

Effets indésirables associés à des doses d'ibuprofène \geq 1 200 mg/jour

Appareil digestif

Lors d'essais cliniques portant sur des AINS, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà d'un an. L'augmentation de la dose entraîne une augmentation de la fréquence de ces complications.

Fréquence de 3 à 9 % : nausées, douleurs épigastriques, brûlures d'estomac. Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissements, indigestion, constipation,

crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence). Fréquence de moins de 1 % : ulcère gastrique ou duodénal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, dysfonctionnement hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Allergies

Fréquence de moins de 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 % : céphalée, nervosité. Fréquence de moins de 1 % : dépression, insomnie. Relation de cause à effet inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Une méningite aseptique et une méningo-encéphalite, dont un cas accompagné d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été rapportées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène de façon intermittente et qui n'avaient pas de maladie du tissu conjonctif.

Peau

Fréquence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapulaire). Fréquence de 1 à 3 % : prurit. Fréquence de moins de 1 % : éruption vésicobulleuse, urticaire, érythème polymorphe. Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Système cardiovasculaire

Fréquence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque aux limites de la normale, hypertension, palpitations. Relation de cause à effet inconnue : arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Sens

Fréquence de 1 à 3 % : acouphène. Fréquence de moins de 1 % : amblyopie (vision floue et/ou baisse de l'acuité visuelle, scotome et/ou modifications de la perception des couleurs). Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologie

Fréquence de moins de 1 % : leucopénie, baisses de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombopénie, granulopénie, épisode de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Foie

Jusqu'à 15 % des patients traités par l'ibuprofène peuvent présenter une élévation des enzymes hépatiques.

Reins

Des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique, ont été observés. Une 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 2 semaines et une ménométrorragie sont survenus chez 9 patientes prenant 400 mg d'ibuprofène 3 fois par jour, pendant 3 jours avant les menstruations.

Métabolisme

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

Études sur l'innocuité de la chlorphéniramine

Aux doses thérapeutiques, la sédation est l'effet indésirable le plus fréquent des antagonistes du récepteur H₁ de première génération comme la chlorphéniramine. D'autres effets indésirables sur le SNC incluent les étourdissements, les acouphènes, la lassitude, le manque de coordination, la fatigue, la vision brouillée, la diplopie, l'euphorie, la nervosité, l'insomnie et les tremblements. La prise concomitante d'alcool ou d'autres agents déprimeurs du SNC produit un effet additif qui compromet la motricité^[31].

Dans une étude à double insu avec répartition aléatoire, on a demandé aux patients souffrant de rhinite allergique de noter les symptômes qu'ils éprouvaient : somnolence, étourdissements, énervement, nausées et céphalées^[60]. Des 29 patients traités par la chlorphéniramine (4 mg 4 fois par jour), 86 % ont rapporté de la somnolence, comparativement à 61 % des 33 patients sous placebo. Des étourdissements ont été signalés par 38 % des sujets du groupe chlorphéniramine et par 15 % de ceux du groupe placebo. Une sensation d'énervement a été signalée par 45 % des sujets du groupe chlorphéniramine et par 24 % de ceux du groupe placebo. La fréquence des nausées et des céphalées n'a pas varié durant le traitement comparativement à ce qui avait été observé durant la phase préliminaire. Deux patients du groupe chlorphéniramine ont fait état d'une altération du goût, alors qu'aucun n'a signalé cet effet dans le groupe placebo.

Des 42 patients souffrant de rhinite allergique saisonnière, 17 (40 %) ont signalé de la somnolence pendant les deux semaines de traitement par la chlorphéniramine administrée à raison de 4 mg 3 ou 4 fois par jour dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire^[59]. La somnolence a été significativement moins fréquente chez les patients traités par la cétirizine (12 %) ou la terfénadine (7 %). Les autres effets indésirables fréquents dans les trois groupes de traitement ont été les céphalées, l'asthénie et la sécheresse buccale.

Les études ayant porté sur l'effet sédatif de la chlorphéniramine chez des sujets en santé sont résumées sous les rubriques *Traitement du surdosage* et *Exemples de surdose de chlorphéniramine*.

Les antihistaminiques causent souvent des effets indésirables touchant le tube digestif, y compris une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des malaises épigastriques, de la constipation ou de la diarrhée. On peut réduire la fréquence de tels effets en prenant le médicament avec un repas^[31].

La chlorphéniramine peut également produire des effets anticholinergiques, dont la sécheresse de la bouche et des voies respiratoires, la rétention urinaire, la pollakiurie et la dysurie^[31].

Dans trois études avec permutation des groupes, les patients asthmatiques ont bien toléré la chlorphéniramine, qui n'a eu aucun effet sur leur fonction pulmonaire^[120]. Les évaluations réalisées comprenaient une étude sur l'administration d'une dose unique à 10 patients légèrement asthmatiques souffrant de rhinite allergique et n'étant pas corticodépendants et deux études (une menée chez 18 patients légèrement asthmatiques non corticodépendants et l'autre, chez 10 patients asthmatiques corticodépendants) au cours desquelles la chlorphéniramine a été administrée 2 fois par jour pendant une semaine.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Manifestations indésirables signalées spontanément en lien avec les produits associant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine

Depuis le début de la mise en marché des produits combinant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine, plus de 3 milliards de doses ont été distribuées aux États-Unis seulement. Entre 1989 et 2000, Whitehall-Robins a reçu 411 rapports portant sur 699 manifestations indésirables survenues à l'échelle mondiale en lien avec tous les produits commercialisés associant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine. Parmi ces rapports, 53 faisaient état d'une issue grave, généralement une hospitalisation. Un cas de mortalité a été signalé; d'après l'auteur du rapport, le décès était attribuable à une septicémie à staphylocoque et non à la prise d'ibuprofène/pseudoéphédrine. Le tableau 3 énumère les manifestations signalées spontanément au moins trois fois, selon les différentes parties de l'organisme et la terminologie recommandée (par le dictionnaire COSTART dans la majorité des cas; aussi par le MedDRA).

Tableau 3. Manifestations indésirables signalées spontanément au moins trois fois en lien avec des produits associant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine commercialisés par Whitehall-Robins (août 1989 – 31 décembre 2000)

Appareil ou système	Terme privilégié	Nombre de manifestations
Organisme entier	Réaction allergique	13
	Anaphylaxie	3
	Asthénie	11
	Fièvre	6
	Céphalée	9
	Malaise	4
	Absence d'effet du médicament	132
	Gèdème du visage	14
	Surdosage	3

Tableau 3. Manifestations indésirables signalées spontanément au moins trois fois en lien avec des produits associant l'ibuprofène et la pseudoéphédrine commercialisés par Whitehall-Robins (août 1989 – 31 décembre 2000)

Appareil ou système	Terme privilégié	Nombre de manifestations
	Douleur	7
	Douleurs abdominales	10
	Réaction aggravée	6
	Réaction non évaluée	9
Système cardiovasculaire	Fibrillation auriculaire	3
	Hémorragie cérébrale	3
	Hypertension	12
	Hypotension	3
	Ischémie cérébrale	3
	Palpitations	6
	Tachycardie	5
	Vasodilatation	12
Appareil digestif	Diarrhée	4
	Dyspepsie	11
	Mélena	4
	Nausées	17
	Vomissements	9
Systèmes sanguin et lymphatique	Purpura thrombopénique	3
	Thrombopénie	4
Métabolisme et nutrition	Cedème périphérique	3
Appareil locomoteur	Contractions 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 annexes	Cedème angioneurotique	9
	Prurit	22
	Éruption cutanée	30
	Éruption maculopapuleuse	12
	Transpiration	5
	Urticaire	15
Organes sensoriels	Diplopie	4
	Parosmie	3
	Acouphène	3
	Troubles de la vision	3
Appareil génito-urinaire	Rétention urinaire	6

Données sur l'innocuité de la pseudoéphédrine issues des rapports de cas

Hyperthermie

Un homme de 21 ans qui prenait de la pseudoéphédrine pour perdre du poids est mort subitement après avoir reçu un vaccin inactivé par la chaleur et le phénol contre la typhoïde et un vaccin contre l'encéphalite japonaise^[99]. Il s'est effondré pendant une séance de course à pied de 5 km, 75 minutes après la vaccination; on l'a retrouvé sans pouls et apnéique. Il était en arrêt cardiaque (asystole) et avait une température rectale de 42,2 °C. La stimulation cardiaque externe, le refroidissement du patient et les efforts de réanimation n'ont donné aucun résultat. Aucun signe d'urticaire, d'œdème angioneurotique, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou de pétéchies n'a été constaté. Les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine pourraient avoir diminué la capacité de l'organisme à se refroidir et augmenté la vulnérabilité du patient aux effets indésirables liés à la chaleur. Les effets pyrogènes des vaccins, l'activité physique, un surpoids ainsi qu'un système thermorégulateur déficient sont tous des facteurs qui ont pu contribuer à la mort de cet homme.

Manifestations cardiovasculaires indésirables

On a rapporté le cas d'un homme de 17 ans chez qui une hypertension et une perte de conscience sont survenues dans les 30 minutes suivant la prise d'un comprimé de pseudoéphédrine à 60 mg^[100]. Au moment de son admission, l'homme affichait une tension artérielle de 170/110 mmHg et un pouls de 124 battements par minute; il ne répondait pas aux stimuli douloureux. Environ une heure après la prise de la pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. Sa tension artérielle était de 124/80 mmHg et son pouls, de 96 battements par minute. La pseudoéphédrine pourrait avoir induit une ischémie cérébrale relative consécutive à une vasoconstriction de la carotide.

Une hypotension orthostatique a été rapportée chez un pilote d'avion de 28 ans après la prise de 60 mg de pseudoéphédrine 3 fois par jour pendant 2 jours. Un examen physique a révélé une tension artérielle en décubitus de 115/74 mmHg, laquelle est passée à 96/60 lorsque l'homme s'est levé et a été associée à des étourdissements ayant duré entre 10 et 15 secondes. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement et sont réapparus dès sa reprise^[101].

On a associé la pseudoéphédrine à la survenue d'un spasme coronarien et d'un infarctus du myocarde chez un homme de 28 ans^[102]. Après avoir pris 30 mg de pseudoéphédrine pour traiter une rhinite, le patient a ressenti une oppression thoracique. Le soir suivant, il a pris une autre dose de 60 mg et a éprouvé une douleur thoracique constrictive. L'électrocardiographie a révélé la présence d'un sus-décalage du segment ST caractéristique d'un infarctus du myocarde. Une élévation des enzymes cardiaques a également été notée. La douleur et les variations électrocardiographiques se sont résolues après l'administration sublinguale de nitroglycérine.

Réactions cutanées indésirables

Brownstein a rapporté deux cas d'éruptions fixes d'origine médicamenteuse après l'emploi d'Actifed[®], qui contient de la pseudoéphédrine et de la triprolidine, un antihistaminique^[103]. Les éruptions se sont atténuées quelques jours après l'arrêt de la médication, mais sont réapparues

lorsque les patients ont repris Actifed[®]. Un des deux patients a été soumis à trois tests de provocation avec une dose de 50 mg de pseudoéphédrine; chaque fois, les éruptions sont réapparues aux mêmes endroits. Un cas d'éruption fixe d'origine médicamenteuse a été signalé chez une femme de 48 ans à deux occasions après la prise de pseudoéphédrine^[104]. Des plaques érythémateuses indurées se sont formées sur la paupière supérieure droite, les coudes, le pli des coudes, les aisselles et les membres inférieurs. Les lésions étaient légèrement prurigineuses. À deux reprises, l'interruption du traitement par la pseudoéphédrine et le corticostéroïde s'est soldée par la disparition de l'éruption. Deux cas semblables d'éruptions fixes associées à la pseudoéphédrine ont été signalés^[105].

Pendant 19 ans, un homme a connu de multiples épisodes de prurit intense des doigts se manifestant environ 12 heures après la prise de produits contenant de la pseudoéphédrine^[106]. Ces réactions étaient suivies de l'apparition d'une rougeur, d'une enflure et d'une chaleur marquées, ainsi que de papules blanches sur les doigts. L'enflure s'atténuait après 7 jours, puis il y avait desquamation pendant environ 2 semaines.

Après la prise d'un médicament contenant de la triprolidine et 60 mg de pseudoéphédrine, un garçon de 10 ans a présenté une plaque œdémateuse et érythémateuse^[107]. La lésion a disparu dans les 2 semaines qui ont suivi et est réapparue au même endroit après un test de provocation avec 30 mg de pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine a été associée à une pseudo-scarlatine chez une femme de 32 ans^[108]. La réaction s'est produite de nouveau lors d'une réexposition à la pseudoéphédrine.

Autres types de réactions indésirables

Une agitation grave avec cris et confusion a été signalée chez un bébé de 10 mois atteint de phénylcétonurie après l'administration de 15 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures pour le traitement d'une otite moyenne aiguë. Les symptômes ont été constatés dans l'heure qui a suivi la première dose et après les deux doses subséquentes. Aucun autre épisode ne s'est produit après l'arrêt du traitement par la pseudoéphédrine. La concentration plasmatique de phénylalanine, qui avait varié précédemment entre 2 et 7 mg/dL, est passée à 12 mg/dL durant l'affection^[109].

Une femme de 18 ans a présenté de façon récurrente des symptômes du syndrome de choc toxique après la prise de produits contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine de même qu'après un test de provocation avec 60 mg de pseudoéphédrine^[110]. Elle est demeurée asymptomatique durant une année où elle a évité de prendre des médicaments contenant de la pseudoéphédrine. La prise par inadvertance d'un sirop contre la toux qui contenait de la pseudoéphédrine a de nouveau provoqué des symptômes caractéristiques d'un choc toxique.

Données sur l'innocuité de la chlorphéniramine issues des rapports de cas

Effets indésirables neurologiques autres que la sédation

Un homme de 36 ans est devenu extrêmement léthargique, a présenté une céphalée pulsatile, des extrasystoles ventriculaires et a perdu la sensation du toucher après avoir pris de la

chlorphéniramine (2 fois par jour pendant 10 jours), de la phényléphrine et de la tétracycline pour traiter une sinusite^[111]. Les symptômes ont disparu peu de temps après l'arrêt du traitement.

On a rapporté le cas d'un homme de 57 ans chez qui une dyskinésie du côté gauche du visage est apparue progressivement 8 ans auparavant^[112]. Il prenait des antihistaminiques chaque jour depuis 20 ans pour atténuer les symptômes d'une rhinite allergique. La dyskinésie s'est d'abord manifestée sous forme de blépharospasme du côté gauche, puis s'est propagée à tout le côté gauche du visage, y compris la bouche. L'administration de phénytoïne, de phénobarbital et de chlordiázépoxyde n'a pas aidé. Le patient a cessé de prendre les antihistaminiques et a connu une amélioration considérable dans les 6 semaines qui ont suivi.

Effets indésirables hématologiques

Les complications hématologiques découlant de l'emploi de chlorphéniramine, telles que l'agranulocytose, la thrombopénie et l'anémie hémolytique, sont très rares.

Deux cas d'agranulocytose survenue durant l'emploi de chlorphéniramine ont été rapportés. Une femme de 76 ans a présenté une agranulocytose après l'administration parentérale et orale de chlorphéniramine consécutive à une piqûre de guêpe^[113]. La numération leucocytaire de la patiente est revenue à la normale après l'arrêt du traitement par l'antihistaminique et l'amorce d'un traitement de soutien. Une femme de 48 ans ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension, de diabète et d'insuffisance rénale chronique est morte des suites d'une agranulocytose une semaine après avoir pris un médicament contre le rhume en vente libre qui contenait de la chlorphéniramine, de l'acétaminophène, de la pseudoéphédrine, du dextrométhorphan, du phénylpropanolamine et de l'acide acétylsalicylique^[114]. Le rôle de la chlorphéniramine dans ce cas n'est pas clair étant donné l'exposition de la patiente à d'autres médicaments en vente libre.

On a signalé deux cas de thrombopénie survenue durant l'emploi de chlorphéniramine. Une femme de 32 ans a présenté une thrombopénie après avoir pris de la chlorphéniramine pendant un mois^[115]. Elle a répondu favorablement à un traitement par la prednisone durant son hospitalisation. Un an plus tard, elle a de nouveau développé une thrombopénie après avoir pris 3 comprimés de chlorphéniramine par jour pendant 3 jours. La numération plaquettaire est revenue aux valeurs normales après l'arrêt du traitement. Un homme de 53 ans a présenté une thrombopénie grave après avoir pris un traitement d'association comprenant de la chlorphéniramine, de l'acide acétylsalicylique et du chlorhydrate de phényléphrine pendant 3 ou 4 jours pour traiter une infection des voies respiratoires supérieures^[116]. La numération plaquettaire est revenue aux valeurs normales après l'amorce d'un traitement par la prednisone.

Un homme de 51 ans a présenté une anémie aplasique après l'emploi prolongé de chlorphéniramine (6 mg par jour, 3 ou 4 jours par semaine pendant plusieurs mois) pour traiter une rhinite allergique^[117]. Le patient s'est rétabli après l'amorce d'une corticothérapie. Un lien de causalité certain n'a pu être établi, et le patient n'a pas été exposé de nouveau à la chlorphéniramine.

Une anémie hémolytique est apparue progressivement chez une femme de 47 ans après un traitement de 3 jours par la chlorphéniramine à raison de 4 mg par jour^[118]. La patiente a été hospitalisée pendant 3 semaines. On a décelé la présence de complexes immuns dans le sérum; la patiente a réagi favorablement à un traitement par la prednisone et à une transfusion.

Hypersensibilité aux antihistaminiques

Les réactions d'hypersensibilité aux antihistaminiques H₁ sont rares. Une femme de 57 ans a présenté une urticaire généralisée 4 heures après avoir pris 4 mg de chlorphéniramine pour traiter une démangeaison et une éruption cutanée au cuir chevelu apparemment causées par un produit de coloration capillaire. L'urticaire a été traitée avec succès au moyen de la méthylprednisolone. À d'autres occasions, elle a subi des réactions cutanées après avoir pris d'autres antihistaminiques (cétirizine, triprolidine, loratadine, fexofénadine et méquitazine)^[119].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

- Avec l'acétaminophène, peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.
- Avec l'AAS ou d'autres AINS, y compris l'ibuprofène, peut causer des effets indésirables additifs (*voir* CONTRE-INDICATIONS).
- Avec des anticoagulants, peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex., saignements et ulcérations).
- Avec des antihypertenseurs, les bienfaits et les risques doivent être évalués individuellement.
- Avec des déprimeurs du système nerveux central (SNC), peut accroître les effets déprimeurs sur le SNC.
- Avec la digoxine, peut augmenter la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité de la digoxine.
- Avec des diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec des hypoglycémiantes (agents oraux et insuline), peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut accroître le taux plasmatique de lithium, réduire la clairance rénale du lithium et augmenter le risque de toxicité du lithium.
- Avec le méthotrexate, peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate.
- Avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, peut provoquer une crise hypertensive et d'autres effets indésirables graves (*voir* CONTRE-INDICATIONS).
- Avec la phénytoïne, peut retarder le métabolisme hépatique de la phénytoïne et en accroître la toxicité.

Aperçu

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne sont pas recommandés pour une utilisation concomitante avec un autre AINS, y compris l'AAS et une autre préparation d'ibuprofène. Les médicaments qui interagissent ou pourraient interagir avec Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux, l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC, la phénytoïne et d'autres médicaments qui se fixent aux protéines.

Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans la présente section repose sur des exposés de cas, des études sur les interactions médicamenteuses ou un risque d'interaction grave ou intense (p. ex., médicaments identifiés comme étant contre-indiqués).

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit n'est pas conseillée en raison du risque accru d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation concomitante d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas conseillée en raison du risque d'effets indésirables additifs. Des études sur des animaux ont montré que l'AAS pris avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraînait une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse de la concentration sanguine du médicament autre que l'AAS. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires normaux n'ont pas montré d'effet de l'AAS sur la concentration sanguine d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été menée (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Aucune baisse d'importance clinique de l'effet cardioprotecteur n'a été observée chez des patients prenant de l'AAS à faible dose (81 mg) ayant reçu 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour^[207]. Il convient de rappeler toutefois que l'utilisation concomitante d'AAS est associée à des effets indésirables additifs.

Acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (81-325 mg par jour). L'utilisation quotidienne à long terme de l'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS administré à des fins de cardioprotection et de prévention des accidents vasculaires cérébraux. Pour réduire cette interaction au minimum, les utilisateurs réguliers d'ibuprofène et de faibles doses d'AAS à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins 1 heure après ou 11 heures avant l'AAS. L'utilisation d'AAS à libération retardée (p. ex., entérosoluble) n'est pas recommandée pour les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène. Les professionnels de la santé doivent aviser les consommateurs et les patients de l'utilisation concomitante appropriée de l'ibuprofène et de l'AAS.

Alcool et autres médicaments dépresseurs du SNC

En raison de la possibilité d'effets additifs dépresseurs sur le SNC, les patients doivent éviter les boissons alcoolisées lors de la prise d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit. La prudence est de mise lorsqu'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit est pris avec des médicaments sédatifs ou tranquillisants.

Antiacides^[86]

Une étude portant sur la biodisponibilité a révélé que l'administration d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium ne nuisait pas à l'absorption de l'ibuprofène.

Anticoagulants^[83,84]

Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmentait le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales, telles que les ulcérations et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Aucune des nombreuses études comparatives de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de prothrombine ni différents autres facteurs de coagulation lorsqu'il était administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent en ce qui a trait à l'administration d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit à des patients prenant des anticoagulants.

Antihypertenseurs

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un diurétique avec un AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Dans une telle situation, on doit surveiller plus étroitement la tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes), car il peut arriver que la tension artérielle s'accroisse de façon marquée.

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux méta-analyses^[179,180] ont fait état de cette relation pour la classe des AINS et pour certains AINS en particulier, mais ni l'une ni l'autre des méta-analyses n'a permis de conclure à un effet significatif de l'ibuprofène sur la tension artérielle. De même, une étude de Davies et de ses collaborateurs^[181] a démontré que la prise de 1 600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Dans le cadre d'une étude menée par Houston et ses collaborateurs^[182], un traitement de 3 semaines par l'ibuprofène n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction concerne aussi d'autres catégories de bloqueurs des canaux calciques.

En cas de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale^[183]. En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Une diminution significative de la fonction rénale a été observée chez 4 patients parmi les 17 qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois^[184]. Par contre, dans le cadre d'une étude de Minuz^[185], l'administration de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant 2 jours n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive de l'énalapril ni sur la rénine ou l'aldostérone plasmatiques.

La relation entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Avant de prescrire ces médicaments, il faut donc évaluer et soupeser les avantages et les risques d'une administration concomitante. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement de longue durée, une vérification périodique de la tension artérielle est de mise. Il n'est pas nécessaire de surveiller la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement analgésique de courte durée.

Médicaments contre le rhume, la toux ou les allergies

L'utilisation concomitante de décongestionnants, de médicaments contre le rhume, la toux ou les allergies, ou de médicaments renfermant de la pseudoéphédrine ou de l'ibuprofène doit être évitée en raison de l'augmentation possible du risque d'effets indésirables graves et de surdosage.

Digoxine^[82]

On a démontré que l'ibuprofène augmentait la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et un réglage de la dose de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et après un traitement concomitant avec de l'ibuprofène.

Diurétiques

Des études cliniques ainsi que des observations aléatoires ont révélé que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazidiques chez certains patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement concomitant par l'ibuprofène, il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe d'insuffisance rénale et pour évaluer l'efficacité du diurétique.

Antagonistes des récepteurs H₂

Lors d'études menées auprès de volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a pas eu d'effet important sur la concentration sérique d'ibuprofène^[187,188].

Il n'y a pas d'interaction connue lorsque le maléate de chlorphéniramine et les antagonistes des récepteurs H₂ sont utilisés en concomitance^[189].

Agents hypoglycémiants

L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiants de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale.

Lithium^[80]

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 11 volontaires en bonne santé, l'ibuprofène a entraîné l'augmentation de la concentration plasmatique de lithium et la réduction de la clairance rénale de celui-ci. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 %, et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la 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 association, les sujets doivent être étroitement suivis pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate^[81]

Il a été rapporté que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des coupes rénales de lapins. Cela peut indiquer que l'ibuprofène est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence aux patients qui reçoivent du méthotrexate.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ne doivent pas être utilisés en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ni dans les 14 jours suivant l'arrêt de la prise d'un IMAO. Les IMAO sont employés pour traiter la dépression, les troubles psychiatriques ou émotionnels ou la maladie de Parkinson. On a signalé des cas de crise hypertensive et d'autres manifestations indésirables graves chez des patients qui ont pris de la pseudoéphédrine ou d'autres médicaments sympathomimétiques, comme l'éphédrine, en association avec un IMAO ou peu de temps après avoir cessé un tel traitement^[75,76,77] (voir CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)^[208, 209]

Des études ont révélé que le risque d'ulcérations et de saignements gastro-intestinaux est plus élevé lorsque l'ibuprofène et les autres AINS sont administrés en concomitance avec des ISRS que lorsque les médicaments de l'une ou l'autre de ces classes thérapeutiques sont administrés seuls (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Phénytoïne

L'usage concomitant de chlorphéniramine peut retarder le métabolisme hépatique de la phénytoïne, qui peut alors causer des effets toxiques. Deux cas d'intoxication par la phénytoïne chez des patients qui ont reçu un traitement concomitant par la chlorphéniramine ont été signalés.

Une femme de 28 ans qui prenait 250 mg de phénytoïne par jour pour le traitement de l'épilepsie a commencé à utiliser de la chlorphéniramine (12 à 16 mg par jour) pour soulager les symptômes

du rhume des foins. Deux jours plus tard, des mouvements involontaires de la partie inférieure de la mâchoire et du visage sont apparus. Elle ne présentait pas d'ataxie ou de nystagmus. Deux semaines après avoir commencé le traitement concomitant par la chlorphéniramine, la patiente affichait une concentration sérique de phénytoïne de 30 microgrammes/mL, ce qui dépasse la limite supérieure de la marge thérapeutique (25 microgrammes/mL). Lorsque la patiente a été évaluée un mois après avoir cessé de prendre la chlorphéniramine, les mouvements involontaires avaient disparu et la concentration sérique de phénytoïne était de 16 microgrammes/mL^[78].

Une jeune femme ayant des antécédents d'épilepsie qui avait déjà suivi un traitement par la phénytoïne a commencé à prendre 4 mg de chlorphéniramine 3 fois par jour pour traiter une éruption cutanée. Une semaine après le début du traitement, elle a recommencé à prendre de la phénytoïne (100 mg 3 fois par jour). Au cours de la semaine qui a suivi, les manifestations suivantes sont apparues rapidement : somnolence, ataxie, diplopie, acouphènes et céphalées occipitales accompagnées de vomissements. Lors de son admission à l'hôpital, la patiente était somnolente, incapable de se tenir debout et présentait un nystagmus horizontal bilatéral prononcé ainsi qu'une ataxie cérébelleuse. La concentration plasmatique de phénytoïne se situait initialement dans la marge toxique, mais est revenue à un niveau thérapeutique après l'arrêt de la chlorphéniramine. Les signes et symptômes neurologiques observés chez la patiente ont également disparu^[79].

Autres médicaments

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit en même temps que d'autres médicaments qui ont aussi une grande affinité avec des sites de liaison des protéines. Cependant, même si l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments qui se lient aussi aux protéines sont rares. La prudence est de mise lorsqu'on emploie Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour ou Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit en association avec le probénécide, la thyroxine, la cyclosporine, des antibiotiques (p. ex., la lévofloxacine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si ce produit a un effet sur les résultats des épreuves de laboratoires.

Effets du médicament sur le style de vie

Il faut s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la prise d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour ou d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit étant donné l'augmentation possible du risque d'hémorragie grave de l'estomac. Il faut aussi éviter de fumer pendant la prise d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit ou d'autres AINS.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas prendre les produits Advil^{MD} Rhume et Sinus plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour les symptômes du rhume ou la douleur.

Les patients de plus de 65 ans et les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas prendre Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour ni Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes de moins de 65 ans et enfants de plus de 12 ans

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour : Prendre 1 ou 2 caplets beiges toutes les 4 à 6 heures tant que les symptômes persistent.

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit : Prendre 1 ou 2 caplets orange au coucher.

Ne pas prendre, au total, plus de 6 caplets d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit par 24 heures, sauf sur l'avis d'un médecin.

Dose oubliée

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Administration

Voir Posologie recommandée et réglage posologique.

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour contient de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit contient de l'ibuprofène, du chlorhydrate de pseudoéphédrine et du maléate de chlorphéniramine. La toxicité d'une surdose dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps qui s'est écoulé depuis l'ingestion. Les réponses individuelles peuvent varier, ce qui nécessite une évaluation distincte de chaque cas. Les symptômes de surdose les plus souvent signalés en lien avec les agents que renferment ces produits comprennent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, léthargie, somnolence, céphalées, acouphène, dépression ou stimulation (particulièrement chez les jeunes enfants) du SNC, crises convulsives, anxiété, hyperexcitabilité, irritabilité, délires, convulsions, pupilles dilatées, rougeur du visage, sécheresse buccale, tachycardie, bradycardie, hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, anomalies de la parole, hallucinations tactiles et visuelles, ataxie, exagération des réflexes tendineux. De rares cas d'acidose métabolique, de déséquilibre électrolytique, de coma, d'insuffisance rénale aiguë et d'apnée (surtout chez les très jeunes enfants) peuvent survenir.

Traitement du surdosage

En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par l'utilisation d'un émétique (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène dans l'intestin, les vomissements seront plus efficaces s'ils sont provoqués moins de 30 minutes après l'ingestion. L'administration de charbon activé par voie orale moins de 2 heures après l'ingestion peut aider à réduire l'absorption du médicament. Il existe des données indiquant qu'une administration répétée de charbon activé peut lier le médicament qui s'est répandu dans la circulation^[178]. Il peut aussi être utile de provoquer une diurèse. Une surdose aiguë nécessite principalement un traitement de soutien. On doit surveiller l'activité cardiaque et mesurer les électrolytes sériques. On peut administrer du propranolol par voie i.v. en cas de signes de toxicité cardiaque. On doit perfuser lentement une solution diluée de chlorure de potassium en cas de baisse du taux de potassium sérique. Malgré l'hypokaliémie, il est peu probable que le patient souffre d'une carence en potassium. On doit donc éviter la surcharge. On recommande de surveiller le taux de potassium sérique plusieurs heures après l'administration du sel. En cas de délire ou de convulsions, le recours au diazépam par voie i.v. est indiqué.

On peut traiter l'hypotension à l'aide de vasopresseurs, mais l'épinéphrine ne doit pas être employée, car elle peut abaisser davantage la tension artérielle^[72]. Les stimulants (agents analeptiques) sont à éviter parce qu'ils peuvent causer des crises convulsives^[138].

En cas de surdosage soupçonné, communiquez 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 date, a souffert d'une insuffisance rénale aiguë quasi mortelle après avoir ingéré une dose

massive (36 g) d'ibuprofène^[122]. Le recours à la dialyse a été nécessaire pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, un surdosage d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg est peu susceptible de produire une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène qui aurait été ingérée ne semble pas être un facteur prédictif de la toxicité.

Une équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives ont permis à un enfant de 21 mois de récupérer dans les 5 jours ayant suivi l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène^[123]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon activé. Il a souffert d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale aiguë et il a récupéré en moins de 72 heures^[124]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène^[125]. Il a été traité par un lavage gastrique, du charbon et différentes mesures de soutien, et a récupéré en moins de 24 heures.

Exemples de surdose de chlorhydrate de pseudoéphédrine

Une crise hypertensive (tension artérielle de 200/160 mmHg) est survenue chez un homme de 23 ans après la prise de 840 mg de pseudoéphédrine (comprimés Trinalin[®], qui contiennent aussi de l'azatadine). Le patient présentait une céphalée intense, des étourdissements, une diaphorèse et des douleurs épigastriques. L'hypertension a été traitée efficacement par l'administration intraveineuse de labétalo^[126].

Dans une étude visant à évaluer 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 de la somnolence et 7 %, à une hyperactivité légère^[127]. Comme les symptômes étaient légers, les enfants ont reçu des liquides et fait l'objet d'une surveillance. Sur 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, 15 % ont été associées à de la somnolence et 13 %, 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 nasale 4 fois par jour pendant 7 jours. La tension artérielle du nourrisson est revenue à la normale après l'arrêt du traitement par les décongestionnants et était toujours normale lors du suivi^[128].

Un garçon de 2 ans a reçu une surdose d'un médicament en vente libre contre le rhume et la toux contenant 7,5 mg de dextrométhorphan et 15 mg de pseudoéphédrine par 5 mL^[129]. Après l'ingestion de 3 doses de 1,5 cuillerée à thé à 6 heures d'intervalle, on a observé une hyperexcitabilité, une hyperirritabilité, une agitation, un babillage incohérent et un manque d'équilibre. À l'examen, le patient présentait une hyperactivité, une ataxie, des pupilles dilatées ainsi qu'une tachycardie (180 battements par minutes). Son état s'est stabilisé en 4 heures.

Une fillette de 3 ans a eu des hallucinations visuelles après la prise d'un décongestionnant en vente libre renfermant de la pseudoéphédrine^[130]. On lui avait administré par inadvertance 20 mg/kg de pseudoéphédrine en 2 doses au cours des 12 heures précédentes. Un garçon de 5 ans

a souffert d'hallucinations intenses 5 heures après avoir avalé 60 mL d'un sirop contenant de la pseudoéphédrine et de la triprolidine (Actifed®)^[131].

Une surdose de pseudoéphédrine peut déclencher une psychose chez les personnes qui présentent un trouble psychiatrique sous-jacent.

Un homme de 27 ans ayant des antécédents de trouble bipolaire a connu un épisode de psychose paranoïde aiguë consécutif à l'abus chronique de sirop Actifed® (pseudoéphédrine et triprolidine)^[132]. Le patient avait consommé le sirop Actifed® de façon abusive pendant plusieurs années à raison de 1 ou 2 bouteilles durant les fins de semaine. Environ 4 jours avant le début d'hallucinations visuelles et auditives et d'une paranoïa, il avait augmenté sa consommation à 2 bouteilles par jour. Les hallucinations ont cessé en 1 jour après qu'il eut arrêté de prendre Actifed®.

Un trouble bipolaire mixte avec composantes psychotiques a été déclenché par la prise d'une forte dose de pseudoéphédrine chez une fille de 13 ans ayant une prédisposition familiale aux troubles psychotiques^[133]. La patiente a pris 8 comprimés de pseudoéphédrine à 60 mg en l'espace d'un après-midi. Elle a été hospitalisée pour un traitement psychiatrique et a reçu son congé 2 semaines après. Sept mois plus tard, elle a connu un autre épisode psychotique, cette fois sans exposition à la pseudoéphédrine.

Une fillette de 19 mois qui a ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine a subi une crise tonico-clonique généralisée^[134].

Exemples de surdose de l'association ibuprofène/chlorhydrate de pseudoéphédrine

Dans 7 des 8 cas signalés de surdose liée à une association d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients se sont rétablis sans hospitalisation. Une jeune fille de 17 ans a pris 8 comprimés d'un produit contenant de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine en plus de 24 à 30 comprimés de Tylenol Extra Fort. À l'hôpital, on lui a administré Mucomyst® et du charbon; elle a reçu son congé 2 jours plus tard^[139].

Chez les enfants, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel peut aider à prévoir et à évaluer les risques de toxicité, bien que chaque cas doive faire l'objet d'une évaluation. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible d'entraîner une toxicité. Les enfants ayant pris de 100 à 200 mg/kg peuvent être traités au moyen d'un émétique et placés en observation pendant au moins 4 heures. Pour ce qui est des enfants ayant ingéré de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène, il faut immédiatement procéder à la vidange gastrique, tout en assurant une observation médicale pendant au moins 4 heures. Les enfants ayant ingéré plus de 400 mg/kg d'ibuprofène doivent être examinés sur-le-champ par un médecin, être surveillés étroitement et recevoir un traitement de soutien approprié. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements dans les cas de surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les adultes, la dose ingérée ne semble pas permettre de prédire la toxicité. La nécessité de voir un médecin et d'effectuer un suivi du patient doit être évaluée selon le cas, au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes qui présentent des symptômes doivent être soigneusement évalués, observés et traités.

Exemples de surdose de chlorphéniramine

Une surdose chez l'adulte entraîne habituellement une dépression du SNC accompagnée de somnolence ou d'un coma suivi d'agitation et de crises convulsives. Chez l'enfant et l'adulte, une toxicité grave peut mener à un coma profond, à un collapsus cardiorespiratoire ou la mort. Les symptômes peuvent apparaître dans les 30 minutes à 2 heures après l'ingestion; la mort peut survenir plusieurs jours après l'apparition des signes de toxicité^[31].

La dose orale létale de chlorphéniramine se situe probablement entre 5 et 50 mg/kg^[135]. Une analyse sanguine réalisée lors de l'autopsie d'un jeune homme qui serait mort d'un œdème pulmonaire a révélé les concentrations médicamenteuses suivantes : chlorphéniramine, 1,1 mg/L; éthanol, 0,12 %; diazépam, 0,2 mg/L; déméthyl-diazépam, 0,2 mg/L^[39].

Des données recueillies par des centres antipoison de 1988 à 1992 indiquent qu'une exposition accidentelle à des médicaments pour enfant contre la toux et le rhume contenant de la chlorphéniramine, comparativement à des médicaments n'en contenant pas, n'a pas augmenté le risque de manifestations indésirables chez les enfants de moins de 6 ans^[136]. L'évaluation a porté sur 10 289 cas d'exposition accidentelle.

Des 3,8 millions de cas d'exposition impliquant des enfants de moins de 6 ans rapportées aux centres antipoison des États-Unis entre 1985 et 1989, 38 000 cas concernaient des antihistaminiques et, de ces cas, 20 enfants ont présenté des effets indésirables graves (symptômes potentiellement mortels ou incapacité résiduelle) et 4 sont morts^[137].

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène

Comme les 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 jouent un rôle dans la fièvre, la douleur et l'inflammation en sensibilisant les tissus à des médiateurs qui produisent la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. L'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines est déclenchée par une enzyme appelée cyclo-oxygénase^[4]. Les AINS diminuent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une étude récente a confirmé que, pour soulager les céphalées de tension épisodiques, une dose de 400 mg d'ibuprofène fournissait un soulagement plus rapide que 1 000 mg d'acétaminophène,

tel que mesuré par le début du soulagement perceptible de la douleur, l'obtention d'un soulagement important et le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement complet, et avait une efficacité analgésique globale supérieure à cet autre médicament^[177].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques et, dans une moindre mesure, sur les récepteurs bêta-adrénergiques^[6]. On croit que l'effet sur les récepteurs alpha-adrénergiques découle de l'inhibition de la production d'adénosine monophosphate-3',5'-cyclique (AMPC) par le blocage de l'enzyme adénylcyclase, tandis que l'effet sur les récepteurs bêta-adrénergiques s'expliquerait par la stimulation de l'activité de l'adénylcyclase. Comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit indirectement par la libération de norépinéphrine à partir de ses sites de stockage^[16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques des muqueuses des voies respiratoires, où elle produit une vasoconstriction qui entraîne la diminution de l'enflure des muqueuses nasales, de l'hyperémie et de l'œdème des tissus ainsi que de la congestion nasale, ce qui a pour effet d'augmenter la perméabilité des voies nasales^[16]. Les sécrétions dans les sinus s'écoulent donc plus facilement, et la trompe d'Eustache obstruée s'en trouve dégagée^[16].

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine est un antihistaminique de la famille des alkylamines; il s'agit d'un inhibiteur réversible compétitif de l'interaction de l'histamine avec les récepteurs H₁^[31]. Les antagonistes des récepteurs H₁ bloquent efficacement l'action de l'histamine, qui comprend l'accroissement de la perméabilité des capillaires ainsi que la formation d'œdèmes et de papules. L'érythème et la démangeaison, des manifestations qui découlent de l'action de l'histamine sur les terminaisons nerveuses, sont atténués par les antagonistes des récepteurs H₁. De plus, les antagonistes des récepteurs H₁ inhibent l'action vasoconstrictrice de l'histamine. Les antagonistes de récepteurs H₁ inhibent la plupart des réponses des muscles lisses à l'histamine, mais ont peu d'effets sur la bronchoconstriction d'origine allergique qui survient chez l'humain, laquelle est causée principalement par des médiateurs autres que l'histamine, comme les leucotriènes et le facteur d'activation des plaquettes. La chlorphéniramine étant un antihistaminique de première génération, elle agit sur le système nerveux central et entraîne notamment une diminution de la vigilance, un ralentissement du temps de réaction et de la somnolence. La sensibilité des patients à de tels effets est variable, et certains peuvent éprouver un effet stimulant plutôt que sédatif. Les antihistaminiques de la famille des alkylamines sont moins susceptibles de provoquer une dépression du SNC et de la somnolence que les agents d'une autre famille d'antihistaminiques, les éthanolamines, dont la diphenhydramine fait partie^[31,32].

En plus de son action sur les récepteurs H₁, la chlorphéniramine présente une affinité pour les sous-types de récepteurs cholinergiques muscariniques M₁ à M₅^[33]. L'activité anticholinergique de cet agent peut être liée à sa capacité de réduire les sécrétions nasales^[34].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une importante conversion éniantiomérique (53 % à 65 %) en ibuprofène S(+) chez l'humain^[5]. L'énantiomère S(+) constitue la forme active de l'ibuprofène.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après l'administration orale. Les concentrations sériques atteignent leur maximum en 1 à 2 heures chez les adultes^[4] et les enfants^[6,7,8]. La nourriture diminue la rapidité, mais non le taux d'absorption de l'ibuprofène^[4].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Après l'administration orale, la pseudoéphédrine est rapidement et complètement absorbée par le tube digestif, sans signe de métabolisme de premier passage^[16,17]. Après l'administration orale de sirops contenant 60 mg ou 120 mg de pseudoéphédrine, des concentrations plasmatiques maximales se situant entre 180 ng/mL et 422 ng/mL, respectivement, ont été atteintes en 1 ou 2 heures^[18,190,191,192]. La vitesse d'absorption de la pseudoéphédrine, mesurée par son taux d'excrétion urinaire, est accrue significativement par l'administration concomitante d'un gel d'hydroxyde d'aluminium, est ralentie par le kaolin et n'est pas modifiée par le bicarbonate de sodium^[18].

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine est détectable dans le plasma dans les 30 minutes suivant son administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et diminuent graduellement au cours des 46 heures suivantes^[35,36]. La biodisponibilité orale se situerait entre 25 % et 50 %^[37].

La chlorphéniramine est un mélange racémique de chlorphéniramine R(-) et de chlorphéniramine S(+). Après son administration orale, la concentration sérique de la chlorphéniramine S(+) est environ le double de celle de la chlorphéniramine R(-) en raison d'une clairance plus lente de la chlorphéniramine S(+)^[38].

Distribution :

Ibuprofène

Après l'administration orale, le volume de distribution de l'ibuprofène était de 0,1 à 0,2 L/kg chez les adultes^[9]. À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est fortement lié au plasma humain entier et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée^[9].

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. En effet, on a observé que, 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration du médicament dans le lait maternel était de 13 ng/mL^[15]. Le coefficient lait-plasma de 1:126 signifie que le nourrisson

allaité est exposé à 0,0008 % de la dose maternelle^[15]. Des études chez les animaux indiquent que l'ibuprofène traverse le placenta.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Dans des études à dose unique et à doses multiples, le volume de distribution de la pseudoéphédrine s'est situé entre 2,64 L/kg et 3,51 L/kg^[19,20]. Les données sur la concentration de pseudoéphédrine en fonction du temps sont bien décrites au moyen d'un modèle à un compartiment avec absorption et élimination de premier ordre^[19,20]. La clairance plasmatique de la pseudoéphédrine est d'environ 0,44 L/h/kg^[19].

On croit que la pseudoéphédrine traverse la barrière placentaire et pénètre dans le liquide céphalorachidien^[28]. On estime que 0,4 % à 0,7 % de la dose orale est excrété dans le lait maternel en 24 heures^[29]. Des concentrations de pseudoéphédrine dans le lait de 2 à 3 fois supérieures à celles mesurées dans le plasma ont été rapportées^[29]. Des effets indésirables (irritabilité, pleurs excessifs, troubles du sommeil) ont été signalés chez un nourrisson allaité dont la mère avait pris un décongestionnant oral à action prolongée (120 mg de sulfate de *d*-isoéphédrine, 6 mg de dexbromphéniramine) 2 fois par jour^[30]. La mère a cessé le traitement et utilisé du lait maternisé pendant les deux tétées suivantes, puis le comportement du bébé est redevenu normal dans les 12 heures qui ont suivi.

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine est largement distribuée; les volumes de distribution notés varient entre 2 et 8 L/kg^[37]. Chez un patient mort d'une surdose, on a décelé la chlorphéniramine dans le cerveau, les poumons, les reins et le foie^[39]. La chlorphéniramine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 70 %^[37].

Bien que les données provenant d'essais sur les humains et les animaux ne soient pas concluantes, il semblerait que la chlorphéniramine et ses métabolites traversent le placenta et se retrouvent dans le lait maternel^[37].

Biotransformation :

Ibuprofène

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'ibuprofène chez les adultes et les enfants est de 1,5 à 2,0 heures^[6,10]. L'ibuprofène et ses métabolites ne s'accumulent pas de manière appréciable dans le plasma lors de l'administration de doses répétées^[4]. Deux principaux métabolites, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été repérés dans le plasma et dans l'urine^[11,12].

L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 est l'enzyme la plus importante du métabolisme oxydatif de l'ibuprofène R-(-) et de l'ibuprofène S-(+)^[13]. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes responsables de la biotransformation des médicaments chez les rats^[12].

Il n'y a pas de données indiquant un changement de la biotransformation ou de l'élimination de

l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez des sujets de 65 à 78 ans et chez des sujets plus jeunes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre les deux groupes d'âge^[14]. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge en ce qui concerne les schémas d'élimination urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Moins de 1 % de la dose de pseudoéphédrine est éliminée par le foie. La biotransformation de la pseudoéphédrine se fait essentiellement par N-déméthylation en norpseudoéphédrine, le métabolite actif^[17].

Comme la pseudoéphédrine est une base faible dont le pKa est de 9,2, sa demi-vie dépend du pH urinaire. La demi-vie sérique augmente à mesure que le pH urinaire augmente, allant de 1,9 heure lorsque le pH est de 5,6 à 21 heures lorsque le pH est de 7,8^[26,27]. À un pH supérieur à 7,0, la pseudoéphédrine est largement réabsorbée dans les tubules rénaux et son taux d'excrétion devient dépendant du débit urinaire. Un débit urinaire élevé diminue la concentration intratubulaire du médicament et le temps de réabsorption, donnant lieu à une plus grande clairance rénale. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est négligeable et le débit urinaire n'a pas d'effet sur la clairance du médicament.

Maléate de chlorphéniramine

La demi-vie d'élimination de la chlorphéniramine chez l'adulte est d'environ 20 heures^[36]. Dans une étude menée chez 8 femmes âgées en santé (âge moyen : 68 ans), la demi-vie d'élimination sérique moyenne a été de 23 heures^[40]. Chez l'enfant, la clairance de la chlorphéniramine est supérieure et la demi-vie d'élimination est inférieure à celles notées chez l'adulte^[37,41].

La chlorphéniramine subit un important métabolisme de premier passage pouvant être saturable^[37]. Des métabolites déméthylés (dérivés didéméthylés et monodéméthylés) et des métabolites polaires (un alcool et un acide) ont été identifiés^[35].

Excrétion :

Ibuprofène

La molécule mère et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine; la bile et les fèces sont des voies d'élimination relativement peu importantes. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine en 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués et non conjugués^[9].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est en grande partie excrétée sous forme inchangée dans l'urine; entre 43 % et 96 % de la dose sont récupérés en 24 heures^[18,21,22,23,24,25]. Quant à la norpseudoéphédrine, la proportion retrouvée dans l'urine varie de moins de 1 % à 7 %^[21,23,24,26].

Maléate de chlorphéniramine

La chlorphéniramine et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins. L'excrétion fécale représente moins de 1 % de la dose administrée^[35]. La proportion du médicament excrété sous forme inchangée dans l'urine varie entre 0,3 % et 34 %, selon le pH urinaire, le débit urinaire et l'administration d'une ou de multiples doses^[37,42].

STABILITÉ ET CONSERVATION

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour et Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit doivent être conservés à la température ambiante (15-30 °C).

Autres :

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour

Un caplet beige dragéifié Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour contient 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Ingrédients non médicinaux : monoglycéride acétylé, cire de carnauba, amidon de maïs, croscarmellose sodique, oxydes de fer, cellulose microcristalline, parabènes, encre pharmaceutique, povidone, amidon prégélatinisé, gomme laque, dioxyde de silicium, benzoate de sodium, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, saccharose, dioxyde de titane.

Les caplets Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour sont offerts en plaquettes alvéolées de 12 et de 24 caplets en combinaison avec une plaquette alvéolée de 6 ou de 12 caplets Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit, respectivement.

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit

Un caplet Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit contient 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 2 mg de maléate de chlorphéniramine.

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, amidon de maïs, croscarmellose sodique, rouge n° 40 FD&C, jaune n° 6 FD&C, bécénylate de glycérol, hypromellose, cellulose microcristalline, encre pharmaceutique, polydextrose, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de silicium et dioxyde de titane.

Les caplets sont de couleur orange vif et portent une inscription à l'encre noire sur un côté; ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 6 et de 12 caplets en combinaison avec une plaquette alvéolée de 12 ou de 24 caplets Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour, respectivement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

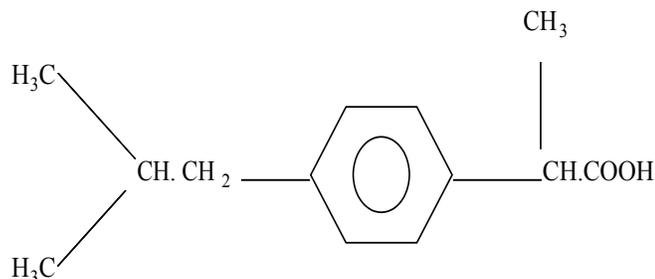
Ibuprofène

Dénomination commune : Ibuprofène

Nom chimique : acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzène-thanoïque

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₈O₂

Masse moléculaire : 206,28 daltons

Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dégageant une odeur caractéristique

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

Valeur de pKa : pKa = 4,43

Point de fusion : 75-77 °C

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

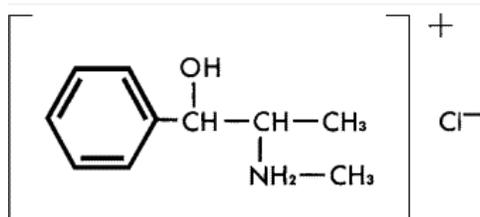
Dénomination commune : Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom chimique : Chlorhydrate de [*S*-(*R**, *R**)]-alpha-[1-(méthylamino)éthyl]benzène-méthanol

Autre dénomination : (+)-Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$
201,70 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs

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

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

Point de fusion : 180-186 °C

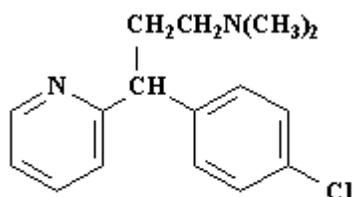
Maléate de chlorphéniramine

Dénomination commune : Maléate de chlorphéniramine

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

Autre dénomination : 2-[*p*-chloro- α -(2-diméthylaminoéthyl)benzyl]pyridine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₂₃ClN₂O₄

Masse moléculaire : 390,90 daltons

Propriétés physicochimiques : Cristaux blancs

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

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

Point de fusion : 130-135 °C

ESSAIS CLINIQUES

Résultats des études

Efficacité de l'association ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine dans le traitement de la rhinite allergique

Pfizer Soins de santé a parrainé une étude de 7 jours sur l'efficacité et l'innocuité d'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine) chez des sujets souffrant de rhinite allergique^[49]. Pour être admissibles à l'étude, les sujets devaient (1) être atteints depuis au moins 2 ans de rhinite allergique saisonnière associée à l'un ou l'autre des symptômes suivants : écoulement nasal, démangeaison et rougeur des yeux, larmoiement, congestion nasale, éternuements, démangeaison du nez, de la gorge ou du palais, céphalées d'origine allergique et douleur, sensation de pression ou gêne au visage, et (2) des antécédents de céphalées d'intensité au moins modérée et/ou de douleur, de sensation de pression ou de gêne au visage qui s'aggravaient durant la saison des allergies, mais qui étaient atténués par la prise d'analgésiques en vente libre. Les critères d'inclusion comprenaient aussi un résultat positif à un test d'allergie par piqûre réalisé avec un extrait standard de pollen, de gazon, d'arbre ou de moisissure au cours des 2 années précédentes.

Les sujets admissibles à l'étude ont pris part à une phase préliminaire durant laquelle ils ont évalué l'intensité de leurs symptômes d'allergie (congestion nasale, éternuements, rhinorrhée, démangeaison du nez, de la gorge ou du palais, démangeaison et rougeur des yeux, larmoiement, et céphalées, douleur, sensation de pression ou gêne au visage) à l'aide d'une échelle catégorique de 4 points (0 = aucun et 3 = intense), le matin et le soir. Les sujets revenaient au centre de l'étude clinique lorsqu'ils éprouvaient des céphalées d'origine allergique d'intensité au moins modérée et/ou une douleur, une sensation de pression ou gêne au visage et après avoir évalué l'intensité de leurs symptômes d'allergie 2 fois par jour au cours des 3 jours précédents. Les sujets qui sont revenus au centre ont reçu une première dose du médicament à l'étude s'ils souffraient de céphalées d'origine allergique d'intensité au moins modérée et/ou de douleur, d'une sensation de pression ou d'une gêne au visage et s'ils avaient obtenu un score total relatif aux symptômes d'allergie d'au moins 48 sur une possibilité de 108 aux 6 évaluations précédentes réalisées 2 fois par jour (évaluation initiale).

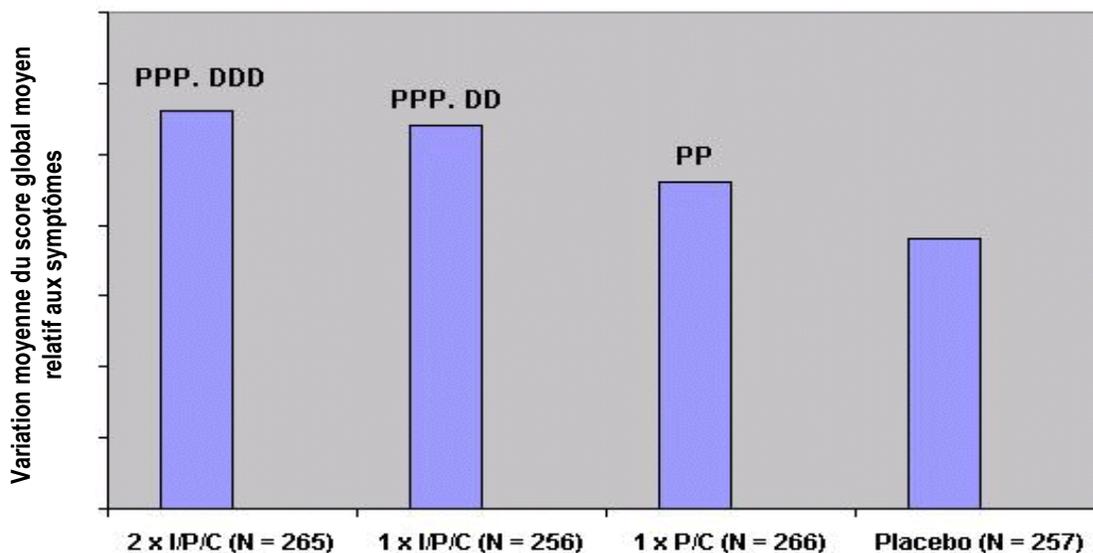
Les sujets étaient âgés de 12 à 85 ans (moyenne : 34 ans). Ils ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement à double insu par (1) un placebo, (2) l'association ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine à 400 mg/60 mg/4 mg (2 caplets), (3) l'association ibuprofène/pseudoéphédrine/chlorphéniramine à 200 mg/30 mg/2 mg (1 caplet) ou (4) l'association pseudoéphédrine/chlorphéniramine à 30 mg/2 mg (1 comprimé). Les sujets devaient prendre 3 doses quotidiennes du médicament (matin, midi et soir, à environ 6 heures d'intervalle) durant 7 jours, qu'ils aient ou non des symptômes d'allergie.

Les sujets ont évalué l'intensité de la douleur associée aux allergies 2 et 3 heures après la première dose du médicament à l'étude. Avant chaque dose subséquente, ils indiquaient s'ils souffraient ou non d'une céphalée d'origine allergique et/ou d'une douleur, d'une sensation de pression ou d'une gêne au visage. Les sujets ont évalué l'intensité de leurs symptômes d'allergie

le soir du jour 1, puis chaque matin et soir des jours 2 à 7. Le soir du jour 7, ils ont fait une évaluation globale du médicament à l'étude.

L'amélioration du score global moyen relatif aux symptômes par rapport au score initial a été plus importante dans les groupes qui ont reçu l'association ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine (1 et 2 caplets : 1 x I/P/C et 2 x I/P/C) que dans le groupe placebo (figure 1). Les résultats du groupe 1 x I/P/C ont été similaires à ceux du groupe 2 x I/P/C. Le traitement par l'association 1 x I/P/C s'est révélé plus bénéfique que celui par l'association comprenant deux agents : pseudoéphédrine et chlorphéniramine (1 x P/C). Des résultats similaires à ceux ayant servi à établir le score global moyen relatif aux symptômes ont été obtenus pour le score global moyen reflétant les symptômes associés aux antihistaminiques et les scores globaux de l'évaluation des symptômes réalisée le matin et le soir.

Figure 1. Variation du score global moyen relatif aux symptômes par rapport au score initial chez les sujets souffrant de rhinite allergique (étude AD-99-02)



PPP : Significativement supérieur au placebo, $p < 0,001$; PP : $p < 0,01$

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

L'intensité de la douleur et le pourcentage de sujets ayant éprouvé des douleurs associées aux allergies étaient moins élevés dans les groupes traités par l'association I/P/C (1 ou 2 caplets) que dans le groupe placebo et le groupe traité par l'association P/C (tableau 4). Comparativement à ce qu'on a noté dans le groupe placebo, l'intensité de la douleur a été similaire dans le groupe P/C, mais le pourcentage de sujets ayant éprouvé des douleurs associées aux allergies a été inférieur. Le traitement par l'association 1 x I/P/C a procuré davantage de bienfaits que celui par l'association P/C. Les résultats des groupes I/P/C (1 et 2 caplets) ont été comparables. Dans l'évaluation globale réalisée par les sujets, les associations I/P/C et P/C étaient supérieures au placebo; les résultats étaient similaires pour les trois groupes de traitement actif (tableau 4).

Tableau 4. Résultats sur l'efficacité d'une étude de 7 jours menée chez des sujets souffrant de rhinite allergique (étude AD-99-02)

Paramètre d'efficacité	Groupe de traitement				Comparaison par paires, différences et valeur <i>p</i>				
	2 x I/P/C	1 x I/P/C	1 x P/C	Placebo	2 x I/P/C	1 x I/P/C	1 x I/P/C	2 x I/P/C	1 x P/C
	n = 265	n = 256	n = 266	n = 257	vs placebo	vs placebo	vs 1 x P/C	vs 1 x I/P/C	vs placebo
Variation moyenne du score global moyen relatif aux symptômes par rapport au début de l'étude (écart-type)	5,6 (3,5)	5,4 (3,5)	4,6 (3,3)	3,8 (3,5)	1,8 < 0,001*	1,6 < 0,001*	0,8 0,007*	0,2 0,376	0,8 0,009*
Variation moyenne du score moyen relatif aux symptômes d'allergie par rapport au début de l'étude ^a (écart-type)	2,9 (1,9)	2,8 (1,9)	2,4 (1,7)	1,9 (1,8)	< 0,001*	< 0,001*	0,4 0,012*	0,1 0,390	0,5 0,003*
Variation moyenne du score relatif aux symptômes ressentis le matin par rapport au début de l'étude (écart-type)	5,4 (3,4)	5,2 (3,6)	4,5 (3,5)	3,8 (3,6)	< 0,001*	< 0,001*	0,7 0,041*	0,2 0,298	0,7 0,024*
Variation moyenne du score relatif aux symptômes ressentis le soir par rapport au début de l'étude (écart-type)	5,6 (3,7)	5,8 (3,8)	4,9 (3,4)	4,0 (3,7)	< 0,001*	< 0,001*	0,9 0,005*	-0,2 0,532	0,9 0,005*
Somme moyenne des variations dans l'intensité de la douleur pondérée dans le temps sur une période de 3 heures ^b (écart-type)	2,8 (2,2)	2,8 (2,5)	2,1 (2,0)	2,0 (2,1)	< 0,001*	< 0,001*	0,7 < 0,001*	0,0 0,553	0,1 0,583
Pourcentage de sujets ayant éprouvé de la douleur associée aux allergies	51,6	48,4	56,0	61,6	-10,0 < 0,001*	-13,2 < 0,001*	-7,6 0,006*	3,2 0,262	-5,6 0,034*
Évaluation moyenne globale ^c (écart-type)	2,0 (1,1)	2,0 (1,1)	1,8 (1,1)	1,3 (1,1)	0,7 < 0,001*	0,7 < 0,001*	0,2 0,105	0,0 0,883	0,5 < 0,001*

Abréviations : I, ibuprofène à 200 mg; P, chlorhydrate de pseudoéphédrine à 30 mg; C, maléate de chlorphéniramine à 2 mg

* *p* = 0,05 en faveur du premier traitement de la liste

^a Éternuements, démangeaison et rougeur des yeux, larmoiement, démangeaison du nez, de la gorge ou du palais.

^b En raison de données manquantes, le nombre de sujets par groupe de traitement utilisé pour évaluer ce paramètre était inférieur de 2 ou de 4 à celui utilisé pour les autres paramètres d'efficacité.

^c Calculée à partir d'une échelle de 5 points : 0 (mauvaise) à 4 (excellente).

Efficacité des ingrédients actifs individuels

Les études publiées ont démontré l'efficacité des doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère ou modérée, y compris le mal de gorge^[50], la céphalée^[51,52] et les douleurs musculaires^[53] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée pour des doses de 200 et de 400 mg chez les adultes^[195,196,197].

Les résultats d'une étude comparative avec placebo menée à double insu après répartition aléatoire chez 179 sujets souffrant de congestion nasale consécutive à une infection des voies respiratoires supérieures révèlent une augmentation significative du débit total d'air circulant par le nez 2 heures après l'administration d'une dose orale unique de pseudoéphédrine à 60 mg ou d'ibuprofène à 400 mg et de pseudoéphédrine à 60 mg^[199]. La somme pondérée dans le temps des variations du débit d'air circulant par le nez par rapport aux valeurs initiales a été plus élevée avec les deux traitements actifs qu'avec le placebo (tableau 5).

Tableau 5. Débit moyen d'air circulant par le nez (écart-type) après l'administration d'une dose unique de pseudoéphédrine à 60 mg ou d'ibuprofène à 400 mg et de pseudoéphédrine à 60 mg chez des sujets ayant une infection des voies respiratoires supérieures

Traitement	N	Débit moyen de l'air circulant par le nez (mL/s)		<i>p</i> vs placebo ^a	
		4 premières heures après la dose	Période de 6 heures après la dose	4 premières heures après la dose	Période de 6 heures après la dose
Placebo	58	106 (362)	194 (569)	---	---
Pseudoéphédrine à 60 mg	61	247 (387)	406 (580)	0,068	0,061
Ibuprofène à 400 mg + pseudoéphédrine à 60 mg	60	266 (481)	412 (639)	0,015	0,021

^a Comparaisons par paires. Des comparaisons par paires additionnelles n'ont pas montré de différence significative entre les deux traitements actifs (*p* = 0,524 pour les 4 premières heures après la dose, *p* = 0,653 pour la période de 6 heures après la dose).

Une dose de 60 mg de pseudoéphédrine augmente le débit inspiratoire nasal maximal chez les sujets souffrant de rhinite vasomotrice^[54] et donne lieu à une amélioration objective au chapitre de la résistance des voies nasales^[55]. Une dose orale unique de 60 mg de pseudoéphédrine a produit un effet décongestionnant nasal marqué, ayant duré au moins 4 heures, dans les 30 minutes qui ont suivi l'administration^[56].

On n'a pas constaté de différence significative en ce qui a trait au débit maximal d'air circulant par une narine ou au débit total d'air circulant par le nez, sur une période de 7 heures, chez 40 sujets présentant une congestion nasale associée à un rhume qui ont reçu 2 doses de 60 mg de pseudoéphédrine administrées à 4 heures d'intervalle; notons toutefois que le débit minimal d'air circulant par une narine a augmenté significativement^[200]. L'administration d'une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine à des sujets ayant une congestion nasale en raison d'un rhume a significativement augmenté la taille minimale totale de la section transversale du nez ainsi que le volume nasal mesuré par rhinométrie acoustique^[201]. Aucun changement significatif dans la région nasale n'a été noté lors de la rhinomanométrie active postérieure^[201].

Dans une étude menée à double insu après répartition aléatoire par Pfizer Soins de santé^[194], l'effet décongestionnant de la pseudoéphédrine était fonction de la dose lorsque celle-ci se situait entre 30 et 60 mg, d'après le débit total d'air circulant par le nez (deux narines) mesuré chez 112 sujets souffrant de congestion nasale associée à une rhinite allergique (figure 2). À la plupart des évaluations réalisées après l'administration de la dose, l'effet décongestionnant de l'association d'ibuprofène à 200 mg et de pseudoéphédrine à 30 mg se situait à mi-chemin entre celui obtenu avec la pseudoéphédrine à 45 mg et celui obtenu avec la pseudoéphédrine à 60 mg, et supérieur à celui obtenu avec la pseudoéphédrine à 30 mg (tableau 6).

Figure 2. Variation moyenne du débit d'air circulant par le nez après l'administration d'une dose orale unique de pseudoéphédrine chez des sujets souffrant de rhinite allergique^[62]

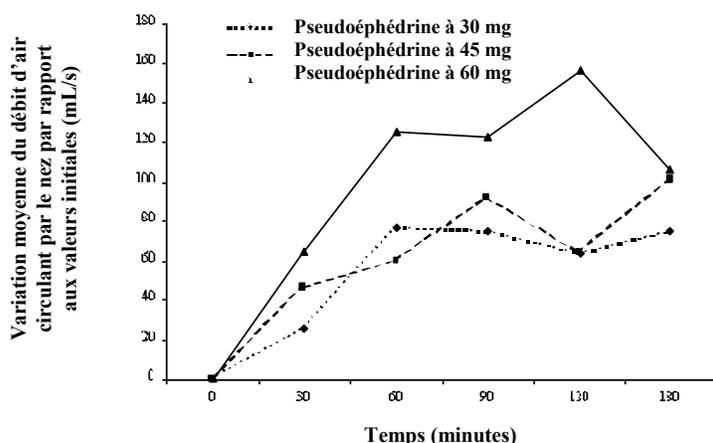


Tableau 6. Débit moyen d'air circulant par le nez (écart-type) après l'administration d'une dose unique de pseudoéphédrine (30, 45 ou 60 mg) ou d'ibuprofène à 200 mg et de pseudoéphédrine à 30 mg chez des sujets souffrant de rhinite allergique

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

Remarque : Temps 0 = heure à laquelle le médicament à l'étude a été administré; min = minutes

L'efficacité de la chlorphéniramine dans le traitement des symptômes de rhinite allergique est similaire à celle des autres antihistaminiques. Les résultats des essais cliniques préliminaires menés à la Mayo Clinic ont établi l'efficacité de la chlorphéniramine à raison de 4 mg toutes les 4 à 6 heures pour le traitement des symptômes d'allergie au pollen, dont la rougeur et la démangeaison oculaires, le larmoiement, la démangeaison nasale, l'écoulement nasal et la congestion des voies nasales^[57,58]. Bon nombre d'études cliniques comparatives ont été menées

récemment afin d'évaluer l'emploi de la chlorphéniramine dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Dans plusieurs d'entre elles, la chlorphéniramine a été utilisée comme traitement de comparaison pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'antihistaminiques non sédatifs.

Dans une étude à simple insu^[59], les sujets ont évalué leurs symptômes de rhinite allergique saisonnière (écoulement rétronasal, écoulement nasal, éternuements, démangeaison nasale, congestion nasale, larmolement et démangeaison oculaire) au départ puis après 2 semaines de traitement par la cétirizine (5 à 10 mg par jour), la chlorphéniramine (4 mg 3 ou 4 fois par jour) ou la terfénadine (60 mg 2 fois par jour). Les sujets pouvaient prendre de la pseudoéphédrine s'ils en ressentaient le besoin. La chlorphéniramine s'est révélée plus efficace que la terfénadine dans la réduction de l'intensité totale des symptômes et de la fréquence des éternuements.

Dans une étude à double insu^[60], les sujets ont évalué leurs symptômes de rhinite allergique (nombre de fois où ils se mouchaient, éternuements, écoulement nasal, démangeaison à l'intérieur des narines, larmolement, écoulement rétronasal, sécheresse nasale, démangeaison de la gorge, toux) durant 4 semaines de traitement par un placebo (n = 27), la chlorphéniramine (n = 23) ou l'azélastine, un autre antihistaminique. Les patients traités par la chlorphéniramine (4 mg 4 fois par jour) ont obtenu des scores liés aux symptômes moins élevés par rapport aux scores initiaux que les patients du groupe placebo, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative, possiblement en raison de la petite taille de l'échantillon.

Études comparatives sur la biodisponibilité

Pfizer Soins de santé a parrainé deux études pharmacocinétiques sur Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit. Dans l'étude AD-99-01, on a comparé les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de l'association ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine qui compose Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit à ceux des ingrédients actifs individuels^[43]. Dans l'étude AD-99-03, on a comparé les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de l'association ibuprofène, pseudoéphédrine et chlorphéniramine qui compose Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit administrée à des sujets à jeun à ceux de l'association administrée avec des aliments^[44].

Comme le montrent les tableaux 7-A, 7-B et 7-C, l'ibuprofène, la pseudoéphédrine et la chlorphéniramine contenus dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (2 caplets) ont été absorbés à la même vitesse et au même degré que les ingrédients actifs individuels contenus dans les traitements de référence (ibuprofène : 2 comprimés de Nuprin[®], pseudoéphédrine : 2 comprimés du décongestionnant nasal Sudafed[®] et chlorphéniramine : 1 comprimé de Chlor-Trimeton[®] 4 Hour Allergy). Les intervalles de confiance des paramètres pharmacocinétiques se situaient à l'intérieur de la marge de bioéquivalence acceptable.

Comme le montrent les tableaux 8-A, 8-B et 8-C, l'administration avec des aliments n'a pas modifié significativement l'absorption de l'ibuprofène, de la pseudoéphédrine et de la chlorphéniramine contenus dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (2 caplets). Toutefois, le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) pour la pseudoéphédrine et la chlorphéniramine a augmenté d'environ 1 heure lorsqu'Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit a été administré avec des aliments.

Tableau 7-A
Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
IBUPROFÈNE
(2 x 200 mg)
Données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Produit évalué^a	Produit de référence^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg•h/mL)	110,06 112,01 (18,51)	113,40 115,50 (20,26)	97,06	92,44 – 101,86
ASC _I (µg•h/mL)	111,95 114,00 (18,90)	117,67 119,78 (20,27)	95,19	90,75 – 99,00
C _{max} (µg/mL)	31,63 32,91 (25,88)	34,42 35,47 (23,29)	91,89	84,67 – 99,97
T _{max} (h)*	1,84 (48,07)	1,88 (61,85)		
T _½ (h)*	1,89 (18,05)	1,99 (18,53)		

a Ibuprofène contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit

b Ibuprofène contenu dans les comprimés Nuprin[®], Bristol-Myers, États-Unis

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Tableau 7-B
Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
PSEUDOÉPHÉDRINE
(2 x 30 mg)
Données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Produit évalué ^a	Produit de référence ^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	1 809,17 1 842,55 (20,30)	1 718,09 1 769,50 (25,13)	105,30	101,32 – 111,48
ASC _I (ng•h/mL)	1 836,93 1 870,14 (20,07)	1 749,04 1 800,86 (25,02)	105,03	101,15 – 111,06
C _{max} (ng/mL)	230,55 236,04 (22,80)	225,08 231 (25,01)	102,43	98,96 – 107,37
T _{max} (h)*	1,69 (42,65)	1,71 (42,93)		
T _½ (h)*	4,84 (17,64)	4,85 (19,32)		

a Chlorhydrate de pseudoéphédrine contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit

b Chlorhydrate de pseudoéphédrine contenu dans les comprimés du décongestionnant nasal Sudafed[®], Warner-Lambert Consumer Healthcare, États-Unis

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Tableau 7-C
Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
CHLORPHÉNIRAMINE
(2 x 2 mg pour le produit évalué et 1 x 4 mg pour le produit de référence)
Données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Produit évalué^a	Produit de référence^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	141,45 150,31 (40,02)	133,79 140,73 (34,20)	105,72	99,06 – 111,05
ASC _I (ng•h/mL)	160,33 179,86 (63,93)	151,08 162,47 (43,61)	106,13	98,84 – 111,62
C _{max} (ng/mL)	7,54 7,79 (29,68)	7,05 7,29 (26,72)	106,96	101,13 – 111,88
T _{max} (h)*	3,10 (33,57)	3,40 (46,01)		
T _½ (h)*	21,06 (75,51)	20,58 (44,63)		

a Maléate de chlorphéniramine contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit

b Maléate de chlorphéniramine contenu dans les comprimés Chlor-Trimeton[®], Schering-Plough Healthcare, États-Unis

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Tableau 8-A
Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
IBUPROFÈNE
(2 x 200 mg)
Données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Produit évalué^a	Produit de référence^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg•h/mL)	124,60 125,66 (14,04)	111,70 113,66 (19,73)	89,65	86,46 – 92,97
ASC _I (µg•h/mL)	127,24 128,39 (14,34)	115,04 117,19 (20,27)	90,41	87,11 – 93,84
C _{max} (µg/mL)	31,83 32,25 (17,52)	28,21 29,48 (32,98)	88,64	79,29 – 99,04
T _{max} (h)*	1,73 (53,91)	1,57 (53,67)		
T _½ (h)*	1,95 (16,31)	2,08 (15,04)		

a Ibuprofène contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (à jeun)

b Ibuprofène contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (avec aliments)

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Tableau 8-B
Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
PSEUDOÉPHÉDRINE
(2 x 30 mg)
Données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Produit évalué^a	Produit de référence^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	1 999,47 2 035,68 (20,35)	1 895,21 1 968,14 (30,20)	94,79	88,58 – 101,42
ASC _I (ng•h/mL)	2 030,09 2 069,89 (20,07)	1 926,29 1 997,17 (29,53)	94,89	88,73 – 101,47
C _{max} (ng/mL)	219,76 223,75 (19,73)	202,31 206,25 (21,92)	92,06	84,33 – 100,48
T _{max} (h)*	1,52 (38,68)	2,80 (48,75)		
T _½ (h)*	4,91 (16,77)	4,73 (15,69)		

a Chlorhydrate de pseudoéphédrine contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (à jeun)

b Chlorhydrate de pseudoéphédrine contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (avec aliments)

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Tableau 8-C
Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
CHLORPHÉNIRAMINE
(2 x 2 mg)
Données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Produit évalué ^a	Produit de référence ^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	154,75 167,75 (42,23)	151,09 162,37 (40,58)	97,64	93,04 – 102,47
ASC _I (ng •h/mL)	180,87 202,55 (51,08)	178,95 196,26 (45,23)	98,94	92,72 – 105,58
C _{max} (ng/mL)	7,53 8,00 (40,64)	6,74 6,97 (27,69)	98,56	83,40 – 96,17
T _{max} (h)*	2,88 (29,76)	3,94 (49,49)		
T _½ (h)*	25,70 (44,45)	26,91 (23,90)		

a Maléate de chlorphéniramine contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (à jeun)

b Maléate de chlorphéniramine contenu dans Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit (avec aliments)

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie chez l'animal

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et les autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂ (TXA₂), ce qui diminue l'agrégation plaquettaire^[139]. Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que le démontre la prévention d'un dépôt plaquettaire in vivo chez le chien ayant subi un pontage aorto-pulmonaire par greffe^[140]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez des lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire^[141,142]. La réduction de l'agrégation plaquettaire peut être en partie attribuable à une diminution de la fluidité des membranes^[143].

On a examiné la pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapines et de rates. Les lapines et les rates ont respectivement reçu des doses orales uniques de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène

marqué au ¹⁴C en fin de gestation^[11]. Les lapines ont été tuées 3 heures après l'administration de la dose, et les rates ont été tuées 1,5 heure après l'administration de la dose. Des échantillons sanguins ont été prélevés des mères et des fœtus. On a observé que les concentrations de matériel radiomarké étaient semblables dans le sang des mères et des fœtus, ce qui indique que l'ibuprofène et ses métabolites traversent facilement le placenta pour passer dans la circulation fœtale.

Pharmacologie chez l'humain

Chez des volontaires sains qui ont pris 1 800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours, on a observé une diminution considérable de l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène a eu un effet moindre sur l'agrégation provoquée par l'ADP que sur l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification ni sur le temps de prothrombine. Une augmentation significative et fonction de la dose du temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène a été observée.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Pharmacologie chez l'animal

Chez le chien, la pseudoéphédrine exerce une action vasopressive et vasoconstrictive de même que des effets inotropes et chronotropes positifs. Tous ces effets de la pseudoéphédrine sont d'une puissance moindre que ceux de l'éphédrine^[144]. La pseudoéphédrine et l'éphédrine sont à peu près égales en ce qui a trait à la puissance de leur action bronchodilatatrice chez les chiens anesthésiés^[145], mais la pseudoéphédrine est associée à une décongestion nasale plus importante ainsi qu'à des effets cardiovasculaires moindres que ceux observés avec l'éphédrine^[146]. La pseudoéphédrine accroît le taux plasmatique de corticostérone et provoque une hyperglycémie chez les souris^[113].

Pharmacologie chez l'humain

À des doses allant jusqu'à 180 mg, la pseudoéphédrine possède environ le quart de la puissance de l'éphédrine pour ce qui est de provoquer une tachycardie et une augmentation de la tension artérielle systolique; la tension artérielle diastolique demeure inchangée^[148]. Après l'administration de pseudoéphédrine en une dose unique de 180 mg à libération immédiate, en 3 doses de 60 mg ou en une dose de 180 mg à libération prolongée, on a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique^[22]. À des doses allant de 60 mg à 240 mg, peu de changements de la fréquence cardiaque ont été notés et aucune anomalie ni contraction ectopique n'a été décelée à l'électrocardiogramme. À la dose de 210 mg, des variations de la tension artérielle diastolique ont été observées^[149].

Après l'administration de doses uniques de pseudoéphédrine à 180 mg à des sujets en santé, on a constaté de légères élévations de la tension artérielle systolique (environ 7 mmHg) et de la fréquence cardiaque (environ 9 battements par minute), mais aucune variation de la tension

artérielle diastolique^[150]. Les effets observés après l'administration de doses uniques de 60 mg ont été minimes.

Dans le cadre d'études cliniques sur les effets cardiovasculaires de la pseudoéphédrine chez des sujets présentant une hypertension maîtrisée, on a obtenu des résultats variés. Comparativement au placebo, l'administration d'une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine a entraîné des hausses significatives de la tension artérielle systolique moyenne et de la fréquence cardiaque chez 20 sujets hypertendus^[151]. On a aussi noté une augmentation, quoique non significative, de la tension artérielle diastolique moyenne et de la tension artérielle moyenne. Beck et ses collaborateurs ont observé des augmentations minimes de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez des patients dont l'hypertension était maîtrisée par un traitement et qui ont reçu une dose de 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée 2 fois par jour^[152]. Dans d'autres études, l'administration de doses normales de pseudoéphédrine n'a entraîné aucun effet significatif sur la tension artérielle systolique et diastolique^[153,154]. Chez des sujets atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la tension artérielle et la concentration plasmatique de noradrénaline^[155].

Une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence d'arythmie sinusale a été observée après une épreuve d'effort sur tapis roulant chez des sujets en santé qui avaient reçu de la pseudoéphédrine^[156]. Le nombre moyen d'épisodes d'arythmie durant la récupération après la séance d'exercice s'est établi à 0,17, 2,17 et 4,33 chez les sujets qui avaient préalablement reçu un placebo, 60 mg de pseudoéphédrine et 120 mg de pseudoéphédrine, respectivement. Des extrasystoles ventriculaires monomorphes de courte durée ont été notées chez 2 sujets.

Dans une étude ayant porté sur les effets de la pseudoéphédrine sur la circulation sanguine utérine et fœtale, 12 femmes enceintes et en santé se trouvant entre 26 et 40 semaines de gestation ont pris une dose de 60 mg de pseudoéphédrine^[157]. Les mesures du flux sanguin prises pendant l'échographie Doppler réalisée au cours des 3 premières heures après l'administration du médicament n'ont révélé aucune altération significative de la circulation maternelle ou fœtale.

On a signalé que l'administration d'une dose de 180 mg de pseudoéphédrine n'avait pas entraîné de perturbation ou variation significative de l'humeur selon les scores subjectifs se rapportant à l'état mental^[22,148]. Dans une étude sur les effets de la pseudoéphédrine sur l'activité diurne et nocturne du système nerveux central, aucun signe d'altération de l'activité diurne n'a été mis en évidence lors des épreuves objectives (fréquence critique de fusion, temps de réaction face à un choix, simulation d'une poursuite automobile et test de mémoire de Sternberg) et des épreuves subjectives (échelles d'évaluation analogues)^[158]. Des améliorations ont été observées au chapitre de la fonction psychomotrice (temps de réaction face à un choix) et du traitement de l'information (fréquence critique de fusion). Des effets négatifs sur l'activité nocturne du système nerveux central révéléurs d'une perturbation du sommeil (électroencéphalogramme, questionnaire LSEQ [*Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*]) ont été notés en lien avec l'administration de pseudoéphédrine à 60 mg et à 120 mg^[158]. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux pour de plus amples renseignements sur les effets de la pseudoéphédrine sur le système nerveux central.

La pseudoéphédrine administrée en dose unique de 60 mg^[156,159] ou de 120 mg^[156,160], ou à raison de 1-2 mg/kg^[161] n'a eu aucun effet significatif sur la capacité d'effort. La pseudoéphédrine administrée à des doses de 60 mg et de 120 mg n'a eu aucune incidence sur le temps requis pour atteindre 85 % de la fréquence cardiaque maximale prévue durant une séance de tapis roulant ou pour revenir à la fréquence cardiaque initiale, sur la tension artérielle au repos, durant l'effort ou pendant la récupération, ou sur la glycémie et l'insulinémie après l'effort^[156].

La pseudoéphédrine à 210 mg exerce un effet bronchodilatateur faible, environ 2 fois moins important que celui de l'éphédrine^[149]. Dans une étude menée auprès de sujets présentant une obstruction réversible des voies respiratoires, la pseudoéphédrine à 60 mg et à 180 mg n'a entraîné aucune bronchodilatation significative^[162].

Maléate de chlorphéniramine

Pharmacologie chez l'animal

Les antagonistes des récepteurs H₁ comme la chlorphéniramine protègent les cobayes d'une asphyxie mortelle après l'administration de petites doses d'histamine et les protègent également contre le bronchospasme anaphylactique^[31].

Pharmacologie chez l'humain

Dans une étude comparative avec placebo menée chez des sujets en santé, une dose unique de 4 mg de chlorphéniramine n'a pas modifié la résistance périphérique totale ou la consommation d'oxygène durant un effort sous-maximal^[163]. Plusieurs études se sont penchées sur les effets de la chlorphéniramine sur le système nerveux central.

Après l'administration de doses de 2 à 4 mg de chlorphéniramine, on peut constater des modifications à l'électroencéphalogramme (EEG), comme le montre l'augmentation de l'activité électrique moyenne^[164]. Dans une étude comparative avec placebo et permutation menée chez 164 adultes en santé, une dose de 8 mg de chlorphéniramine a entraîné un ralentissement du traitement cognitif, évalué par l'enregistrement de potentiels évoqués, ainsi qu'une augmentation de la fréquence de la somnolence, laquelle a été évaluée de façon subjective par les sujets^[165].

Dans une étude comparative avec placebo et permutation menée auprès de sujets âgés, l'administration d'une dose de 8 mg de chlorphéniramine a ralenti le traitement cognitif et provoqué de la somnolence, laquelle a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique^[166]. La diminution de la performance cognitive et l'augmentation de la somnolence sont causées par la chlorphéniramine S-(+) (aussi appelée *d*-chlorphéniramine ou dexchlorphéniramine), qui présente une forte affinité pour les récepteurs H₁, mais pas par son énantiomère, la chlorphéniramine R-(-)^[167]. La performance cognitive lors de tâches nécessitant une attention soutenue a diminué significativement après l'administration intraveineuse d'une dose de 2 mg de *d*-chlorphéniramine (équivalant à 4 mg du mélange racémique); cette baisse de la performance a été associée à des changements constatés à la neuroimagerie fonctionnelle^[168].

Dans une étude menée à double insu avec permutation, on a évalué la performance de conduite des sujets après l'administration d'un traitement par la *d*-chlorphéniramine (6 mg 2 fois par jour), la terféndine (60 mg 2 fois par jour) ou un placebo^[169]. Six des 10 sujets n'ont pas pu terminer le test de conduite de 150 minutes en raison d'une diminution de l'appétit à la conduite après la prise de la *d*-chlorphéniramine, tandis que tous les sujets ont pu terminer le test après avoir pris de la terféndine ou un placebo. Le pourcentage d'ondes alpha à l'EEG durant la conduite était plus élevé chez les sujets qui avaient pris la *d*-chlorphéniramine que chez ceux qui avaient reçu la terféndine ou un placebo, ce qui met en évidence un risque de somnolence au volant après un traitement par la *d*-chlorphéniramine.

Parmi 2 172 échantillons sanguins de pilotes morts dans un accident d'avion aux États-Unis entre 1991 et 1996, 2 % contenaient de la chlorphéniramine^[170]. La concentration sanguine moyenne du médicament était environ 10 fois plus élevée que la concentration thérapeutique.

L'administration concomitante de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂, a entraîné une diminution de certains effets secondaires de la chlorphéniramine, y compris la somnolence et, dans une moindre mesure, la fatigue, l'incapacité à se concentrer et la sécheresse buccale^[171].

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Chez les souris et les rats, les valeurs de la dose létale moyenne (DL₅₀) de l'ibuprofène, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes^[11] :

Souris	Voie orale	800
	Voie intrapéritonéale	320
Rat	Voie orale	1 600
	Voie sous-cutanée	1 300

La prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats sont les signes aigus d'empoisonnement qui ont été observés. La mort est survenue dans les 3 jours suivant l'ulcération gastrique perforante chez les souris et l'ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration. Des doses uniques d'ibuprofène de 125 mg/kg et plus chez les chiens ont causé des vomissements, une albuminurie transitoire, du sang dans les selles et l'érosion de l'antrum pylorique et du pylore. Des doses de 20 ou de 50 mg/kg n'ont causé aucun effet indésirable.

Les lésions intestinales sont le principal effet toxique de l'ibuprofène administré en doses répétées à des rats^[11]. Une posologie d'ibuprofène de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines entraîne la modification du coefficient pondéral corps-organe de certains organes, notamment le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie

histologique n'ait été observée et que les effets soient réversibles. Une hypertrophie du foie et des reins peut être le signe du travail accru associé à la biotransformation et à l'excrétion du composé. L'importance des effets sur d'autres organes est inconnue. L'administration de doses mortelles (540 mg/kg/jour) d'ibuprofène cause des lésions rénales mineures et des lésions intestinales.

Chez des rats ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, l'ulcération intestinale est le seul effet pathologique spécifique qui a été observé^[172]. On n'a pas observé de signe d'induction de tumeur, ce qui indique que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré en doses toxiques (60 mg/kg/jour) à des lapins ou en doses ulcérogéniques (180 mg/kg/jour) à des rats^[11].

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Les souris qui ont reçu des doses toxiques de pseudoéphédrine par voie intraveineuse ont présenté une augmentation de leur activité motrice, une horripilation, une mydriase, et ont fini par mourir en détresse respiratoire^[144]. Les effets toxiques de la pseudoéphédrine administrée par voie orale comprennent l'augmentation de l'activité respiratoire, de la salivation et de la sécrétion lacrymale, la perte du réflexe pupillaire d'adaptation à la lumière, les tremblements, les convulsions et l'arythmie cardiaque^[173]. Les valeurs DL₅₀ de la pseudoéphédrine, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Voie orale	726
	Voie intraveineuse	90
Rat	Voie orale	2 206
Lapin	Voie orale	1 117
Chien beagle	Voie orale	105
Chien bâtard	Voie orale	307

Maléate de chlorphéniramine

Chez le rat et la souris, la toxicité du maléate de chlorphéniramine se traduit par de l'excitation, des tremblements musculaires, une ataxie et des crises convulsives, suivies d'une dépression respiratoire et de la mort. Les valeurs de la DL₅₀ (mg/kg de poids corporel) suivantes ont été rapportées pour le maléate de chlorphéniramine^[174] :

Souris	Voie orale	121, 162, 142
	Voie intrapéritonéale	73, 76,7
Rat	Voie orale	118, 680
	Voie sous-cutanée	89

Aucun effet lié au médicament n'a été observé après l'administration par gavage de maléate de chlorphéniramine à raison de 5 ou de 10 g/kg/jour 5 jours par semaine pendant 6 semaines à un groupe de rats comptant 8 mâles et 8 femelles. Deux singes rhésus ayant reçu le médicament à raison de 20 mg/kg/jour 5 jours par semaine pendant 7 semaines n'ont présenté aucun effet

indésirable apparent^[174]. L'administration de maléate de chlorphéniramine à 15 mg/kg 6 ou 7 jours par semaine pendant 105 semaines à des singes rhésus a provoqué des arythmies cardiaques, des évanouissements, puis la mort par insuffisance cardiaque^[174].

Les résultats d'une étude sur la toxicité du maléate de chlorphéniramine sur la fonction de reproduction durant laquelle on a administré des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour à des rats n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ou la fréquence des anomalies fœtales. Dans le groupe ayant reçu 20 mg/kg/jour, le pourcentage de ratons morts durant la période d'allaitement était supérieur et le poids moyen des ratons au jour 4 de l'allaitement était inférieur à ceux notés dans le groupe témoin. Le maléate de chlorphéniramine a été associé à une diminution du poids des ratons dans deux autres études de toxicité sur la reproduction menées chez des rats et, dans une des études, à une baisse de la survie postnatale, mais à aucune anomalie majeure chez les rejetons^[174]. Haley et Berndt ont catégorisé la chlorphéniramine comme un agent n'ayant aucun effet connu ou n'étant associé à aucun effet indésirable sur le produit de la conception^[175]. Les résultats des épreuves de génotoxicité ont été généralement négatifs^[174].

Dans le cadre d'une étude de gavage de 2 ans menée par le National Toxicology Program, on n'a observé aucun signe de carcinogénéité chez des rats F344/N et des souris B6C3F1 des 2 sexes qui ont reçu du maléate de chlorphéniramine dilué dans de l'eau 5 jours par semaine pendant 2 ans. Les doses maximales étaient de 30 mg/kg et de 60 mg/kg chez les rats mâles et femelles, respectivement, et de 50 mg/kg et de 20 mg/kg chez les souris mâles et femelles, respectivement^[176].

Génotoxicité

L'ibuprofène ne s'est pas révélé génotoxique dans le test de mutation bactérienne in vitro, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9, réalisé au moyen des souches de *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1538, TA97a, TA100 et TA102^[210, 211]. Le médicament a aussi été soumis à un test in vivo d'échanges de chromatides sœurs dans la moelle osseuse de souris après administration orale ou intrapéritonéale; il s'est révélé légèrement génotoxique lors du test d'échange de chromatides sœurs. On n'a pas observé de différence dans la survenue d'aberrations chromosomiques dans les cultures de lymphocytes humains des patients avant et après le traitement par l'ibuprofène^[212]. Une récente étude réalisée sur des cellules de moelle osseuse de souris porte à croire que l'ibuprofène pourrait causer des aberrations chromosomiques après son administration par voie orale^[213]. Globalement, le médicament n'a pas eu d'effets génotoxiques in vitro, mais il s'est révélé légèrement mutagène in vivo.

Pouvoir carcinogène

Chez 30 rats et 30 rates ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, l'ulcération intestinale était le seul effet pathologique spécifique observé. Aucun signe probant d'induction de tumeur n'a été noté, ce qui indique que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats^[172].

Études tératologiques chez les lapins

Des doses de 0, de 7,5, de 20 et de 60 mg/kg par jour d'ibuprofène ont été administrées à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande du 1^{er} au 29^e jour de gestation. Le poids fœtal moyen n'a

pas été modifié; la taille des portées n'a pas changé aux doses les plus faibles. Les malformations congénitales survenues dans les groupes traités et non traités n'ont pas montré de profil constant, sauf dans le cas d'une portée de 4 lapereaux qui présentaient une cyclopie. Les résultats de cette expérience indiquent que l'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques à des lapins^[11].

Études tératologiques chez les rats

Des doses de 0, de 7,5, de 20, de 60 et de 180 mg/kg/jour d'ibuprofène ont été administrées à des rates albinos récemment accouplées, du 1^{er} au 20^e jour de gestation. L'ibuprofène n'a exercé aucun effet embryotoxique ni tératogène, même à des doses ulcérogéniques^[11].

Pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapines et de rates

Des lapines et des rates ont respectivement reçu par voie orale une dose unique de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C en fin de gestation. Les lapines ont été sacrifiées 3 heures après l'administration de la dose, et les rates, 1,5 heure après l'administration de la dose. Les analyses des prélèvements de sang maternel et fœtal effectués à ce moment ont révélé des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif chez la mère et le fœtus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire et passent dans la circulation fœtale^[11].

RÉFÉRENCES

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

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

35. Peets EA, Jackson M, Symchowicz S. Metabolism of chlorpheniramine maleate in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180:464-474.
36. Huang SM, Athanikar NK, Sridhar K, Huang YC, Chiou WL. Pharmacokinetics of chlorpheniramine after intravenous and oral administration in normal adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22:359-365.
37. Rumore MM. Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18:701-707.
38. Koch KM, O'Connor-Semmes RL, Davis IM, Yin Y. Stereoselective pharmacokinetics of chlorpheniramine and the effect of ranitidine. *J Pharm Sci* 1998; 87:1097-1100.
39. Reed D. A fatal case involving chlorpheniramine. *Clin Toxicol* 1981; 18:941-943.
40. Simons KJ, Martin TJ, Watson WT, Simons FE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfenadine and chlorpheniramine in the elderly. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:540-547.
41. Simons FE, Luciuk GH, Simons KJ. Pharmacokinetics and efficacy of chlorpheniramine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:376-381.
42. Kasuya F, Igarashi K, Fukui M. Metabolism of chlorpheniramine in rat and human by use of stable isotopes. *Xenobiotica* 1991; 21:97-109.
43. Étude AD-99-01, A single-dose, randomized, open-label, four-way crossover pharmacokinetic study of Advil® Multi-Symptom Allergy Sinus. Données internes, Wyeth Soins de santé, juillet 2001.
44. Étude AD-99-03, Advil® Multi-Symptom Allergy Sinus Food Effects Bioavailability Study. Données internes, Wyeth Soins de santé, mai 2001.
45. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *New Engl J Med* 1994; 330:1663-1669.
46. Levine H. Rhinosinusitis and Headache. In: Scats M, Seiger RS, Settupane DA, editors. *Nasal Manifestations of Systemic Disease*. Providence, Rhode Island: OceanSide Publications, Inc.; 1991, p. 85.
47. Stevenson D. Allergy, atopy, nasal disease and headache. In: Dalessio DL, ed. *Wolf's Headache and Other Facial Pain*, 5th Edition. New York: Oxford University Press; 1980, pp. 215-254.
48. Clerico DM. Rhinopathic Headaches. In: Gershwin ME, Incaudo GA, editors. *Disease of sinuses. A Comprehensive Textbook of Diagnosis and Treatment*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 1996, p. 413.
49. Étude AD-99-02, Advil® Multi-Symptom Allergy Sinus Efficacy and Safety Study. Données internes, Wyeth Soins de santé, 29 janvier 2002.
50. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:704-711.
51. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:1120-1125.
52. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28:471-474.
53. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P. Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26:S14.
54. Benson MK. Maximal nasal inspiratory flow rate: its use in assessing the effect of pseudoephedrine in vasomotor rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1971; 3:182-184.

55. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16:63-67.
56. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol* 1977; 86:235-242.
57. Schwandt AL, Wahner HW, Peters GA. Further study of effectiveness of new antihistaminic drugs in ragweed pollinosis. Proceed Staff Meet Mayo Clin 1961; 36:261-267.
58. Wahner HW, Peters GA. An evaluation of some newer antihistaminic drugs against pollinosis. Proceed Staff Meet Mayo Clinic 1960; 35:61-169.
59. Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H, Wiener M. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1233-1241.
60. Weiler JM, Donnelly A, Campbell BH, Connell JT, Diamond L, Hamilton LH, *et al.* Multicenter, double-blind, multiple-dose, parallel-groups efficacy and safety trial of azelastine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:801-811.
61. Drugdex, Pseudoephedrine Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX, 2002.
62. Sudafed[®] Nasal Decongestant Tablets 30 mg. Doyle R, Culpepper-Morgan JA (editors): Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference. Montvale, New Jersey, Medical Economics Company, Inc., 2002.
63. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair *et al.* Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
64. Billings CE, Ralston RH, Hare DE. Untoward effects of a sympathomimetic amine. *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
65. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:588-598.
66. Novack SN. Side effect of ibuprofen therapy (lettre). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
67. Sica DA, Comstock TJ. Pseudoephedrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
68. Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
69. Collum LMT, Bowen DI. Ocular side-effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
70. Palmer CA. Toxic amblyopia from ibuprofen (lettre). *Br Med J* 1972; 3(829):765.
71. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofen administration (lettre). *JAMA* 1982; 248(6):649.
72. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. 21st edition. Volume 1. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2001, pp. 349-355.
73. Pugh CR, Howie SM. Dependence on pseudoephedrine (lettre). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798.
74. Diaz MA, Wise TN, Semchyshyn GO. Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
75. Dawson JK, Earnshaw SW, Graham CS. Dangerous monoamine oxidase inhibitor interactions are still occurring in the 1990s. *J Accid Emerg Med* 1995; 12:49-51.

76. Harrison WM, McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin F. MAOIs and hypertensive crisis: the role of OTC drugs. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:212-213.
77. Magurno JA, Board AW. MAOIs, OTC drugs, and hypertensive crisis (lettre). *J Clin Psychiatry* 1990; 52:212-213.
78. Ahmad S, Laidlaw J, Houghton GW, Richens A. Involuntary movements caused by phenytoin intoxication in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:225-231.
79. Pugh RNH, Geddes AM, Yeoman WB. Interaction of phenytoin with chlorpheniramine (lettre). *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2:173-175.
80. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:161-163.
81. Nierenberg DW. Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983; 226(1):1-6.
82. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1):108-110.
83. Penner JA, Abbrecht PH. Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975; 18:862-871.
84. Slattery JT, Levy G. Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977; 66:1060.
85. Mork NL, Robertson RP. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in conventional dosage on glucose homeostatis in patients with diabetes. *West J Med* 1983; 139:45-49.
86. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
87. Millet VM, Dreisbach M, Bryson YJ. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine, and chlorpheniramine. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:1-4.
88. Okonkwo CA, Coker HA, Agomo PU, Ogunbanwo JA, Mafe AG, Agomo CO, Afolabi BM. Effect of chlorpheniramine on the pharmacokinetics and response to chloroquine of Nigerian children with falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med* 1999; 93(3):306-311.
89. Hernandez CR, Shingu K, Murayama ST, Kumekawa M, Inui K, Tamai S, Mori K. Cimetidine-induced hypotension is attenuated by pre-treatment with an H1-receptor antagonist, chlorpheniramine. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 7:459-465.
90. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:897-906.
91. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12:403-407.
92. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17:587-601.
93. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:520-532.

94. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:345-376.
95. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3:169-190.
96. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157:2636-2631.
97. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19:854-859.
98. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154:311-316.
99. Franklin QJ. Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoephedrine. *Mil Med* 1999; 164(2):157-159.
100. Rutstein HR. Ingestion of pseudoephedrine. *Arch Otolaryngol* 1963; 77:145-147.
101. Beary JF, 3rd. Pseudoephedrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4):369.
102. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M. Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 20(1):51-53.
103. Brownstein MH. Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
104. Camisa C. Fixed drug eruption due to pseudoephedrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
105. Shelley WB, Shelley ED. Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
106. Hauken M. Fixed drug eruption and pseudoephedrine (lettre). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
107. Hindioglu U, Sahin S. Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoephedrine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1999; 38(3):499-500.
108. Taylor BJ, Duffill MB. Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoephedrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829.
109. Spielberg SP, Schulman JD. A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (lettre). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
110. Cavanah DK, Ballas ZK. Pseudoephedrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.
111. Holloway DM. Chlorpheniramine or diphenylhydantoin. *JAMA* 1969; 207:2103.
112. Davis WA. Dyskinesia associated with chronic antihistamine use. *N Engl J Med* 1976; 294:113.
113. Shenfield G, Spry CJF. Unusual cause of agranulocytosis. *Br Med J* 1968; 2:52-53.
114. Hardin AS. Chlorpheniramine and agranulocytosis. *Ann Intern Med* 1988; 108:770.
115. Deringer PN, Maniatis A. Chlorpheniramine-induced bone marrow suppression. *Lancet* 1976; 1:432.

116. Eisner EV, LaBocki NL, Pinckney L. Chlorpheniramine-dependent thrombocytopenia. *JAMA* 1975; 231:735-736.
117. Kanoh T, Jingami H, Uchino H. Aplastic anaemia after prolonged treatment with chlorpheniramine (lettre). *Lancet* 1977; 1:546-547.
118. Duran-Suarez JR, Martin-Vega C, Argelagues E, Massuet L, Ribera A, Vilaseca J, Arnau JM, Triginer J. The I antigen as an immune complex receptor in a case of haemolytic anaemia induced by an antihistaminic agent. *Br J Haematol* 1981; 49:153-154.
119. Demoly P, Messaad D, Benahmed S, Sahla H, Bousquet J. Hypersensitivity to H1-antihistamines. *Allergy* 2000; 55:679-680.
120. Ricci AR, Settupane RJ, Goldstein BM, Kalliel JN, Settupane GA. The effect of chlorpheniramine on asthma. *Allergy Proceed* 1990; 11:229-233.
121. Court H, Streete P, Volans GN. Acute poisoning with ibuprofen. *Human Toxicol* 1983; 2:381-384.
122. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. Near-fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofen ingestion. *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
123. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D. Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2):107-108.
124. Al-Harbi NN, Domrongkitchaiporn S, Lireman DS. Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31:432-434.
125. Zuckerman GB, Uy CC. Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9):869-871.
126. Mariani PJ. Pseudoephedrine-induced hypertensive emergency: treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.
127. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E. Pseudoephedrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5):554.
128. Saken R, Kates GL, Miller K. Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
129. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2):285-288.
130. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H. Visual hallucinations in a toddler: Accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med* 1997; 15(5):521-526.
131. Ackland FM. Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoephedrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
132. Leighton KM. Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790.
133. Dalton R. Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoephedrine hydrochloride. *South Med J* 1990; 83(1):64-65.
134. Clark RF, Curry SC. Pseudoephedrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390.
135. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. Clinical toxicology of commercial products. 5th edition. Baltimore, MD. Williams & Wilkins; 1984, pp. II-4, II-378.
136. Skare JA, Abeln SB. Antihistamine-containing cough/cold medications present a low hazard in pediatric accidental exposure incidents: analysis of poison control center data. *Vet Human Toxicol* 1997; 39:367-371.

137. Litovitz T, Manoguerra A. Comparison of pediatric poisoning hazards: an analysis of 3.8 million exposure incidents. A report from the American Association of Poison Control Centers. *Pediatrics* 1992; 89:999-1006.
138. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. Clinical toxicology of commercial products. 5th edition. Baltimore, MD. Williams & Wilkins; 1984, pp. III-36 to III-40.
139. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB. Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243:903-910.
140. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP. Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62(Suppl 3):53.
141. Dipasquale G, Mellace D. Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7:481-485.
142. Adesuyi SA, Ellis EF. The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28:581-585.
143. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abrégé). *Jap J Pharmacol* 1981; 31:92P.
144. Patil PN, Tye A, LaPidus JB. A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148:158-168.
145. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophenamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122:406-417.
146. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959; 69:589-605.
147. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed and normal goldthioglucose mice. *Pharmacology* 1983; 27:110-116.
148. Bye C, Dewsbury D, Peck AW. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974; 1:71-78.
149. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects of D(-) ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6:221-225.
150. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, *et al.* Dose-response study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(4):351-358.
151. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G. A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoephedrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(3):369-372.
152. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoephedrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1242-1245.
153. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch JN, Fox J. The effects of pseudoephedrine on blood pressure in patients with controlled, uncomplicated hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1991; 4:201-206.

154. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoephedrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995; 40:22-26.
155. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann AW. Effects of repeated doses of pseudoephedrine on blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:287-290.
156. Bright TP, Sandage BW, Jr., Fletcher HP. Selected cardiac and metabolic responses to pseudoephedrine with exercise. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(11-12 Pt 1):488-492.
157. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL. Effect of a single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5 Pt 1): 803-806.
158. Rombaut NEI, Alford C, Hindmarch I. Effects of oral administration of different formulations of pseudoephedrine on day- and night-time CNS activity. *Med Sci Res* 1989; 17:831-833.
159. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of a 60 mg dose of pseudoephedrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993; 33:405-412.
160. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoephedrine is without effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81:2611-2617.
161. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoephedrine or phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion? *Clin J Sports Med* 1997; 7:168-173.
162. 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.
163. Peterlin MR, Keyser RE, Andres FF, Sherman G. Nonprescription chlorpheniramine maleate and submaximal exercise responses. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:827-831.
164. Goldstein L, Murphree HB, Pfeiffer CC. Comparative study of EEG effects of antihistamines in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1968; 8:42-53.
165. Meador KJ, Loring DW, Thompson EE, Thompson WO. Differential cognitive effects of terfenadine and chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:322-325.
166. Simons FER, Fraser TG, Maher J, Pillay N, Simons KJ. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:157-160.
167. Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, Ganellin CR, Greengrass PM, Casy AF, Mercer AD. Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. *Br J Pharmacol* 1991; 104:270-276.
168. Okamura N, Yanai K, Higuchi M, Sakai J, Iwata R, Ido T, Sasaki H, Watanabe T, Itoh, M. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, *d*-chlorpheniramine. *Br J Pharmacol* 2000; 129:115-123.
169. Aso T, Sakai Y. Effect of terfenadine, a novel antihistamine, on actual driving performance (abrégeé). *Ann Allergy* 1989; 62:250.
170. Soper JW, Chaturvedi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorpheniramine in aviation accident pilot fatalities, 1991-1996. *Aviat Space Environ Med* 2000; 7:1206-1209.
171. Khosla PP, Saha N, Koul A, Chakrabarti A, Sankaranarayanan A, Sharma PL. Effects of ranitidine alone and in combination with pheniramine on histamine-induced wheal and flare and psychomotor performance. *Ind J Physiol Pharmacol* 1993; 37:132-134.

172. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
173. Anonymous. Acute Overdose Manual. Sudafed[®]. Burroughs Wellcome Co; 1982:99.
174. National Toxicology Program (U.S.). NTP technical report of the toxicology and carcinogenesis studies of chlorpheniramine maleate (CAS no. 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, no. 317. Research Triangle Park, NC; The National Toxicology Program; 1986, pp. 18-21.
175. Haley TJ, Berndt WO. Handbook of Toxicology. New York: Hemisphere Publishing Corporation. 1987, pp. 274 and 282.
176. National Toxicology Program (U.S.). NTP technical report of the toxicology and carcinogenesis studies of chlorpheniramine maleate (CAS no. 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, no. 317. Research Triangle Park, NC; The National Toxicology Program; 1986, pp. 9-10.
177. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 876.
178. USPDI. 2002 : p. 426-427.
179. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
180. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
181. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
182. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
183. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
184. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-1144.
185. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 645-653.
186. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:390.
187. Forsyth, DR, Jayasinghe, KSA, Roberts, CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with ibuprofen? *Eur J. Clin Pharmacol* 1988; 35(1) :85-88.
188. Small RE, Wilmot-Pater MG, McGee BA, Willis HE. Effects of misoprostol or ranitidine on ibuprofen pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1991; 10:870-872.

189. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional, Antihistamines (Systemic). Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:342.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Wecker MT, Graves DA, Amsel LP, Hinsvark ON, Rotenberg KS. Influence of a standard meal on the absorption of controlled-release pseudoephedrine capsules. *J Pharm Sci* 1987;76:29-31.
194. Gu X, Simons KJ, St. Vincent JCM, Watson WTA, Reggin ill, Simons FER. Pseudoephedrine (PDE) pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with allergic rhinitis (abrége). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:199.
195. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 846.
196. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
197. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 929.
198. 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.
199. Jawad SS, Ecces R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-76.
200. 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.
201. 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.
202. Buchanan BJ, Hoagland J, Fischer PR: Pseudoephedrine and air travel-associated ear pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:466-468.
203. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP: Side effect profile of ibuprofen with pseudoephedrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1966; 36(9):857.
204. 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.

205. Post-marketing surveillance Product Safety Update Report, 2001, Whitehall-Robins Healthcare.
206. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis. *BMJ*, 2011; 342:c7086.
207. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB: Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache*, 2001; 41: 665-679.
208. Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M., Klaukka T., Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal event with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: A case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol*, avril 2007; 63(4):403-8.
209. Andres Pinto, DMD, MPH; John T. Farrar, MD, PhD; Elliot V. Hersh, DMD, MS, PhD Prescribing NSAIDs to Patients on SSRIs: Possible Adverse Drug Interaction of Importance to Dental Practitioners. *Compend Contin Educ Dent*, avril 2009; 30(3):142-51.
210. Krick G, Connor T, Kaplan SR. Studies of the mutagenic potential of drugs used in the treatment of rheumatic diseases. *Arthr Rheum*, 1975; 18:409.
211. Philipose B, Singh R, Khan KA, *et al.* Comparative mutagenic and genotoxic effects of three propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen and naproxen. *Mutat Res*, 1997; 393:123-31.
212. Nasonova V. Introduction. *Curr Med Res Opin*, 1975; 3:516-7.
213. Tripathi R, Pancholi S, Tripathi P. Genotoxicity of ibuprofen in mouse bone marrow cells in vivo. *Drug Chem Toxicol*, 2012; 35:389-92.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

ADVIL^{MD} RHUME ET SINUS DUO PRATIQUE
Advil^{MD} Rhume et Sinus Jour
Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de
pseudoéphédrine, USP

Advil^{MD} Rhume et Sinus Nuit
Caplets d'ibuprofène, de chlorhydrate de
pseudoéphédrine et de maléate de
chlorphéniramine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'Advil Rhume et Sinus Duo pratique pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Advil Rhume et Sinus Duo pratique. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Advil Rhume et Sinus Jour :

Pour le soulagement efficace et temporaire des symptômes du rhume, comme les maux de gorge, les douleurs sinusales, la congestion nasale, les maux de tête, la fièvre, ainsi que les douleurs et les courbatures.

Advil Rhume et Sinus Nuit :

Soulagement temporaire des symptômes mixtes du rhume, y compris l'écoulement nasal, les éternuements, la démangeaison des yeux et le larmolement, les maux de tête, la fièvre, la congestion nasale, les douleurs et les courbatures légères, le mal de gorge et la douleur sinusale.

Les effets de ce médicament :

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

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

Ne prenez pas Advil Rhume et Sinus Jour ou Advil

Rhume et Sinus Nuit si :

- vous êtes allergique ou hypersensible à l'acide acétylsalicylique (AAS), à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à la pseudoéphédrine, à d'autres amines sympathomimétiques, au maléate de chlorphéniramine ou à l'un des ingrédients d'Advil Rhume et Sinus Jour ou d'Advil Rhume et Sinus Nuit (*voir* Les ingrédients non médicaux importants *dans ce dépliant*);
- vous avez un ulcère de l'estomac actif ou récurrent, des saignements gastro-intestinaux ou une maladie intestinale inflammatoire active (p. ex., maladie de Crohn, colite);
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez cessé de prendre un IMAO dans les 14 derniers jours, ou si vous prenez de l'AAS ou un autre AINS, y compris un autre produit renfermant de l'ibuprofène;
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou des manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine et sévère, pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies), des éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies;
- vous souffrez de déshydratation (perte importante de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave ou avez une maladie du cœur;
- vous êtes sur le point de subir ou avez récemment subi une chirurgie cardiaque;
- vous avez une maladie grave du foie;
- vous avez une maladie grave des reins;
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous avez une maladie de la glande thyroïde;
- vous avez le syndrome de Raynaud (un trouble du système circulatoire);
- vous avez le lupus érythémateux;
- vous êtes au troisième trimestre de votre grossesse.

Les ingrédients médicaux :

Advil Rhume et Sinus Jour : ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine

Advil Rhume et Sinus Nuit : ibuprofène, chlorhydrate de pseudoéphédrine et maléate de chlorphéniramine.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Advil Rhume et Sinus Jour :

Monoglycéride acétylé, cire de carnauba, amidon de maïs, croscarmellose sodique, oxydes de fer, cellulose microcristalline, parabènes, encre pharmaceutique, povidone, amidon prégélatinisé, gomme laque, dioxyde de silicium, benzoate de sodium, laurylsulfate de sodium, acide stéarique, saccharose et dioxyde de titane.

Advil Rhume et Sinus Nuit :

Cire de carnauba, amidon de maïs, croscarmellose sodique, rouge n° 40 FD&C, jaune n° 6 FD&C, béhénate de glycérol, hypromellose, cellulose microcristalline, encre pharmaceutique, polydextrose, polyéthylèneglycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de silicium et dioxyde de titane.

La présentation :

Advil Rhume et Sinus Jour :

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

Advil Rhume et Sinus Nuit :

Un caplet contient 200 mg d'ibuprofène, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 2 mg de maléate de chlorphéniramine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Les patients atteints de diabète, de glaucome ou qui ont de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin.**
- **La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'une affection prédisposant à une rétention liquidienne.**
- **La prudence est de mise chez les patients sujets aux irritations du tube digestif en particulier ceux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Le risque de saignements dans l'estomac est plus élevé chez les personnes de 60 ans ou plus, celles qui ont déjà eu des ulcères d'estomac ou des troubles hémorragiques, celles qui prennent un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang), des corticostéroïdes, des médicaments qui contiennent un AINS comme l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène ou le naproxène, ou des anti-inflammatoires sur ordonnance, et celles qui consomment 3 verres d'alcool ou plus par jour pendant qu'elles utilisent ce produit.**
- **La prudence est de mise chez les patients à risque de troubles touchant le foie ou les reins, chez ceux qui prennent des diurétiques et chez les personnes âgées.**
- **L'utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement doit être évitée.**
- **Cessez immédiatement d'utiliser ce médicament si vous avez de la difficulté à uriner ou ressentez une douleur lorsque vous urinez.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Advil Rhume et Sinus Jour ou Advil Rhume et Sinus Nuit si :

- vous avez ou avez déjà eu un ulcère de l'estomac;
- vous avez un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie);
- vous avez des troubles respiratoires ou une maladie pulmonaire chronique (comme l'asthme, l'emphysème ou la bronchite chronique);
- vous avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ou d'une obstruction du col vésical;

- vous avez le diabète;
- vous faites de l'hypertension;
- vous avez une maladie des reins légère ou modérée;
- vous avez une maladie du foie légère ou modérée;
- avez une maladie du cœur;
- avez un glaucome;
- vous avez toute autre maladie grave, ou si vous êtes sous surveillance médicale pour un problème grave;
- vous tentez de concevoir un enfant, vous êtes au premier ou au deuxième trimestre de votre grossesse ou allaitez;
- vous prenez des sédatifs ou des tranquillisants (ils peuvent accroître la somnolence), ou d'autres médicaments, y compris ceux en vente libre.
- Faire preuve de prudence chez les personnes âgées.
- L'emploi prolongé continu peut accroître le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

- Lithium
- Méthotrexate
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris le naproxène et l'ibuprofène
- Phénytoïne
- Probenécide
- Thyroxine
- Tranquillisants ou sédatifs

Si vous prenez ou songez à prendre des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Évitez de fumer et de consommer de l'alcool pendant que vous prenez ce médicament. L'alcool peut accroître la somnolence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

N'utilisez pas ce produit si vous prenez :

- un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous avez cessé d'en prendre un au cours des deux dernières semaines;
- de l'ASS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Advil Rhume et Sinus Jour et Advil Rhume et Sinus Nuit incluent les suivants :

- Acétaminophène
- Acide acétylsalicylique (AAS)
- Médicaments contre les allergies
- Anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang)
- Antidépresseurs
- Antihypertenseurs (médicaments contre l'hypertension)
- Antibiotiques (lévofloxacine)
- Benzodiazépines
- Médicaments contre le rhume
- Corticostéroïdes
- Cyclosporine
- Médicaments contre le diabète (y compris l'insuline et les antidiabétiques oraux)
- Digoxine
- Diurétiques (médicaments qui aident à uriner)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes et enfants (de 12 ans à 65 ans) : Pendant la **journee** : Prendre 1 ou 2 caplets beiges toutes les 4 à 6 heures tant que les symptômes persistent. **En soirée** : Prendre 1 ou 2 caplets orange au coucher. **Ne pas prendre, au total, plus de 6 caplets d'Advil Rhume et Sinus Jour et d'Advil Rhume et Sinus Nuit en 24 heures**, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas utiliser plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour le soulagement de la douleur ou des symptômes du rhume.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquer immédiatement avec un médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Si l'heure de votre prochaine dose approche, attendez jusqu'à ce moment pour prendre votre médicament et ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas deux doses en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Advil Rhume et Sinus Jour et Advil Rhume et Sinus Nuit peuvent causer des effets secondaires, comme des brûlures d'estomac, de la constipation, des nausées, des ballonnements, de la sécheresse buccale, de la nervosité ou de l'insomnie.

Cessez d'utiliser ce médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si ces symptômes s'aggravent ou persistent.

On peut diminuer le risque d'effets secondaires en prenant la plus petite dose pour la plus courte période possible.

Advil Rhume et Sinus Nuit peut causer de la somnolence. Veuillez faire preuve de prudence si vous devez conduire un véhicule ou manœuvrer de la machinerie lourde.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Symptômes d'une réaction allergique, y compris : éruption cutanée, démangeaisons importantes, rougeur, ampoules, enflure ou difficulté à respirer			X
	Sang dans les vomissements ou dans les selles, selles noires			X
	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée		X	
	Tintements ou bourdonnements dans les oreilles, étourdissements		X	
	Changement de la vision		X	
	Rétention liquidienne		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'Advil Rhume et Sinus Jour ou d'Advil Rhume et Sinus Nuit, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada SRI, Mississauga (Ontario) L5R 4B2, au : 1-888-275-9938 ou à l'adresse www.advil.ca.

Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada SRI, a rédigé ce dépliant.

Monographie fournie sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

Dernière révision : 27 octobre 2020