

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS**

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

200 mg/30 mg  
Norme déclarée

**Analgésique/antipyrétique/décongestionnant nasal**

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto Ontario**  
**M9L 1T9**

**Date de la révision :**  
18 mai 2021

**N° de contrôle : 247586**

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	31
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	32
ESSAIS CLINIQUES.....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	38
MICROBIOLOGIE.....	40
TOXICOLOGIE.....	40
RÉFÉRENCES .....	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEURS .....	52

## CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS

Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme posologique/concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
oral	Capsule de gélatine molle remplie de liquide : ibuprofène 200 mg (sous forme d'acide libre et de sel de potassium), chlorhydrate de pseudoéphédrine 30 mg	<p>Chaque capsule contient D&amp;C jaune n° 10, FD&amp;C rouge n° 40 gélatine, polyéthylèneglycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, solution de sorbitol- sorbitan.</p> <p>La solution de sorbitol-sorbitan contient du sorbitan, du sorbitol, du mannitol et des dimères et trimères (oligomères) du sorbitol.</p> <p>L'enveloppe des capsules portant une inscription à l'encre noire comestible contient les ingrédients non médicinaux de l'hypermellose, de l'oxyde de fer noir et du propylèneglycol.</p>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS sont indiquées pour :

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

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS sont des préparations décongestionnantes

nasales et analgésiques sans ordonnance.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Les études cliniques et l'expérience laissent penser que l'utilisation du produit dans la population gériatrique serait associée à des différences d'innocuité et d'efficacité. Par conséquent, l'utilisation des CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS parmi cette population n'est pas recommandée (voir la section *Mises en garde et précautions, posologie et administration*).

**Enfants (< 12 ans) :**

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne sont pas indiquées pour les enfants de moins de 12 ans.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Ulcère gastroduodéal actif, antécédents d'ulcération récurrente ou de maladie inflammatoire active du système gastro-intestinal (par exemple colite ulcéreuse ou maladie de Crohn).
- Hypersensibilité connue ou soupçonnée à l'ibuprofène ou à tout autre médicament anti-inflammatoire non stéroïdien. Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des contre-indications, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit. Il faut garder en tête le potentiel de réactivité croisée entre différents AINS.
- Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne doivent pas être utilisées chez les patients souffrant de syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, ou chez qui le syndrome d'œdème de Quincke, l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces personnes. Aussi, les personnes présentant les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave même si elles ont pris des AINS dans le passé sans avoir eu de réaction indésirable.
- Déficience hépatique importante ou maladie du foie active.
- Fonction rénale gravement atteinte ou se détériorant (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les personnes souffrant d'insuffisance rénale à moindre degré présente un risque de détérioration de la fonction rénale lorsque des AINS leur sont prescrits et doivent faire l'objet d'une surveillance médicale.
- La prise concomitante d'ibuprofène à celle d'autres AINS n'est pas recommandée en raison de l'absence de preuve d'avantages synergiques et le potentiel d'effets secondaires cumulatifs (*Voir la section Interactions médicamenteuses*).

- Il est recommandé de ne pas administrer de l'ibuprofène aux enfants (18 ans et moins) atteints de néphropathie ou ayant souffert d'une importante perte de fluide causée par des vomissements, de la diarrhée ou une ingestion insuffisante de fluides.
- CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une hypersensibilité connue ou soupçonnée à la pseudoéphédrine ou à d'autres amines sympathomimétiques, prenant ou ayant pris des médicaments inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) dans les 14 derniers jours, atteints d'hypertension aiguë, ou souffrant d'une maladie coronarienne sévère [59] (*Voir la section Interactions médicamenteuses*).
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez la mère qui allaite.
- En particulier lorsqu'il a été administré auparavant, son utilisation présentant un risque de réaction de type anaphylactique, l'administration d'ibuprofène est contre-indiquée chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique.
- Hyperkaliémie avérée (voir la section Mises en garde et précautions – Rénal – Équilibre hydrique et électrolytique).
- Immédiatement avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Chez les patients atteints de maladie de la thyroïde.
- Chez les patients atteints du syndrome de Raynaud.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Les patients atteints de glaucome ou éprouvant des difficultés à uriner à cause d'une hypertrophie de la prostate ne doivent pas prendre ce médicament, sauf indication contraire d'un médecin [154] (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).
- À utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres maladies prédisposant à la rétention hydrique (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Équilibre hydrique et électrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- La prudence s'impose chez les patients qui peuvent être sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux qui ont des antécédents de diverticulose, ou à d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants dérivés de la coumarine*).

- La prudence est de mise chez les patients présentant un risque maximal de toxicité rénale, par exemple, ceux atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).
- En cas de symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), d'hématurie et de cystite, il faut immédiatement interrompre la prise du médicament (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).

### **Généralités**

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

En cas de nervosité, d'étourdissements ou d'insomnie, interrompre l'utilisation des CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS et consulter un médecin. Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne doivent pas être utilisées pendant plus de 3 jours consécutifs en cas de fièvre ou 5 jours pour le traitement des symptômes du rhume ou les douleurs.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Non applicable.

### **Cardiovasculaire**

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

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, en raison du possible effet presseur de la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine s'est avérée augmenter la tension artérielle chez les adultes normotendus et chez les patients souffrant d'hypertension.

Le traitement à la pseudoéphédrine peut augmenter la fréquence cardiaque et causer des arythmies. Des contractions ventriculaires prématurées (PVC) multifocales asymptomatiques ont été signalées lors de l'utilisation d'Actifed<sup>MD</sup> (une combinaison de pseudoéphédrine et d'un antihistaminique, la triprolidine), deux comprimés toutes les quatre heures, 24 h sur 24 sur plusieurs jours, pour le traitement d'une congestion nasale [62]. Les PVC ont disparu quelques jours après l'arrêt de la prise du médicament.

### **Dépendance/tolérance**

La pseudoéphédrine peut causer une dépendance ainsi que des effets de sevrage. Une femme ayant des antécédents de dépression aurait subi un effet stimulateur lors de l'utilisation de 50 à 300 ml d'Actifed<sup>MD</sup> (pseudoéphédrine et triprolidine) par jour (la dose recommandée étant de 30 ml par jour) [70]. Une femme de 37 ans a reconnu avoir pris 100 à 150 comprimés de pseudoéphédrine 30 mg quotidiennement [71]. Elle a progressivement augmenté la dose quotidienne au cours des cinq années précédentes, pour lutter contre la dépression, l'apathie et la fatigue chronique. Une tentative précédente d'arrêt de l'utilisation du médicament avait produit des hallucinations visuelles, une grave fatigue et la dépression. Un retrait lent de 200 à 300 mg/jour a entraîné une récurrence des

symptômes dépressifs; par la suite, la dose a été réduite plus lentement, à 90 mg/jour. Plus tard, la patiente a été diagnostiquée avec un trouble de personnalité mixte et une dépression réactionnelle.

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

Voir la section Contre-indications.

### **Endocrinien/métabolisme**

Les patients souffrant de maladies thyroïdiennes ne doivent pas prendre ce médicament. Voir la section *Contre-indications*.

### **Équilibre hydrique et électrolytique**

La rétention d'eau et l'œdème ont été observés chez les patients traités à l'ibuprofène. Donc, il convient de rappeler que, comme c'est le cas avec d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, il existe une possibilité d'une précipitation de l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées ou qui présentent une dysfonction cardiaque. Les CAPSULES SOULAGEMENT HUME & SINUS doivent être utilisées avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres conditions prédisposant à la rétention d'eau.

Un traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens présente un risque d'hyperkaliémie, tout particulièrement chez les patients souffrant d'affections comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale; chez les patients âgés; ou chez les patients recevant un traitement concomitant de bêta-bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de certains diurétiques. Les électrolytes sériques sont à surveiller régulièrement pendant les traitements à long terme, tout particulièrement chez ces patients à risque.

### **Gastro-intestinal**

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

Des problèmes gastroduodénaux mineurs, tels que la dyspepsie, sont communs et se développent généralement en début de traitement. Les médecins doivent rester vigilants à l'égard des ulcérations et des saignements chez les patients traités par médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, même en l'absence de symptômes gastroduodénaux préalables.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques sur de tels agents, les ulcères gastroduodénaux symptomatiques, les saignements macroscopiques ou la perforation apparaissent chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit au-delà d'un an et peut augmenter. L'incidence de ces complications est majorée avec l'augmentation de la dose.

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne doivent être administrées que sous étroite supervision médicale aux patients sujets à l'irritation du tractus gastro-intestinal, en particulier ceux ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, de diverticulite ou d'autre maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit sopeser les avantages du traitement par rapport aux risques possibles.

Le médecin doit informer les patients des signes ou symptômes de toxicité GI grave et leur préciser de communiquer immédiatement avec un médecin s'il constate une dyspepsie chronique ou d'autres symptômes ou signes faisant penser à une ulcération ou à des saignements gastro-intestinaux. Parce qu'une ulcération et des saignements graves du tractus GI peuvent survenir sans signes avant-coureurs, les médecins doivent assurer un suivi des patients traités en vérifiant périodiquement leur taux d'hémoglobine et en étant vigilants à l'égard des signes et symptômes d'ulcération et de saignement. Les médecins doivent informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si une ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements GI se produisent, la prise de CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS pour enfants doit être immédiatement interrompue, un traitement approprié administré et le patient surveillé de près.

À ce jour, aucune étude n'a identifié de groupe de patients qui ne soit pas à risque de développer une ulcération et un saignement. Des antécédents d'événements GI graves et d'autres facteurs comme une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et la prise concomitante orale de stéroïdes et d'anticoagulants, ont été associés à un risque accru. À ce jour, des études ont démontré que tous les AINS peuvent causer des effets indésirables au niveau du tractus GI. Même si les données existantes n'identifient pas clairement les différences de risque entre les différents AINS, celles-ci pourraient être démontrées dans le futur.

Il n'existe aucune preuve définitive que, si et quand ces effets indésirables apparaissent, l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine et d'antiacides empêcherait l'occurrence d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettrait la poursuite du traitement avec les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Une colite ischémique a été signalée en association avec l'utilisation de la pseudoéphédrine. Dans quatre cas distincts, des femmes péri-ménopausées avaient ingéré diverses quantités de pseudoéphédrine (60 mg ou plus par jour) pour le traitement d'affections des voies respiratoires supérieures [60]. Toutes les patientes avaient pris de la pseudoéphédrine dans la semaine précédant l'apparition des symptômes, et elles se sont toutes plaintes de l'apparition de douleurs abdominales aiguës avec du sang dans les selles. La coloscopie a révélé dans chaque cas une colite segmentaire caractérisée par une muqueuse colique œdémateuse, hyperémique, le plus souvent dans la région de l'angle splénique, et qui s'étend également vers le haut et impliquant ainsi le côlon transverse. Plusieurs occurrences d'hémorragie muqueuse franche ont été observées. Des échantillons de biopsie de muqueuse ont révélé des modifications inflammatoires aiguës cohérentes avec une colite ischémique. Dans chaque cas, le patient s'est rétabli sans autre incident ni réapparition après l'arrêt de la pseudoéphédrine.

### **Génito-urinaire**

On sait que certains AINS causent des symptômes urinaires chroniques (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), l'hématurie ou la cystite. L'apparition de ces symptômes peut survenir à tout moment après le début du traitement aux AINS. Certains cas sont devenus graves lors de traitements prolongés. Si des symptômes urinaires apparaissent, le traitement par CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS doit être arrêté immédiatement pour permettre le rétablissement. Ceci est à faire avant toute autre investigation urologique ou traitement.



### **Hématologique**

Les AINS qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines interfèrent avec la fonction plaquettaire à des degrés divers : les patients présentant ce risque, tels que les patients sous anticoagulants ou souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires, doivent être observés étroitement lors de l'administration d'ibuprofène.

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, les élévations de taux à la limite de la normale d'un ou plusieurs tests de la fonction hépatique (AST, ALT, phosphatase alcaline) peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, rester sensiblement inchangées ou être transitoires lors de traitements continus. Un patient ayant des symptômes ou des signes faisant penser à un trouble hépatique, ou chez qui un test hépatique a produit des résultats anormaux, doit être évalué afin d'établir la preuve du développement d'une réaction hépatique plus grave pendant le traitement avec ce médicament. Des réactions hépatiques graves, incluant la jaunisse et des cas d'hépatite mortelle et de nécrose hépatique, ont été signalées lors de traitements aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Même si de telles réactions sont rares, si les résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique persistent ou se détériorent, si des signes cliniques et des symptômes cohérents avec les maladies du foie se développent, ou si des manifestations systématiques se produisent (*par ex.* éosinophilie, éruption cutanée, etc.), la prise du médicament doit être interrompue.

Pendant les traitements de longue durée, les épreuves de fonction hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance régulière. S'il s'avère nécessaire de prescrire ce médicament à un patient souffrant d'insuffisance hépatique, cela ne doit être fait que sous étroite surveillance médicale.

La fréquence des lésions aiguës au foie parmi 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991, a été examinée.<sup>68</sup> L'ibuprofène avait été prescrit à 311 716 patients. L'incidence de lésion aiguë au foie parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000; c'était la plus faible incidence parmi les 8 AINS étudiés, une incidence beaucoup plus faible que chez les utilisateurs de kétoprofène, de piroxicam, de fenbufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui ont eu un effet indépendant sur l'occurrence de lésions aiguës du foie étaient l'utilisation simultanée de médicament hépatotoxique ou la présence d'arthrite rhumatoïde. Sur cette base, l'utilisation à court terme d'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique n'est pas préoccupante par rapport au développement de maladies du foie.

### **Immunitaire**

Les patients présentant un syndrome complet ou partiel de polypes nasaux, rhinites ou d'autres manifestations allergiques ne doivent pas utiliser de l'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de telles personnes, même si elles ont pris des AINS dans le passé sans effets indésirables (Voir la section *Contre-indications*).

À l'occasion, avec certains AINS, les symptômes de la méningite aseptique (raideur au cou, céphalées graves, nausée et vomissement, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés. Les patients souffrants de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sharp, etc.) semblent prédisposés. Pour ces motifs, chez de tels patients, le médecin doit être vigilant au développement de cette complication.

### **Neurologique**

Certains patients peuvent souffrir de somnolence, étourdissements, vertige, insomnie ou de dépression lors de l'utilisation d'ibuprofène. Si des patients observent ces effets secondaires, ils doivent être prudents dans l'exercice d'activités nécessitant de l'attention.

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

### **Ophthalmologique**

Des troubles de la vision (vision floue ou diminuée) ont été observés lors de la prise d'ibuprofène et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes se développent, la prise de ce médicament doit être interrompue et un examen ophtalmologique, effectué; un examen ophtalmique doit être réalisé à intervalles réguliers chez tout patient prenant ce médicament pendant une période prolongée.

Les patients atteints de glaucome doivent être étroitement surveillés.

### **Considérations périopératoires**

Voir la section *Contre-indications*. En général, la prise d'AINS est interrompue avant toute chirurgie pour diminuer le risque de saignement post-opératoire [153].

### **Psychiatrique**

Voir *Mises en garde et Précautions, Neurologique*.

### **Rénal**

L'administration sur une période prolongée de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens a déjà résulté en une nécrose médullaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, des néphrites interstitielles aiguës avec hématurie, protéinurie et, occasionnellement, syndrome néphrotique ont été observées.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez des patients souffrant d'affections pré-rénales entraînant une réduction du débit ou de l'apport sanguin aux reins, où les prostaglandines rénales ont un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens peut causer une diminution de la formation de prostaglandine liée à la dose et peut précipiter la décompensation rénale patente. Les patients présentant un risque élevé de cette réaction sont ceux atteints de dysfonction rénale, d'insuffisance cardiaque, de troubles hépatiques, ceux prenant des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est normalement suivi par un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins; pour cette raison, le médicament devrait être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'altération de la fonction rénale. Dans ces cas, l'utilisation de doses CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS plus faibles doit être envisagée et les patients doivent être étroitement surveillés.

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

La pseudoéphédrine et son métabolite actif sont excrétés principalement par les reins [31]. La posologie doit donc être ajustée pour les patients présentant une insuffisance rénale. Des secousses myocloniques et comportements bizarres ont été signalés chez un patient en hémodialyse atteint d'insuffisance rénale terminale, après la prise de 60 mg de pseudoéphédrine quatre fois par jour pendant 12 jours pour le traitement d'une congestion nasale [65].

### **Respiratoire**

Les patients asthmatiques ne doivent pas utiliser d'ASA ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de telles personnes, même si elles ont pris des AINS dans le passé sans effets indésirables (Voir la section *Contre-indications*).

### **Sensibilité/résistance**

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

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Non applicable.

### **Peau**

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

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 :**

L'emploi de **CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS** est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) (voir Toxicologie).

Il faut prescrire **CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS** 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** : les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS sont contre-indiquées pendant l'allaitement.

**Pédiatrie** : les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne sont pas indiquées pour les enfants de moins de 12 ans.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

Les patients âgés de plus de 65 ans qui sont fragiles ou frêles sont plus sensibles à une gamme d'effets indésirables causés par les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'incidence de ces effets indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et au saignement. Le risque de saignement dans l'estomac est plus élevé chez les personnes de 60 ans et plus, celles qui ont déjà eu des ulcères d'estomac ou des troubles hémorragiques, celles qui prennent un anticoagulant, 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 en même temps que ce produit. La plupart des signalements d'événements GI mortels se situent dans cette population. Les patients plus âgés sont aussi à risque d'ulcération et de saignement œsophagien inférieur. Il existe également une sensibilité accrue aux effets des amines sympathomimétiques observée chez les patients âgés.

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne sont pas indiquées chez les patients plus de 65 ans.

**Surveillance et essais de laboratoire**

Pour les *mises en garde et précautions* liées à l'utilisation de capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ainsi que pour la *surveillance et les essais de laboratoire*, voir les sections *Équilibre hydrique et électrolytique, Gastro-intestinal, Hématologique, Hépatique, Rénal et Sous-populations : Personnes âgées*.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

**Réactions indésirables attribuables au médicament dans le cadre de l'essai clinique**

*Les essais cliniques se tiennent dans des conditions très spécifiques. Les réactions indésirables observées dans ces cas n'indiquent pas nécessairement les taux observés en pratique. En outre, il ne faut pas les comparer aux taux obtenus dans d'autres essais cliniques relatifs à des médicaments différents. Les renseignements liés aux effets indésirables du médicament sont utiles pour l'identification des événements indésirables découlant du médicament et des taux approximatifs.*

### Effets indésirables dans les études cliniques sur les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine

Trois études sur l'ibuprofène (100 mg) et le chlorhydrate de pseudoéphédrine (15 mg) ont été menées sur un total de 156 enfants âgés de 2 à 11 ans (âge moyen : 5,9 ans). Dans une des études, 104 enfants ont pris le médicament pendant 7 jours pour traiter les symptômes d'une infection des voies respiratoires supérieures. Le nombre moyen de jours de traitement est de 4,8. Les deux autres études étaient des études pharmacocinétiques à dose unique. Un enfant a été retiré de l'étude à doses multiples à cause d'épisodes de « tremblote ». Le symptôme a disparu après l'arrêt du médicament de l'étude.

Dans les données combinées des trois études, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la somnolence (chez sept enfants), les vomissements (chez trois enfants) et l'otite (chez trois enfants) (Tableau 1). Seuls deux effets indésirables étaient considérés comme graves : la somnolence chez un enfant, qui a duré environ une heure et qui est considérée comme étant indirectement liée au médicament à l'étude, et une douleur à l'oreille, qui a disparu après deux jours sans traitement et qui était considérée comme n'étant pas liée au médicament à l'étude. Tous les autres effets indésirables étaient considérés comme légers ou d'intensité modérée.

**Tableau 1 Effets indésirables dans les études cliniques sur l'ibuprofène (100 mg) et le chlorhydrate de pseudoéphédrine (15 mg)**

Système organique	Terme COSTART	Nombre (pourcentage) de sujets ayant signalé le cas n = 156
Organisme global	Asthénie	2 (1 %)
	Fièvre	2 (1 %)
	Douleur au dos	1 (1 %)
	Rhume	1 (1 %)
	Mal de tête	1 (1 %)
	Douleur	1 (1 %)
	Frissons	1 (1 %)
Digestifs	Vomissements	3 (3 %)
	Douleurs abdominales	2 (1 %)
	Nausées	2 (1 %)
	Diarrhée	1 (< 1 %)
	Dyspepsie	1 (< 1 %)
Hémocytaire et lymphatique	Lymphadénopathie	1 (< 1 %)
	Lymphocytose	1 (< 1 %)
Nerveux	Somnolence	7 (4 %)
	Tremblement	2 (1 %)
	Hyperkinésie	1 (< 1 %)
	Nervosité	1 (< 1 %)
Respiratoire	Rhinite	2 (1 %)
Peau et appendices	Prurit	1 (< 1 %)
	Érythèmes	2 (1 %)
Organes des sens	Otite moyenne	3 (2 %)
	Conjonctivite	1 (< 1 %)
	Trouble de l'oreille	1 (< 1 %)
	Douleur à l'oreille	1 (< 1 %)

### **Études sur l'innocuité de la combinaison d'ibuprofène et de pseudoéphédrine**

Chez les patients atteints d'infections respiratoires supérieures traités avec de l'ibuprofène 200 mg et de la pseudoéphédrine 30 mg (n = 294), ou de l'acétaminophène 500 mg (n = 296), ou un placebo (n = 146), la fréquence des effets indésirables (principalement des symptômes gastro-intestinaux et du système nerveux central) était similaire parmi les trois groupes de traitement [78].

Dans une étude clinique à double insu contrôlée par placebo et menée auprès de 58 patients souffrant d'infection par rhinovirus, la pseudoéphédrine administrée seule ou avec de l'ibuprofène a été bien tolérée [79]. Les symptômes associés à une stimulation sympathique ont tendance à être plus fréquents chez les sujets qui ont été traités avec la pseudoéphédrine (60 mg, soit seul, soit avec de l'ibuprofène 200 mg) que chez ceux ayant reçu un placebo. Les trois groupes de traitement étaient similaires en termes de pouls moyen et de pression artérielle moyenne.

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

Les résultats d'une étude à double insu contrôlée par placebo chez des sujets en bonne santé (n = 1 246) représentatifs de la population d'utilisateurs d'analgésiques sans ordonnance indiquent que l'ibuprofène à raison de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs est bien toléré [80]. La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux était similaire dans les groupes sous placebo et sous ibuprofène (16 % avec le placebo contre 19 % avec l'ibuprofène). Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (ceux signalés par 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, la nausée, la diarrhée, la flatulence et la constipation. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans le pourcentage d'interruptions de traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. Dix-sept sujets (1,4 %) présentaient des tests positifs à la recherche de sang occulte : la fréquence était comparable pour les deux traitements.

Dans deux analyses à plusieurs essais [81, 82], une méta-analyse [83] et une analyse documentaire [84], l'ibuprofène présente une faible incidence de réactions gastro-intestinales au médicament, comparables à celle de l'acétaminophène et du placebo. Dans les études épidémiologiques, l'ibuprofène a toujours présenté le risque relatif de complications gastro-intestinales graves le plus faible par rapport aux autres AINS et à l'acide acétylsalicylique [85, 86, 87]. Aucun symptôme ou syndrome qui n'était pas prévu en raison de la pharmacologie du médicament ou qui ne pouvait être anticipé en raison de l'utilisation prolongée d'ibuprofène comme analgésique/antipyrétique chez les adultes n'est apparu au cours des études.

Garcia-Rodriguez a fait état de la fréquence des lésions aiguës du foie parmi 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991, l'ibuprofène ayant été prescrit à 311 716 d'entre elles [88]. L'incidence de lésions aiguës du foie chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la plus faible incidence parmi les huit AINS étudiés et elle était significativement plus faible que l'incidence chez les utilisateurs de kétoprofène, piroxicam, fenbufène ou sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui ont eu un effet indépendant sur l'occurrence de lésions aiguës du foie étaient l'utilisation simultanée de médicaments hépatotoxiques et la présence d'arthrite rhumatoïde.

Deux études à grande échelle sur l'innocuité de l'ibuprofène ont examiné le risque potentiel chez l'enfant de plusieurs événements rares qui sont associés à l'action pharmacologique des AINS :

saignements GI, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie.

Le CAMP (*Children's Analgesic Medicine Project*) est une étude prospective non randomisée, multicentrique, ouverte et disponible à tous comparant l'innocuité de la suspension d'ibuprofène avec celle de la suspension d'acétaminophène chez les enfants atteints de fièvre ou de douleurs [155]. Un total de 424 pédiatres a inscrit les enfants dans 69 cliniques américaines : 14 281 étaient âgés de moins de 2 ans et 15 863 étaient âgés de 2 à 12 ans. Chez les enfants de moins de 2 ans, la fièvre, les vomissements, la diarrhée, la rhinite, les éruptions cutanées et l'otite moyenne étaient les seuls effets indésirables avec une fréquence > 1 % dans l'un ou l'autre des groupes étudiés (ibuprofène ou acétaminophène). Chez les enfants âgés de 2 ans, les seuls effets indésirables avec une fréquence > 1 % dans l'un ou l'autre des groupes étudiés étaient la rhinite, la pharyngite et l'otite moyenne. Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés pour les deux traitements, dans les deux groupes d'âge. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave (y compris anaphylaxie, syndrome de Reye, insuffisance rénale ou saignement/perforation GI). Le pourcentage d'enfants plus jeunes présentant des effets indésirables était légèrement plus élevé dans le groupe sous ibuprofène (17,6 % contre 15,0 %); des résultats similaires ont été observés chez les enfants plus âgés (11,9 % contre 10,7 %). Cette différence peut s'expliquer par la préférence des médecins à traiter les enfants plus malades au moyen d'ibuprofène. Dans l'ensemble, l'ibuprofène présentait un profil d'effets indésirables similaire à celui de l'acétaminophène.

L'étude *Boston Fever Study* était une étude randomisée à double insu qui a évalué le risque d'effets indésirables rares mais graves à la suite de l'utilisation de suspension d'ibuprofène chez les enfants fébriles âgés de 6 mois à 12 ans. L'étude a évalué un total de 83 915 enfants inscrits par 1 735 pédiatres, médecins de famille et généralistes aux États-Unis. Les enfants ont été répartis au hasard dans les groupes où ils ont reçu une suspension d'ibuprofène à 5 mg/kg (n = 27 948), une suspension d'ibuprofène à 10 mg/kg (n = 27 837) ou une suspension d'acétaminophène à 12 mg/kg (n = 28 130). Les médicaments ont été administrés toutes les quatre à six heures selon les besoins, avec un total pouvant aller jusqu'à cinq doses par jour. L'étude a enregistré les hospitalisations pour saignements GI aigus, insuffisance rénale aiguë et anaphylaxie, et a surveillé l'occurrence du syndrome de Reye. Dans l'ensemble de la population, les auteurs n'ont découvert aucune différence significative entre les enfants traités à l'ibuprofène et les enfants traités à l'acétaminophène dans le risque observé de saignements GI, d'insuffisance rénale aiguë ou d'anaphylaxie. Aucun cas de syndrome de Reye n'a été observé.

### **Effets indésirables avec des doses d'ibuprofène $\geq$ 1 200 mg/jour**

#### **Gastro-intestinal**

Dans le cadre d'essais cliniques sur les AINS, des ulcères gastro-duodénaux symptomatiques, des saignements macroscopiques ou des perforations sont survenus 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 poursuit au-delà de un an. L'incidence de ces complications GI est majorée avec l'augmentation de la dose.

Incidence de 3 à 9 % : nausée, douleur épigastrique, brûlures d'estomac. Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausée et vomissement, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence). Incidence < 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, dysfonctionnement hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

### **Allergique**

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

### **Système nerveux central**

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

La méningite à liquide clair et la méningo-encéphalite, accompagnées dans un cas d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez les patients prenant de l'ibuprofène de manière intermittente et ne souffrant pas de maladie des tissus conjonctifs.

### **Dermatologique**

Incidence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapulaire). Incidence de 1 à 3 % : prurit. Incidence < 1 % : éruptions vésico-bulleuses, urticaire, érythème polymorphe. Relation de cause à effet inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

### **Cardiovasculaire**

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

### **Organes des sens**

Incidence de 1 à 3 % : acouphènes. Incidence < 1 % : amblyopie (vision floue ou acuité visuelle diminuée, scotomes ou modifications de la perception des couleurs). Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

### **Hématologique**

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

### **Hépatique**

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

### **Rénal**

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

### **Endocrinien**

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels pouvant aller jusqu'à deux semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes



prenant 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

### **Métabolisme**

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

### **Réactions indésirables après commercialisation**

#### **Effets indésirables spontanément signalés pour les produits à base d'ibuprofène/pseudoéphédrine**

Depuis le début de la commercialisation des produits basés sur la combinaison ibuprofène/pseudoéphédrine, plus de 3 milliards de doses ont été distribuées aux États-Unis. Au cours de la période de 1989 à 2000, Whitehall-Robins a reçu 411 rapports décrivant 699 réactions indésirables aux médicaments à travers le monde pour tous les produits commercialisés contenant de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine en combinaison. Cinquante-trois des rapports étaient associés à un résultat sévère, généralement l'hospitalisation. Un décès a été signalé : selon la personne l'ayant rapporté, le décès était lié à la septicémie staphylococcique et non à l'ibuprofène/pseudoéphédrine. Le tableau 2 répertorie les événements qui ont été signalés spontanément trois fois ou plus, triés par système organique et par terme privilégié dans un dictionnaire de codes (COSTART dans la plupart des cas, mais aussi MedDRA).

**Tableau 2 Effets indésirables signalés spontanément trois fois ou plus suite à l'utilisation de produits à base d'ibuprofène/pseudoéphédrine commercialisés par Whitehall-Robins (depuis août 1989 jusqu'au 31 décembre 2000)**

Système organique	Terme privilégié	Nombre d'incidents
Organisme global	Réaction allergique	13
	Anaphylaxie	3
	Asthénie	11
	Fièvre	6
	Mal de tête	9
	Malaise	4
	Aucun effet du médicament	132
	Œdème facial	14
	Surdosage	3
	Douleur	7
	Douleur abdominale	10
	Réaction aggravée	6
	Réaction non évaluée	9
	Système cardiovasculaire	Fibrillation auriculaire
Hémorragie cérébrale		3
Hypertension		12
Hypotension		3
Ischémie cérébrale		3
Palpitations		6
Tachycardie		5
Vasodilatation		12
Système digestif	Diarrhée	4
	Dyspepsie	11

	Méléna	4
	Nausées	17
	Vomissements	9
Hémocytaire et lymphatiques	Purpura thrombopénique	3
	Thrombocytopenie	4
Métabolique et nutritionnel	Œdème périphérique	3
Musculosquelettique	Convulsion	6
Système nerveux	Étourdissement	29
	Euphorie	4
	Insomnie	26
	Nervosité	16
	Paresthésie	4
	Somnolence	13
	Tremblement	3
Système respiratoire	Asthme	3
	Dyspnée	10
	Épistaxis	5
	Rhinite	10
Peau et appendices	Angio-œdème	9
	Prurit	22
	Érythème	30
	Érythème, maculopapulaire	12
	Sueurs	5
	Urticaire	15
Organes des sens	Diplopie	4
	Parosmie	3
	Acouphène	3
	Vision anormale	3
Système uro-génital	Rétention urinaire	6

### Données d'innocuité de la pseudoéphédrine issues des rapports de cas

#### Hyperthermie

Un homme de 21 ans ayant pris de la pseudoéphédrine pour perdre du poids est décédé soudainement après avoir reçu un vaccin contre la typhoïde inactivé par la chaleur et le phénol et un vaccin contre l'encéphalite japonaise [92]. Alors qu'il effectuait ses cinq kilomètres de jogging 75 minutes après l'inoculation, il s'est effondré et a été trouvé sans pouls et en apnée. Il était en asystolie, avec une température rectale de 42,2 °C. Les efforts de stimulation externe, de refroidissement et de réanimation ont échoué. Il n'y avait aucune preuve d'urticaire, d'angio-œdème, d'insuffisance cardiaque, de thrombose, d'œdème cérébral ou d'hémorragie pétéchiale. Les effets sympathomimétiques de la pseudoéphédrine peuvent avoir diminué la capacité de refroidissement de l'organisme et avoir augmenté la sensibilité aux effets indésirables liés à la chaleur. Les effets pyrogènes combinés des vaccins, de l'exercice physique, d'une obésité légère et d'un système thermorégulateur altéré peuvent avoir contribué au décès du patient.

#### Effets indésirables cardiovasculaires

Une hypertension et une perte de connaissance ont été signalées chez un homme de 17 ans 30

minutes après l'ingestion d'un comprimé de pseudoéphédrine de 60 mg [93]. La tension artérielle à l'admission était de 170/110 mmHg, le pouls était de 124 battements par minute et le patient était insensible aux stimuli douloureux. Environ une heure après l'ingestion de pseudoéphédrine, le patient s'est réveillé spontanément. La tension artérielle était de 124/80 mmHg; le pouls était de 96 pulsations par minute. La pseudoéphédrine peut avoir induit un état d'ischémie cérébrale relative secondaire à la vasoconstriction de la carotide.

Une hypotension orthostatique a été signalée chez un pilote d'avion de sexe masculin âgé de 28 ans après administration de pseudoéphédrine 60 mg trois fois par jour pendant 2 jours. L'examen physique a révélé une tension artérielle en position couchée de 115/74 mmHg, qui est tombée à 96/60 au lever et a été associée à des étourdissements durant 10 à 15 secondes. Les symptômes ont disparu après l'arrêt de la prise de pseudoéphédrine et sont réapparus à la reprise du traitement [94].

La pseudoéphédrine a été signalée comme ayant provoqué un spasme des artères coronaires et un infarctus du myocarde chez un homme de 28 ans [95]. Le patient a pris 30 mg de pseudoéphédrine pour la rhinite et a souffert d'une oppression thoracique. La nuit suivante, il a pris une dose supplémentaire de 60 mg et a ressenti une sensation d'écrasement dans la poitrine. Un électrocardiogramme a montré une élévation du segment ST cohérente avec un infarctus du myocarde, et les enzymes cardiaques étaient élevées. La douleur et les modifications électrocardiographiques ont été résolues après l'administration de nitroglycérine par voie sublinguale.

### **Effets indésirables dermatologiques**

Brownstein a signalé deux cas d'éruptions cutanées de type fixe après l'utilisation d'Actifed<sup>MD</sup>, une combinaison de pseudoéphédrine et de triprolidine, un antihistaminique [96]. Les érythèmes ont diminué quelques jours après l'arrêt de la prise du médicament, mais sont réapparus lorsque les patients ont de nouveau pris Actifed. L'un des deux patients a repris le traitement à trois reprises à des doses de 50 mg de pseudoéphédrine. Chaque fois, l'érythème est réapparu aux mêmes endroits. Une éruption médicamenteuse fixe a été signalée chez une femme de 48 ans à deux reprises après administration de pseudoéphédrine [97]. Des plaques érythémateuses indurées se sont développées sur la paupière supérieure droite, les coudes, la fosse antécubitale, les aisselles et le bas des jambes. Les lésions étaient légèrement prurigineuses. L'interruption du traitement par pseudoéphédrine et corticostéroïdes s'est soldée à deux reprises par la disparition de l'éruption. Deux cas similaires d'éruptions cutanées fixes induites par la pseudoéphédrine ont été signalés [98].

Dans plusieurs épisodes distincts se produisant sur une période de 19 années, un homme a développé un prurit intense des doigts environ 12 heures après l'ingestion de produits contenant de la pseudoéphédrine [99]. Cela a été suivi par des rougeurs sévères, un enfllement, une sensation de chaleur et des papules blanches sur les doigts. L'enfllement s'est calmé après sept jours et a été suivi d'une desquamation sur une durée d'environ deux semaines.

Après avoir ingéré des médicaments contenant de la triprolidine et 60 mg de pseudoéphédrine, un garçon de 10 ans a développé une plaque érythémateuse œdémateuse [100]. La lésion a disparu en l'espace de deux semaines et est réapparue au même endroit après la reprise de 30 mg de pseudoéphédrine.

La pseudoéphédrine a été associée à la pseudo-scarlatine chez une femme de 32 ans [101]. La réaction est réapparue après la reprise de pseudoéphédrine.

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

Des phénomènes sévères d'agitation, de cris et de confusion se sont produits chez un enfant de 10 mois souffrant de phénylcétonurie après administration de 15 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures dans le cadre du traitement d'une otite moyenne aiguë. Les symptômes ont été observés dans l'heure suivant l'administration de la première dose et sont réapparus après l'administration de deux doses subséquentes. Après l'interruption de l'administration de pseudoéphédrine, aucun autre épisode n'a eu lieu. La concentration plasmatique de phénylalanine du patient, qui était précédemment comprise entre 2 et 7 mg/dl, a augmenté à 12 mg/dl au cours de la maladie [162].

Une femme de 18 ans a développé des symptômes s'apparentant au syndrome du choc toxique récurrent après l'ingestion de remèdes contre le rhume contenant de la pseudoéphédrine et après la prise de 60 mg de pseudoéphédrine [109]. Elle n'a présenté aucun symptôme pendant un an, période pendant laquelle elle a évité de prendre tout médicament contenant de la pseudoéphédrine. Lorsqu'elle a ingéré accidentellement un sirop contre la toux contenant de la pseudoéphédrine, elle a développé à nouveau des symptômes de choc toxique.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

- L'interaction avec l'acétaminophène peut augmenter le risque d'atteinte rénale.
- L'interaction avec l'acide acétylsalicylique (ASA) et d'autres AINS, y compris l'ibuprofène, peut provoquer des effets secondaires additifs (voir la section *Contre-indications*).
- L'interaction avec les anticoagulants peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex. ulcération et saignements).
- Avec des antihypertenseurs, les avantages et les risques doivent être pondérés individuellement.
- Avec de la digoxine, la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité de la digoxine peuvent augmenter.
- Avec des diurétiques, l'effet diurétique peut être diminué.
- L'interaction avec des agents hypoglycémiant (agents oraux et insuline) peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Avec du lithium, les concentrations plasmatiques de lithium peuvent augmenter, la clairance rénale du lithium peut diminuer et le risque de toxicité du lithium peut augmenter.
- Avec du méthotrexate, le risque de toxicité du méthotrexate peut augmenter.
- Avec des inhibiteurs de monoamine oxydase, une crise hypertensive et d'autres effets indésirables graves peuvent être induits (voir la section *Contre-indications*).

### **Présentation**

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne sont pas recommandées pour une utilisation concomitante avec tout autre AINS, y compris l'AAS et l'ibuprofène. Les interactions

médicamenteuses documentées ou possibles avec l'ibuprofène et le chlorhydrate de pseudoéphédrine comprennent l'acétaminophène, la digoxine, les anticoagulants, les agents antidiabétiques oraux et l'insuline, les antihypertenseurs, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium et autres médicaments liés aux protéines.

### **Interactions entre médicaments**

La liste des médicaments de cette section est basée soit sur des études ou rapports de cas sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

### **Acétaminophène**

Même si des interactions n'ont pas été signalées, une utilisation concomitante avec l'ibuprofène et le chlorhydrate de pseudoéphédrine n'est pas conseillée : cela peut augmenter le risque d'effet néfaste sur les reins.

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

L'utilisation des CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison du risque d'effets secondaires additifs. Les études sur les animaux démontrent que l'acide acétylsalicylique donné avec les AINS, y compris l'ibuprofène, produit une nette diminution de l'activité anti-inflammatoire avec des concentrations sanguines réduites du médicament autre que l'acide acétylsalicylique. Les études sur la biodisponibilité d'une dose unique auprès de volontaires sains n'ont démontré aucun effet de l'acide acétylsalicylique sur les concentrations d'ibuprofène dans le sang. Des études cliniques de corrélation n'ont pas été réalisées (voir *Contre-indications*).

### **Antiacides [82]**

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

### **Anticoagulants [77,78]**

Plusieurs études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets GI indésirables tels que l'ulcération et les saignements. Étant donné que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS affectent la fonction plaquettaire, le traitement concurrent à l'ibuprofène et à la warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement du dosage d'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs études contrôlées à court terme ont échoué à démontrer que l'ibuprofène affectait de façon importante le temps de Quick ou une variété d'autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des personnes prenant des dérivés de la coumarine. Néanmoins, le médecin doit faire preuve de prudence lorsqu'il administre CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS à des patients sous anticoagulants.

### **Antihypertenseurs**

Les prostaglandines sont un facteur important de l'hémostase cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut interférer avec le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs. Deux méta-analyses [149, 150] ont observé cette relation pour les AINS en tant que classe et pour certains

AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas affecté de manière importante la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Cohérente avec cette absence d'effet, une étude réalisée par Davies et al. [151] a démontré qu'une dose de 1 600 mg/jour d'ibuprofène pendant 14 jours n'atténuait pas l'effet antihypertensif de deux récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Houston et al. [152] n'ont démontré aucun effet du traitement à l'ibuprofène pendant trois semaines sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ne sait pas si cette absence d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de la perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont des importants médiateurs de l'autorégulation rénale. [145] En tant que classe, la combinaison d'AINS et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent théoriquement avoir le potentiel de diminuer la fonction rénale. Une étude a démontré une diminution importante de la fonction rénale, du point de vue clinique, chez 4 patients sur 17 traités par hydrochlorothiazide et fosinopril qui ont reçu une dose de 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois. [147] En revanche, Minuz[146] n'a trouvé aucun effet sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ou sur la rénine plasmatique ou l'aldostérone à la suite de deux journées de traitement à raison de 1 200 mg d'ibuprofène par jour.

La relation de l'ibuprofène et des antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Les avantages de la médication concomitante devraient être analysés et comparés aux risques potentiels avant d'être prescrite. Si l'ibuprofène est recommandé pour un usage à long terme, la surveillance régulière de la tension artérielle pourrait s'avérer utile. La surveillance de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène est recommandé pour une utilisation à court terme comme analgésique.

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

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

### **Digoxine [148]**

Il a été démontré que l'ibuprofène augmentait la concentration sérique de digoxine. Une surveillance accrue et des ajustements au dosage de glucoside digitalique peuvent être nécessaires pendant et à la suite du traitement concurrent à l'ibuprofène.

### **Diurétiques**

Les études cliniques, ainsi que les observations au hasard, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazidiques chez certains patients. Cette réaction a été attribuée à l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine rénale. Pendant le traitement concomitant avec l'ibuprofène, le patient devrait être observé de près pour tout signe d'insuffisance rénale ainsi que pour assurer l'efficacité diurétique.

### **Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine**

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

### **Agents hypoglycémiques**

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

### **Lithium [75]**

L'ibuprofène a produit une augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium dans une étude réalisée sur onze volontaires normaux. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant cette période d'administration concomitante de médicaments. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine rénale par l'ibuprofène. Donc, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en parallèle, les sujets devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour tout signe de toxicité due au lithium.

### **Méthotrexate [74]**

On a signalé que l'ibuprofène, ainsi que d'autres AINS, inhibaient de manière compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de reins de lapins. Ceci peut indiquer que l'ibuprofène pourrait rehausser la toxicité du méthotrexate. Il faudrait user de prudence lors de l'administration concomitante d'ibuprofène et de méthotrexate.

### **Inhibiteurs de monoamine oxydase**

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ne doivent pas être utilisées en concomitance avec des inhibiteurs de la MAO, ou pendant 14 jours après avoir arrêté la prise de l'IMAO. Les inhibiteurs de MAO sont prescrits dans le traitement de la dépression, de pathologies psychiatriques ou émotionnelles ou de la maladie de Parkinson. Une crise hypertensive et d'autres effets indésirables graves ont été signalés chez des patients prenant de la pseudoéphédrine ou d'autres médicaments sympathomimétiques tels que l'éphédrine en combinaison avec ou peu de temps après avoir arrêté la prise d'inhibiteurs de la MAO [134, 135] (voir la section *Contre-indications*).

### **Autres médicaments**

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS doivent être utilisées avec prudence lorsque d'autres médicaments, ayant également une grande affinité pour les sites de liaison protéinique, sont utilisés de manière concurrente. Toutefois, même si l'ibuprofène se lie largement aux protéines plasmatiques, des interactions avec d'autres médicaments liés aux protéines se produisent rarement. La prudence est de mise lors de la prise des CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS en conjonction avec le probénécide, la thyroxine, la cyclosporine, les antibiotiques (p. ex. la lévofloxacine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines.

### **Interactions entre le médicament et les aliments**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions entre le médicament et les herbes médicinales**

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

### **Interactions entre le médicament et des examens en laboratoire**

Aucune interaction avec les essais en laboratoire n'a été établie.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Évitez de boire de l'alcool pendant le traitement par CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS, car cela peut augmenter le risque de saignements gastriques graves. Évitez de fumer pendant le traitement par CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS ou par d'autres AINS.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Ne prenez pas ce médicament pendant plus de 3 jours pour soulager la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour traiter des symptômes du rhume/soulager des douleurs. Les patients de plus de 65 ans ne doivent pas utiliser les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

### **Dosage recommandé et ajustement du dosage**

Adulte de moins de 65 ans et enfant de plus de 12 ans : Prendre 1 ou 2 capsules toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins. Maximum de 6 capsules en 24 heures, sauf prescription médicale.

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

Voir la section *Dosage recommandé et ajustement du dosage*.

## **SURDOSAGE**

### **Symptômes de surdosage**

Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS contiennent de l'ibuprofène et du chlorhydrate de pseudoéphédrine. La toxicité d'un surdosage dépend de la quantité de produit ingéré et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réponses peuvent varier selon les personnes, ce qui rend nécessaire la réalisation d'évaluation individuelle. Les symptômes de surdose des deux médicaments de combinaison les plus souvent signalés incluent les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la léthargie et la somnolence, les céphalées, l'acouphène, la dépression du SNC, les crises d'épilepsie, l'anxiété, l'hyperexcitabilité, l'irritabilité, le délire, les convulsions, la dilatation des pupilles, la tachycardie, la bradycardie, l'hypertension ou l'hypotension, la fibrillation auriculaire, les troubles du langage, les hallucinations visuelles et tactiles, l'ataxie et l'hyperréflexie. Une acidose métabolique, des déséquilibres électrolytiques, un coma, une insuffisance rénale aiguë et des apnées (principalement chez de très jeunes enfants) peuvent survenir dans de rares cas.

### **Traitement en cas de surdosage**

Dans les cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par induction de vomissements (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de la pseudoéphédrine et de l'ibuprofène par les intestins, le vomissement est plus efficace s'il est induit dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Du charbon actif administré par voie orale peut aider à réduire l'absorption des médicaments lorsqu'il est donné dans les deux premières heures suivant l'ingestion.



Certaines preuves indiquent que l'administration répétée de charbon actif peut lier le médicament qui s'est diffusé de la circulation [144]. L'induction d'une diurèse peut être utile. Le traitement de la surdose aiguë est principalement un traitement de soutien. L'état cardiaque doit être surveillé et les électrolytes sériques mesurés. S'il existe des signes de toxicité cardiaque, du propranolol peut être administré par voie intraveineuse. Une perfusion lente d'une solution diluée de chlorure de potassium doit être initiée dans le cas d'une diminution de la kaliémie. Malgré une hypokaliémie, le patient est peu susceptible de présenter une carence en potassium; par conséquent, toute surcharge doit être évitée. La surveillance de la kaliémie est recommandée pendant plusieurs heures après l'administration du sel. En cas d'épisodes de délire ou de convulsions, l'administration de diazépam par voie intraveineuse est indiquée.

**Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.**

### **Exemples de surdosage d'ibuprofène**

Un homme de 41 ans avec plusieurs problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë presque mortelle à la suite de l'ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [103]. Il a dû subir une dialyse pendant plusieurs mois, à l'issue de laquelle sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez l'enfant, les surdosages d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg ont peu de risques de produire une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène ingérée signalée ne semble pas pouvoir prédire la toxicité.

Avec l'équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives, un enfant de 21 mois a récupéré après 5 jours, à la suite d'une ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [104]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré approximativement 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon actif, a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë et a récupéré en 72 heures [105]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [106]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et différentes mesures de soutien, puis il a récupéré en 24 heures.

### **Exemples de surdosage de pseudoéphédrine**

Une crise hypertensive (tension artérielle de 200/160 mmHg) a été rapportée chez un homme de 23 ans après l'ingestion de 840 mg de pseudoéphédrine (sous la forme de comprimés de Trinalin<sup>MD</sup>, contenant également de l'azatadine). Le patient s'est présenté avec de violents maux de tête, des étourdissements, une diaphorèse et des douleurs épigastriques. Son hypertension a été traitée efficacement par labétalol intraveineux [107].

Dans une étude visant à déterminer la toxicité de la pseudoéphédrine chez les enfants de 2 à 6 ans, 22 % des 101 expositions à des doses de 30 à 180 mg étaient associées à la somnolence et 7 % à l'hyperactivité légère [108]. Les symptômes étaient bénins et les enfants ont reçu des liquides et ont été mis en observation. Parmi 39 expositions à des doses supérieures à 180 mg, 15 % ont été associés à une somnolence et 13 % à une hyperactivité légère.

Une hypertension a été signalée chez un bébé de 8 semaines après l'administration de 7,5 mg de pseudoéphédrine par voie orale quatre fois par jour et de phényléphrine à 0,25 % par voie intranasale

quatre fois par jour pendant sept jours. La tension artérielle du nourrisson s'est régularisée après l'arrêt de la prise de décongestionnants et est restée normale lors du suivi [109].

Un garçon de 2 ans a été victime d'un surdosage de remède contre le rhume et la toux sans ordonnance contenant 7,5 mg de dextrométhorphan et 15 de pseudoéphédrine par 5 ml [110]. Après avoir reçu trois doses de 1,5 cuillère à café espacées de 6 heures, il a développé une hyperexcitabilité, une hyperirritabilité, de l'agitation, un babillage incohérent et des difficultés à maintenir son équilibre. À l'examen, le patient présentait une hyperactivité, une ataxie, des pupilles dilatées et une tachycardie (180 battements par minute). Son état est revenu progressivement à la normale sur une durée de quatre heures.

Une fille de 3 ans a eu des hallucinations visuelles après administration d'un décongestionnant sans ordonnance contenant de la pseudoéphédrine [111]. L'enfant avait accidentellement reçu 20 mg/kg de pseudoéphédrine administrés en deux doses au cours des 12 dernières heures. Un garçon de 5 ans a souffert d'hallucinations graves 5 heures après avoir bu 60 ml de sirop contenant de la pseudoéphédrine et de la triprolidine (Actifed<sup>MD</sup>) [112].

Un surdosage de pseudoéphédrine peut déclencher une psychose chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques sous-jacents.

Un homme de 27 ans ayant des antécédents de troubles affectifs bipolaires a vécu un épisode de psychose paranoïde aiguë après l'abus chronique de sirop Actifed<sup>MD</sup> (pseudoéphédrine et triprolidine) [113]. Le patient avait abusé d'Actifed<sup>MD</sup> pendant plusieurs années, en ingérant un à deux flacons le week-end. Environ quatre jours avant l'apparition des hallucinations visuelles et auditives et de la paranoïa, il avait augmenté la quantité à deux bouteilles par jour. Ses hallucinations ont disparu dans la journée suivant l'interruption de l'ingestion d'Actifed<sup>MD</sup>.

Un trouble psychotique bipolaire mixte a été déclenché par une forte dose de pseudoéphédrine chez une fille de 13 ans présentant une prédisposition familiale aux troubles psychotiques [114]. La patiente a pris huit comprimés de 60 mg de pseudoéphédrine en un après-midi. Elle a été hospitalisée pour suivre un traitement psychiatrique et a pu sortir deux semaines plus tard. Elle a subi un autre épisode psychotique sept mois plus tard, sans exposition à la pseudoéphédrine.

Une petite fille de 19 mois ayant ingéré environ 600 mg de pseudoéphédrine a fait une crise généralisée tonico-clonique [115].

### **Exemples de surdosage de produits combinant ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Dans sept des huit cas rapportés de surdosage avec une combinaison d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine, les patients se sont remis sans hospitalisation. Une femme de 17 ans a ingéré 8 comprimés d'un médicament combinant ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine et entre 24 et 30 comprimés de Tylenol<sup>MD</sup> Extra fort. Elle a été traitée par Mucomyst et charbon et a quitté l'hôpital après un séjour de 2 jours [117].

**Chez les patients pédiatriques**, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par poids corporel pourrait être utile pour prédire le potentiel de développement de la toxicité même si chaque cas doit

être évalué individuellement. L'ingestion de moins de 100 mg/kg est peu susceptible de produire une toxicité. Les patients pédiatriques ingérant de 100 à 200 mg/kg d'ibuprofène peuvent être traités avec induction du vomissement et un temps minimal d'observation d'au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ingérant entre 200 et 400 mg/kg d'ibuprofène doivent immédiatement subir une vidange gastrique et être sous observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ingérant plus de 400 mg/kg doivent immédiatement être référés à des soins médicaux, faire l'objet d'une observation étroite et subir le traitement de soutien approprié. L'induction du vomissement n'est pas recommandée pour les surdoses supérieures à 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

**Chez l'adulte**, la dose signalée comme ayant été ingérée ne semble pas pouvoir prédire la toxicité. Le besoin de référence et de suivi doit être évalué selon les circonstances au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes symptomatiques devraient être évalués et observés avec soin, et obtenir un traitement de soutien.

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

### **Mode d'action**

#### **Ibuprofène**

Comme d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'ibuprofène est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire [1]. Le principal mécanisme d'action de l'ibuprofène et des autres AINS est l'inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine [2, 3]. Les prostaglandines contribuent à l'apparition de fièvre, douleurs et inflammations en sensibilisant les tissus aux médiateurs producteurs de douleur et d'inflammation, comme l'histamine, la 5- hydroxytryptamine et la kinine. L'étape déterminée de biosynthèse de la prostaglandine est catalysée par la cyclo-oxygénase. Les AINS diminuent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase.

Une étude récente confirme que 400 mg d'ibuprofène procure un début du soulagement plus rapide, mesuré selon le premier signe de soulagement perceptible, selon le soulagement significatif, selon le pourcentage atteignant un soulagement complet, ainsi qu'une efficacité analgésique globale supérieure lorsque comparée à 1 000 mg d'acétaminophène pour le soulagement des céphalées de tension épisodiques [143].

#### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques et, à un degré moindre, sur les récepteurs bêta-adrénergiques [16]. Les effets alpha-adrénergiques résulteraient de l'inhibition de la production de l'adénosine-3',5'-monophosphate (AMP) cyclique par l'inhibition de l'enzyme adénylate cyclase, tandis que les effets bêta-adrénergiques résulteraient de la stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase. Comme l'éphédrine, la pseudoéphédrine agit indirectement en libérant de la noradrénaline depuis ses sites de stockage [16].

La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs alpha-adrénergiques dans la muqueuse des voies respiratoires, ce qui entraîne une vasoconstriction qui provoque le rétrécissement de la muqueuse nasale enflée, la réduction de l'hyperémie tissulaire, un œdème, une congestion nasale et, par conséquent, une augmentation de la perméabilité des voies respiratoires nasales [16]. Le drainage des sécrétions du sinus est augmenté et l'orifice obstrué de la trompe d'Eustache peut être

ouvert [16].

### **Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption :**

##### **Ibuprofène**

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R-(-) et d'ibuprofène S-(+). L'ibuprofène R-(-) subit une conversion énantiomérique extensive en ibuprofène S-(+) chez les humains [5]. L'ibuprofène S-(+) est l'énantiomère actif sur le plan pharmacologique.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après une administration par voie orale. Les concentrations sériques atteignent leur niveau de pointe entre 1 à 2 heures chez les adultes [4] et chez les enfants [6, 7, 8]. Toute absorption de nourriture diminue la vitesse, mais pas le degré d'absorption de l'ibuprofène [4].

##### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Après administration orale, la pseudoéphédrine est facilement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal, sans aucun signe de métabolisme de premier passage [16, 17]. Après administration orale de sirops contenant 60 ou 120 mg de pseudoéphédrine, des concentrations plasmatiques de pseudoéphédrine de pointe de 180 ng/ml à 422 ng/ml ont été obtenues respectivement entre 1 à 2 heures [18, 156, 19, 20].

Dans une étude menée sur 5 enfants de 6 à 12 ans ayant reçu 2 mg/kg de pseudoéphédrine jusqu'à une dose maximale de 60 mg, la concentration de pointe (C<sub>max</sub>) était de 338 ng/ml, la valeur T<sub>max</sub> de 1,86 heure et la valeur t<sub>1/2</sub> de 4,61 heures [21]. Plus récemment, Simons et al. ont caractérisé la pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants souffrant de rhinite allergique saisonnière [156]. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 Pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez l'enfant atteint de rhinite allergique saisonnière (âge moyen 8,8 ans)**

<b>Paramètres pharmacocinétiques</b>	<b>Pseudoéphédrine 30 mg (n = 7)</b>	<b>Pseudoéphédrine 60 mg (n = 7)</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	244± 21	492±72
T <sub>MAX</sub> (H)	2,1±0,3	2,4±0,2
t <sub>1/2</sub> (h)	3,1±0,5	3,1±0,4
AUC (ng/ml/h)	1 260±126	2 414±336
Cl (ml/min/kg)	10,3±1,2	9,2±0,7
V <sub>dss</sub> (L/kg)	2,6±0,3	2,4±0,4

Remarque : Les valeurs sont des moyennes des erreurs-types des moyennes (ETM).

AUC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps, Cl = clairance, V<sub>dss</sub> = volume de distribution à l'équilibre.

Le taux d'absorption de pseudoéphédrine, tel que mesuré par le taux d'excrétion urinaire correspondant, est considérablement accru par l'administration concomitante de gel d'hydroxyde d'aluminium, est diminué par le kaolin et n'est pas affecté par le bicarbonate de sodium [23]. La

nourriture semble avoir retardé l'absorption de pseudoéphédrine dans les sirops et capsules à libération contrôlée, mais n'a eu aucun effet sur l'absorption dans une suspension [156, 20].

#### **Distribution :**

##### **Ibuprofène**

Après administration orale, le volume de distribution d'ibuprofène était de 0,1 à 0,2 l/kg chez les adultes [9] et de 0,18 à 0,22 l/kg chez les enfants fébriles [6]. 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].

##### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Le volume de distribution de pseudoéphédrine était compris entre 2,64 l/kg et 3,51 l/kg dans les études à dose unique et à plusieurs doses [24, 25]. Les données de concentration en fonction du temps de la pseudoéphédrine après administration orale sont bien décrites à l'aide d'un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination de premier ordre [24, 25]. La clairance plasmatique approximative de la pseudoéphédrine est de 0,44 l/h/kg [24].

#### **Métabolisme :**

##### **Ibuprofène**

La demi-vie de l'ibuprofène dans le plasma ( $t_{1/2}$ ) chez les adultes et les enfants est de 1,5 à 2 heures [6, 10]. Il n'existe aucune accumulation plasmatique appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites avec des 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 identifiés dans le plasma et dans l'urine [11, 12]. Le médicament mère et les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La bile et les selles sont des voies d'élimination relativement mineures. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine dans les 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués et non conjugués [9].

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

Il n'existe aucun élément de preuve en faveur de modifications du métabolisme ou de l'élimination de l'ibuprofène liées à l'âge. Une évaluation pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets de 65 à 78 ans en comparaison avec de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence clinique significative dans les profils pharmacocinétiques de l'ibuprofène pour les deux groupes d'âge [14]. En outre, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes d'âge dans le modèle d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites. Les résultats pharmacocinétiques relatifs à l'ibuprofène chez l'enfant sont similaires aux constatations effectuées chez l'adulte.

##### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

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

La pseudoéphédrine étant une base faible avec un pKa de 9,2, sa demi-vie est fonction du pH urinaire. La demi-vie sérique augmente avec le pH urinaire, variant de 1,9 heure à un pH de 5,6 à 21 heures à un pH de 7,8 [31,32]. Avec un pH urinaire supérieur à 7,0, la pseudoéphédrine est largement réabsorbée dans les tubules rénaux, et sa vitesse d'excrétion est donc tributaire du débit urinaire. Des débits plus élevés diminuent la concentration intratubulaire du médicament et le délai de réabsorption, conduisant à une clairance rénale supérieure. Lorsque le pH urinaire est acide, la réabsorption rénale est négligeable et le débit urinaire n'influence pas la clairance du médicament.

Dans une étude menée sur des enfants dont le pH urinaire était de 6,5, la pseudoéphédrine avait une demi-vie plus courte (3,1 heures) et une clairance plus rapide (9,2 à 10,3 ml/min/kg) que dans des études de conception similaire menées sur des adultes dont le pH urinaire n'était pas contrôlé ou signalé [157]. Cinquante-six pour cent de la dose de pseudoéphédrine ont été retrouvés dans l'urine dans les 12 heures, et 10 % supplémentaires ont été retrouvés au cours de la période de 12 à 24 heures.

La demi-vie d'élimination terminale plus courte de la pseudoéphédrine chez l'enfant peut révéler une réabsorption ou une sécrétion tubulaire rénale plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. Le fait que le taux de clairance soit plus rapide et le volume de distribution moins important chez les enfants que chez les adultes s'explique probablement par la masse corporelle maigre relativement plus faible chez les enfants [157]. Sur la gamme de doses de 30 mg à 60 mg, la cinétique de la pseudoéphédrine chez les enfants n'était pas proportionnelle à la dose [33].

## **Excrétion :**

### **Ibuprofène**

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

### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine est excrétée dans l'urine essentiellement inchangée, avec 43 % à 96 % récupérée en 24 heures [23, 26, 27, 28, 29, 30, 32]. La récupération de norpseudoéphédrine dans l'urine variait de moins de 1 % à 6,2 % [26, 20, 31].

La pseudoéphédrine est présumée traverser la barrière placentaire et entrer dans le liquide placentaire et d'entrer dans le liquide céphalorachidien [34]. Environ 0,4 % à 0,7 % d'une dose orale est excrétée dans le lait maternel en 24 heures [35]. Il a été signalé que les niveaux de pseudoéphédrine sont deux à trois fois plus élevés dans le lait que dans le plasma [35]. Des effets indésirables (irritabilité, pleurs excessifs, troubles du sommeil) ont été signalés chez un enfant nourri au sein dont la mère a pris de la pseudoéphédrine [36]. Les symptômes ont disparu au bout de 12 heures après l'arrêt de la prise de pseudoéphédrine.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Entreposer à la température ambiante de 15 °C à 30 °C.

Gardez le produit dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Ne s'applique pas.

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

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

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

La solution de sorbitol-sorbitan contient du sorbitan, du sorbitol, du mannitol et des dimères et trimères (oligomères) du sorbitol.

L'enveloppe des capsules portant une inscription à l'encre noire comestible contient les ingrédients non médicinaux de l'hypromellose, de l'oxyde de fer noir et du propylèneglycol .

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

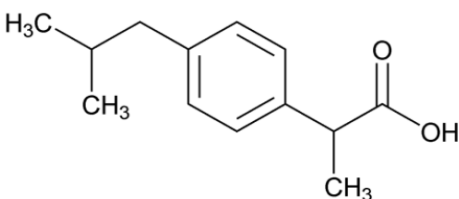
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Ibuprofène

Nom propre : Ibuprofène  
 Nom chimique : αacide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzèneéthanoïque  
 Autres noms : acide p-isobutylhydratropique  
 acide 2-(4-isobutylphényl)-propionique

Formule moléculaire : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
 Poids moléculaire : 206,28 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité : Faible solubilité dans l'eau (< 0,1 mg/ml), soluble dans 1 part pour 1,5 part d'alcool, 1 part pour 1 de chloroforme, 1 part pour 2 d'éther et 1 part pour 1,5 d'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 °C à 77 °C



## Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom propre : Chlorhydrate de pseudoéphédrine

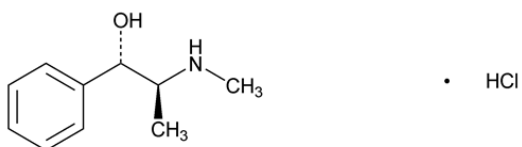
Nom chimique : {S-(R\*, R\*)- $\alpha$ -{1-(méthylamino)éthyl} chlorhydrate de benzène-méthanol

Autres noms : (+)-Chlorhydrate de

pseudoéphédrine Formule moléculaire : C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO • HCl

Poids moléculaire : 201,70 g/mol

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs

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

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

200 Point de fusion : 180 °C à 186 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu, à deux permutations, a été menée auprès d'hommes et de femmes volontaires, en bonne santé, à jeun. Le tableau suivant est un sommaire des résultats obtenus auprès de 16 volontaires. On a mesuré et comparé la vitesse et l'ampleur d'absorption de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine suivant la prise d'une seule dose (1 capsule de gélatine molle remplie de liquide, à 200 mg/30 mg) par voie orale de *Soulagement Rhume & Sinus* [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine] en capsules de gélatine molle remplies de liquide à 200 mg/30 mg (Apotex inc.) ou d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine] en capsules à 200 mg/30 mg (Wyeth Consumer Healthcare inc., Canada).

Résumé des données de biodisponibilité comparée Ibuprofène (Dose unique de 200 mg/30 mg : 1 x 200 mg/30 mg) Données obtenues / patients à jeun Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques des	Intervalle de confiance à 90 % (%)
AUCT (mcg·h/mL)	66,22 67,02 (15,55)	64,71 65,09 (12,54)	102,34	98,18 - 106,68
AUC <sup>∞</sup> (mcg·h/mL)	68,99 69,85 (15,78)	67,53 67,91 (12,57)	102,15	97,81- 106,67
Cmax (mcg/mL)	23,85 24,86 (27,88)	22,24 23,18 (23,51)	107,25	95,90 - 119,95
Tmax§ (h)	0,75 (0,25 – 2,00)	0,71 (0,33 – 2,00)		
T½€ (h)	2,17 (12,82)	2,21 (16,85)		

\* Soulagement Rhume & Sinus [d'ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/de chlorhydrate de pseudoéphédrine] en capsules de gélatine molle remplies de liquide à 200 mg/30 mg (Apotex Inc.)

† Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> [ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de

pseudoéphédrine] 200 mg/30 mg capsules (Wyeth Consumer Healthcare inc., Canada) a été acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Moyenne arithmétique seulement (% CV).

Résumé des données de biodisponibilité  
comparée Pseudoéphédrine  
(Dose unique de 200 mg/30 mg : 1 x 200 mg/30 mg)  
Données obtenues / patients à jeun  
Moyenne géométrique des moindres  
carrés Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques des	Intervalle de confiance à 90 % (%)
AUCT (ng·h/mL)	1052,38 1092,98 (27,28)	1051,26 1090,47 (28,53)	100,11	92,82 – 107,97
AUC <sup>∞</sup> (ng·h/mL)	1093,80 1140,18 (28,74)	1090,63 1136,28 (31,00)	100,29	92,80 – 108,39
Cmax (ng/mL)	109,76 113,13 (22,18)	107,93 111,71 (25,96)	101,69	96,15 – 107,55
Tmax§ (h)	1,75 (0,75 – 3,00)	1,52 (0,75 – 4,00)		
T½€ (h)	6,99 (27,57)	6,56 (25,81)		

\* Capsules Soulagement Rhume & Sinus [d'ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/de chlorhydrate de pseudoéphédrine] capsules de gélatine molle remplies de liquide à 200 mg/30 mg (Apotex inc.)

† Advil<sup>MD</sup> Rhume et Sinus Liqui-Gels<sup>MD</sup> ibuprofène (acide libre et sel de potassium)/chlorhydrate de pseudoéphédrine] 200 mg/30 mg capsules (Wyeth Consumer Healthcare inc., Canada) a été acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Moyenne arithmétique seulement (CV %).

## Résultats de l'étude

Des études publiées ont montré l'efficacité des doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène dans le traitement des douleurs légères à modérées, y compris les maux de gorge [37], les céphalées [38, 39] et les douleurs musculaires [40] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes à des doses de 200 et 400 mg [41, 42, 43] et chez les enfants à des doses de 5 à 10 mg/kg [44, 45, 158, 46, 47, 48, 49]. L'ibuprofène est efficace dans le traitement des douleurs causées par les maux de gorge chez les enfants [50, 51, 52].

Une étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu, menée auprès de 179 sujets souffrant de congestion nasale associée à une infection des voies respiratoires supérieures a montré une augmentation statistiquement significative du débit d'air nasal total deux heures après l'administration de doses orales uniques de pseudoéphédrine à 60 mg ou d'ibuprofène à 400 mg plus pseudoéphédrine à 60 mg [159]. Les sommes pondérées dans le temps des variations du débit d'air nasal par rapport aux valeurs de départ étaient plus élevées avec les deux traitements actifs qu'avec le placebo (Tableau 5).

**Tableau 5 Débit d'air nasal moyen (écart-type) après l'administration de doses uniques de pseudoéphédrine à 60 mg ou d'ibuprofène à 400 mg plus pseudoéphédrine à 60 mg chez des sujets présentant une infection des voies respiratoires supérieures.**

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

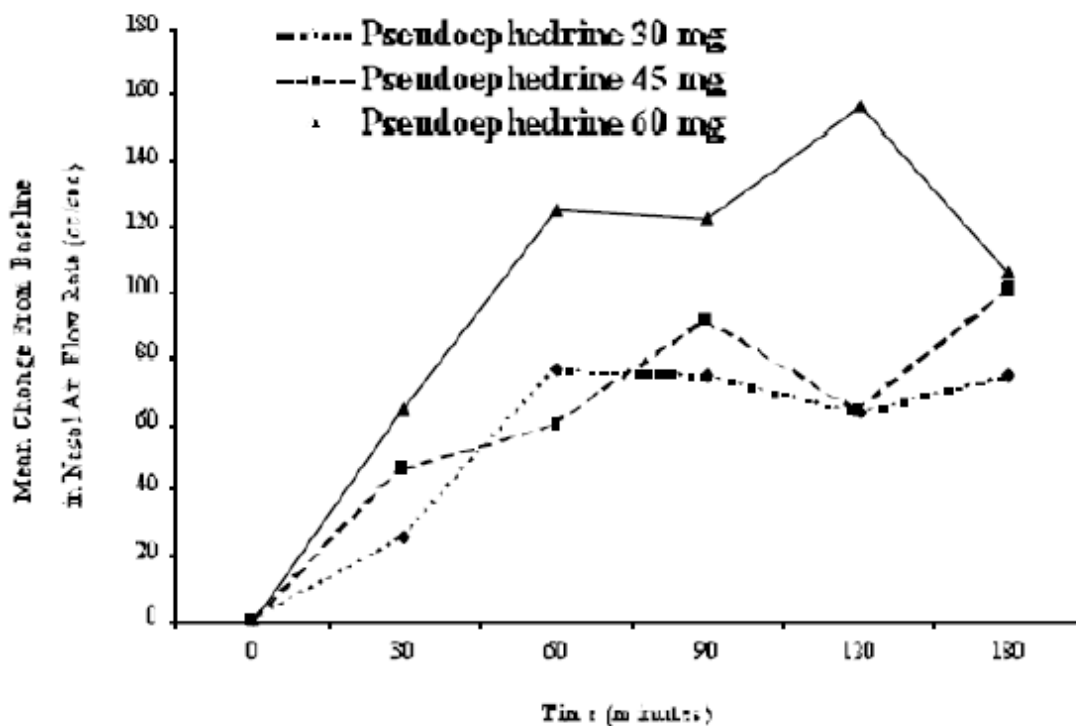
<sup>a</sup> Comparaison par paires. Des comparaisons par paires supplémentaires n'ont montré aucune différence significative entre les deux traitements actifs ( $p = 0,524$  pour les quatre premières heures suivant l'administration de la dose;  $0,653$  pour la période complète de 6 heures suivant l'administration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

La pseudoéphédrine à une dose de 60 mg augmente le débit inspiratoire nasal maximal [106] et produit une amélioration objective de la résistance des voies respiratoires nasales [54]. Une seule dose orale de 60 mg de pseudoéphédrine produit un effet décongestionnant nasal marqué survenant 30 minutes après l'administration et durant au moins 4 heures [55]. Chez 40 sujets souffrant de congestion nasale associée au rhume, 2 doses de 60 mg de pseudoéphédrine à 4 heures d'intervalle

n'ont produit aucune différence significative du point de vue du débit d'air nasal unilatéral maximal ou du débit d'air nasal total sur une période de 7 heures. Cependant, une augmentation significative du débit d'air nasal unilatéral minimal a été observée [56]. Une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine administrée à des sujets souffrant de congestion nasale due au rhume a considérablement augmenté la surface de la section transversale nasale minimale totale et le volume nasal mesurés au moyen de la rhinométrie acoustique [57]. Aucun changement significatif de la surface nasale n'a été mesuré par la rhinomanométrie postérieure active [57].

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu réalisée par Pfizer Soins de santé [16162], l'effet décongestionnant de la pseudoéphédrine était lié à la dose pour les doses allant de 30 à 60 mg, d'après le débit d'air nasal total (somme des narines droite et gauche) mesuré chez 112 sujets souffrant de congestion nasale associée à la rhinite allergique (Figure 1). À la plupart des points dans le temps après l'administration de la dose, l'effet décongestionnant de l'association ibuprofène à 200 mg plus pseudoéphédrine à 30 mg se situait à mi-chemin de celui observé pour la pseudoéphédrine à 45 mg et à 60 mg. L'effet décongestionnant de cette association était supérieur à celui observé pour la pseudoéphédrine à 30 mg (Tableau 6).

**Figure 1. Variation moyenne du débit d'air nasal après l'administration de doses orales uniques de pseudoéphédrine chez des sujets souffrant de rhinite allergique [62]**



**Tableau 6 Débit d'air nasal moyen (écart-type) après l'administration de doses uniques de pseudoéphédrine (à 30, 45 ou 60 mg) ou d'ibuprofène à 200 mg plus pseudoéphédrine à 30 mg chez des sujets présentant une infection des voies respiratoires supérieures**

Traitement	n	Débit d'air nasal moyen (mL/seconde), à un moment précis
------------	---	--

		suivant l'administration de la dose, en minutes						
Pseudoéphédrine 30 mg	28	440 (185)	365 (101)	394 (152)	442 (174)	440 (173)	429 (158)	440 (155)
45 mg	28	406 (153)	356 (134)	401 (138)	416 (146)	450 (169)	423 (159)	457 (182)
60 mg	28	422 (143)	328 (119)	393 (157)	454 (217)	451 (196)	485 (214)	435 (136)
Ibuprofène à 200 mg + pseudoéphédrine à 30 mg	28	416 (147)	365 (143)	416 (196)	454 (173)	429 (154)	468 (177)	477 (201)

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Ibuprofène

#### Pharmacologie chez l'animal

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase tels que l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de la thromboxane A<sub>2</sub>, réduisant ainsi l'agrégation plaquettaire [117]. À l'instar de plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme démontré in vivo en empêchant la disposition plaquettaire dans des greffons de dérivation artérielle aortopulmonaire chez les chiens [118]. L'action protectrice du médicament contre l'embolisme pulmonaire chez les lapins ayant subi une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut aussi être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [119,120]. La diminution de l'agrégation plaquettaire peut être due, en partie, à une réduction de la fluidité de la membrane [121].

La pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus des lapins et des rats a été étudiée. Les lapins et les rats en stade avancé de grossesse ont reçu une seule dose orale de 60 et de 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène étiqueté C14 [11]. Les lapins ont été tués trois heures après la prise du médicament et les rats ont été tués 1,5 heure après la prise du médicament. Des échantillons de sang ont été prélevés sur les mères et les fœtus. Les concentrations de matières radio- marquées sont identiques dans le sang maternel et fœtal, indiquant que l'ibuprofène et ses métabolites ont facilement traversé le placenta pour pénétrer dans la circulation du fœtus.

Chez les volontaires sains, l'agrégation plaquettaire diminue significativement à un dosage de 1 800 mg par jour d'ibuprofène donné sur une période de 28 jours. L'ibuprofène a influencé l'agrégation induite par ADP à un degré moindre que celle induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par recalcification du plasma citré riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine) n'a pas été influencée par le traitement d'ibuprofène. Dans la même veine, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation du sang total par rapport au temps de recalcification ou de Quick. Le temps de saignement vérifié deux heures après l'administration d'ibuprofène a démontré une forte augmentation liée à la dose.

## **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

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

Chez les chiens, la pseudoéphédrine agit en tant que vasopresseur et vasoconstricteur, avec des effets inotropes et chronotropes positifs. Pour tous ces effets, la pseudoéphédrine est moins forte que l'éphédrine [122]. Chez les chiens anesthésiés, les pouvoirs broncho-dilatateurs de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine sont à peu près les mêmes [123], mais la pseudoéphédrine produit une plus grande décongestion nasale avec moins d'atteintes cardiovasculaires que l'éphédrine [124]. La pseudoéphédrine augmente les taux de corticostérone plasmatique et provoque une hyperglycémie chez les souris [125].

### **Pharmacologie chez les humains**

La pseudoéphédrine administrée à des doses allant jusqu'à 180 mg est environ quatre fois moins susceptible de provoquer une tachycardie et d'augmenter la pression systolique que l'éphédrine. La pression diastolique ne change pas [126]. Après la prise d'une seule dose de 180 mg de pseudoéphédrine à libération immédiate, de trois doses divisées de 60 mg ou d'une dose de 180 mg à libération prolongée, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression diastolique a été observée [29]. À des doses de 60 mg à 240 mg, quelques changements se sont produits au niveau du pouls et aucune anomalie ni extrasystole n'a été relevée sur un électrocardiogramme; à 210 mg, des changements ont été observés dans la pression diastolique [127].

La prise d'une seule dose de 180 mg de pseudoéphédrine a provoqué une faible augmentation de la pression systolique (environ 7 mmHg) et de la fréquence cardiaque (environ 9 pulsations par minute). En revanche, aucun changement de la pression diastolique n'a été observé chez les sujets en bonne santé [128]. Une dose unique de 60 mg a eu des effets minimes.

Les études cliniques sur les effets cardiovasculaires de l'administration de pseudoéphédrine chez les sujets souffrant d'hypertension maîtrisée ont produit des résultats différents. Par rapport au placebo, une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine a provoqué une augmentation importante de la pression systolique moyenne et de la fréquence cardiaque chez 20 sujets hypertendus [129]. La pression diastolique moyenne et la pression artérielle moyenne ont également augmenté, mais pas de façon significative. Beck et al ont constaté une faible augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez les patients souffrant d'hypertension maîtrisée médicalement et traités avec 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée deux fois par jour [130]. Dans d'autres études, l'administration de doses standards de pseudoéphédrine n'avait pas d'effet significatif sur la pression systolique ou diastolique [131,132]. Chez les sujets atteints de phéochromocytome, la pseudoéphédrine a augmenté la pression artérielle et la concentration plasmatique de noradrénaline [133].

Chez les enfants de 6 à 12 ans ayant reçu des doses de 30 mg et 60 mg de pseudoéphédrine lors d'une étude de pharmacocinétique, le pouls a augmenté de façon significative quatre heures après la prise des doses, en particulier après l'administration de la dose de 60 mg [159, 33]. Aucun effet indésirable important sur le plan clinique n'a été observé sur la pression artérielle ou sur le système nerveux central.

Une augmentation liée à la dose a été observée dans la fréquence d'arythmie sinusale après un

exercice sur tapis roulant chez les sujets en bonne santé ayant reçu de la pseudoéphédrine [134]. Lors de la récupération après l'exercice, le nombre moyen d'épisodes d'arythmie était de 0,17, 2,17 et 4,33 chez les sujets ayant préalablement et respectivement reçu du placebo, 60 mg de pseudoéphédrine et 120 mg de pseudoéphédrine. Deux sujets ont éprouvé des contractions ventriculaires prématurées unifocales de courte durée.

Lors d'une étude des effets de la pseudoéphédrine sur la circulation sanguine utérine et fœtale, 12 femmes bien portantes et enceintes de 26 à 40 semaines ont pris une dose de 60 mg de pseudoéphédrine [135]. Les mesures hémodynamiques Doppler prises durant les trois premières heures après l'administration du médicament n'ont démontré aucun changement significatif dans la circulation maternelle ou fœtale.

L'étude a signalé que l'administration de 180 mg de pseudoéphédrine ne provoque aucune altération importante de l'humeur ni aucun changement des évaluations subjectives de l'état mental [27, 127]. Lors d'une étude des effets de la pseudoéphédrine sur l'activité diurne et nocturne du système nerveux central, aucun élément prouvant la diminution de l'activité diurne, selon les résultats des tests objectifs (fusion de scintillement critique, temps de réaction décisionnelle, test de simulation de repérage de voiture et test d'analyse de mémoire Sternberg) ou des tests subjectifs (échelles d'évaluation analogique) [136] n'a été observé. Des améliorations ont été observées dans les fonctions psychomotrices (temps de réaction décisionnelle) et dans le traitement de l'information (fusion de scintillement critique). Des effets négatifs sur l'activité nocturne du système nerveux central, révélateurs de troubles du sommeil (électroencéphalogramme, questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds) ont été observés avec l'administration de doses de 60 mg et 120 mg de pseudoéphédrine [137].

La pseudoéphédrine administrée en une seule dose de 60 mg [135, 137] ou 120 mg [135, 138], ou administrée à raison de 1 à 2 mg/kg [139] n'a pas eu d'effet significatif sur les performances physiques. L'administration de doses de 60 mg et 120 mg de pseudoéphédrine n'a eu aucun effet sur le temps requis pour atteindre 85 % du rythme cardiaque maximal sur un tapis roulant ou pour revenir à la fréquence cardiaque de base; sur la pression artérielle au repos, lors d'un exercice ou pendant la période de récupération; ni sur les niveaux d'insuline et de glucose dans le sang après un exercice [135].

L'effet de la pseudoéphédrine à pouvoir broncho-dilatateur est minime à une dose de 210 mg et est environ deux fois moins puissant que l'effet de l'éphédrine [128]. Lors d'une étude réalisée sur des sujets présentant une obstruction réversible des voies respiratoires, l'administration de 60 mg et 180 mg de pseudoéphédrine n'a produit aucune broncho-dilatation importante [140].

## **MICROBIOLOGIE**

Ne s'applique pas.

## **TOXICOLOGIE**

### **Ibuprofène**

Des études de toxicité à dose unique ont été menées sur des souris, des rats et des chiens [11]. Les



valeurs de DL50 pour l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Voie orale	800 mg/kg
	Intra-péritonéale	320 mg/kg
Rats	Voie orale	1 600 mg/kg
	Sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement observés sont : chez les souris, la prostration; et chez les rats, la sédation, la prostration, la perte de réflexe de redressement et la respiration laborieuse. La mort est survenue dans les 3 jours et a été causée par des ulcères gastriques perforés chez la souris, une ulcération intestinale chez les rats, sans égard à la voie d'administration. Des doses uniques de 125 mg/kg et plus d'ibuprofène chez les chiens ont entraîné des vomissements, de la protéinurie transitoire, des pertes sanguines dans les selles et l'érosion de l'antra pylorique. Aucun effet grave n'a été observé à des doses de 20 ou 50 mg/kg.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène à doses répétées chez les rats prend la forme de dommages intestinaux [11]. À un dosage de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène altère le rapport poids de l'organe/poids corporel de certains organes comme le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, même si aucune anomalie histologique n'est survenue et que l'effet est réversible. Le grossissement du foie et des reins peut être le reflet d'une hypertrophie de travail associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, puisque l'importance de l'effet sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'administré à des doses létales (540 mg/kg/jour), l'ibuprofène produit des lésions bénignes des reins en plus de dommages au niveau de l'intestin.

Chez les rats ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et

60 mg/kg/jour pendant les 60 prochaines semaines, le seul effet pathologique spécifique observé est l'ulcération intestinale [148]. Parce qu'il n'y avait aucune preuve d'induction de tumeur, il a été conclu que l'ibuprofène n'était pas carcinogène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'il est administré à des doses toxiques (60 mg/kg/jour) à des lapins ou à des doses ulcérogènes (180 mg/kg/jour) chez les rats [11].

#### **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<sup>er</sup> au 29<sup>e</sup> jour de gestation. Le poids foetal 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 (oeil unique). 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<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> 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 foetus 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 <sup>14</sup>C 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 foetal ont révélé des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif chez la mère et le foetus, ce qui indique que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire et passent dans la circulation foetale [11].

### **Chlorhydrate de pseudoéphédrine**

Les souris ayant reçu une injection de doses toxiques de pseudoéphédrine présentent une activité motrice accrue, une horripilation, ainsi qu'une mydriase et finissent par mourir d'épuisement respiratoire. La DL50 intraveineuse chez la souris est d'environ 90 mg/kg [123]. Les valeurs des DL50 orales approximatives sont de 726 mg/kg (souris), 2 206 mg/kg (rats), 1 117 mg/kg (lapins), 105 mg/kg (chiens beagles) et 307 mg/kg (chiens, race mélangée). Les effets toxiques de la pseudoéphédrine incluent l'augmentation de l'activité respiratoire, de la salivation et du larmolement; la perte du réflexe pupillaire en réaction à la lumière; des tremblements, des convulsions et des arythmies cardiaques [142].

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

Souris	Voie orale	726
	Intraveineuse	90
Rats	Voie orale	2 206
Lapins	Voie orale	1 117
Chiens,	Voie orale	105
Chiens, race mélangée	Voie orale	307

## RÉFÉRENCES

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

- standard meal on the absorption of controlled-release pseudoéphédrine capsules. *J Pharm Sci* 1987;76:29-31.
21. Autritt WA, Saccar CL, HandfingerMG, Mansmann HC, Yaffe SJ, Warren JT, Welch RM, Findlay JWA. Pharmacokinetics of pseudoéphédrine in children (abstract). *Ann Allergy* 1981;47:PI39.
  22. Whitehall-Robins Healthcare. Clinical Study AQ-99-01. A single-dose, randomized, openlabel, single center, two-way crossover pharmacokinetic study of Advil Cold & Sinus tablets in children; 1999.
  23. Lucarotti RL, Colaizzi JL, Barry H III, Poust RI. Enhanced pseudoéphédrine absorption by concurrent administration of aluminum hydroxide gel in humans. *J Pharm Sci* 1972;61:903-905.
  24. Williams BO, Liao SH, Lai AA, Arnold JP, Perkins JG, Blum MR, Findlay JW. Bioavailability of pseudoéphédrine and triprolidine from combination and single-ingredient products. *Clin Pharm* 1984;3:638-643.
  25. Dickerson J, Perrier D, Mayerson M, Bressler R. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L(+) pseudoéphédrine capsules in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:253- 259.
  26. Baaske DM, Lai CM, Klein L, Look ZM, Yacobi A. Comparison of GLC and high-pressure liquid chromatographic methods for analysis of urinary pseudoéphédrine. *J Pharm Sci* 1979;68:1472.
  27. Bye C, Hill HM, Hughes Dill, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoéphédrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:47-53.
  28. Delbecke FT, Debackere M. The influence of diuretics on the excretion and metabolism of adoping agents. VI. Pseudoéphédrine. *Biopharm Drug Dispos* 1991;12 :37-48.
  29. Lai CM, Stoll RG, Look ZM, Yacobi A. Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoéphédrine in humans. *J Pharm Sci* 1979;68:1243-1246.
  30. Lo L Y, Land G, Bye A. Sensitive assay for pseudoéphédrine and its metabolite, norpseudoéphédrine in plasma and urine using gas-liquid chromatography with electron- capture detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1981;222:297-302.
  31. Brater DC, Kaojaren S, Benet LZ, Lin ET, Lockwood T, Morris RC, McSherry EJ, Melmond KL. Renal excretion of pseudoéphédrine. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:690- 694.
  32. Kuntzman RG, Tsai I, Brand L, Mark LC. The influence of urinary pH on the plasma half- life of pseudoéphédrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:62-67.
  33. Gu X, Simons KJ, St. Vincent JCM, Watson WTA, Reggin ill, Simons FER. Pseudoéphédrine (PDE) pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with allergic rhinitis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:199.
  34. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation -Pseudoéphédrine. McEvoy GK, editor. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists; 1998:1064-1066.
  35. Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoéphédrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-906.
  36. Mortimer EA: Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60:780-781.
  37. Schachtel BP, Fillingim IM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:704-711.
  38. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and

- acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:1120-1125.
39. Schachtel BP, Thoden WR : Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle- contraction headache. *Headache* 1988; 28 : 471-474.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:929.
  44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30:94-96.
  45. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39:215-217.
  46. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51:367-371.
  47. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43:614-616.
  48. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74:164-167.
  49. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131:683-687.
  50. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:147.
  51. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:154.
  52. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
  53. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-389; 1991.
  54. Cho YW. A new passive anterior rhinometric method for clinical study of nasal decongestant. *Int J Clin Pharmacol* 1978;16:63-67.
  55. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. Nasal decongestant activity of pseudoéphédrine. *Ann Otol* 1977;86:235-242.
  56. Jawad SS, Ecces R. Effect of pseudoéphédrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology* 1998;36:73-76.
  57. Taverner D, Dang C, Economos D. The effects of oral pseudoéphédrine on nasal patency in the common cold : a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1999;24:47-51.
  58. Data on File. A single-dose, double-blind, parallel, randomized, controlled study of nasalairflow 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.
59. Drugdex, Pseudoéphédrine Pseudoéphédrine Drugdex Drug Evaluations: MICROMEDEX, 2002.
  60. Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair et al: Ischemic colitis associated with pseudoéphédrine : four cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2430-2434.
  61. Buchanan BJ, Hoagland J, Fischer PR: Pseudoéphédrine and air travel-associated ear pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:466-468.
  62. Billings CE, Ralston RH, Hare DE: Untoward effects of a sympathomimetic amine. *Aerosp Med* 1974; 45(5):551-552.
  63. Whelton A, Hamilton CW: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs : Effects of kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 588-598.
  64. Novack SN : Side effect of ibuprofen therapy (letter). *Arthritis Rheum* 1973; 18(6):628.
  65. Sica DA, Comstock TJ : Pseudoéphédrine accumulation in renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 298(4):261-263.
  66. Nicastro NJ : Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients. *Ann Ophthalmol* 1989; 29:447-450.
  67. Collum LMT, Bowen DI: Ocular side-effects of ibuprofen. *Br J Ophthalmol* 1971; 55(7):472-477.
  68. Palmer CA: Toxic amblyopia from ibuprofen. *Br Med J* 1972; 3(829):765.
  69. Asherov J, Schoenberg A, Weinberger A: Diplopia following ibuprofen administration (letter). *JAMA* 1982; 248(6):649.
  70. Pugh CR, Howie SM: Dependence on pseudoéphédrine (letter). *Br J Psychiatry* 1986; 149:798.
  71. Diaz MA, Wise TN, Semchysyn GO: Self-medication with pseudoéphédrine in a chronically depressed patient. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9):1217-1218.
  72. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Cuff Ther Res* 1975;18:862-871.
  73. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
  74. 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.
  75. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:161-163.
  76. 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.
  77. 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.
  78. Furey SA, Thoden WR, Greene JJ, Schachtel BP: Side effect profile of ibuprofen with pseudoéphédrine in upper respiratory tract infection. *J Clin Pharmacol* 1966; 36(9):857.
  79. 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.
  80. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, AshrafE, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use.

- Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:897-906.
81. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen : side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12:403-407.
  82. 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.
  83. 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.
  84. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol : relative safety in non- prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49:345-376.
  85. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti- inflammatory drugs. I Clinical and epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3:169-190.
  86. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157:2636-2631.
  87. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 1999; 19: 854-859.
  88. 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.
  89. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. *JAMA* 1995; 273(12):929-933.
  90. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100:954-957.
  91. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4):39-49.
  92. Franklin QJ: Sudden death after typhoid and Japanese encephalitis vaccination in a young male taking pseudoéphédrine. *Mil Med* 1999;164(2):157-159.
  93. Rutstein HR: Ingestion of pseudoéphédrine. *Arch Otolaryngol*1963; 77:145-147.
  94. Beary IF, 3rd : Pseudoéphédrine producing postural hypotension in a pilot. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48(4) : 369.
  95. Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M: Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries : temporal relationship to pseudoephedrin ingestion. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;20(1):51-53.
  96. Brownstein MH: Fixed eruptions due to an ephedrine isomer. *Arch Dermatol* 1968; 97(2):115-119.
  97. Carnisa C: Fixed drug eruption due to pseudoéphédrine. *Cutis* 1988; 41(5):339-340.
  98. Shelley WB, Shelley ED: Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoéphédrine hydrochloride and tetrabhydrozoline. *JAm Acad Dermatol* 1987; 17(3):403-407.
  99. Hauken M: Fixed drug eruption and pseudoéphédrine (letter). *Ann Intern Med* 1994; 120:442.
  100. Hindioglu U, Sabin S: Nonpigmenting solitary fixed drug eruption caused by pseudoéphédrine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1999; 38(3):499-500.
  101. Taylor BJ, Duffill MB: Recurrent pseudo-scarlatina and allergy to pseudoéphédrine hydrochloride. *Br J Dermatol* 1988; 118(6):827-829.
  102. Cavanah DK, Ballas ZK: Pseudoéphédrine reaction presenting as recurrent toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:302-303.

103. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C: *Am J Med Sci* 1997; 313:117-119.
104. Kim J, Gazarian M, Verjee Z, Johnson D: Acute renal insufficiency in ibuprofen overdose. *Ped Emerg Care* 1995; 11(2):107-108.
105. Al-Harbi NN, Domrongkitchaipom S, Lireman DS: Hypocalcemia and hypomagnesemia after ibuprofen overdose. *Ann Pharmacother* 1997; 31:432-434.
106. Zuckerman GB, Uy CC: Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995; 29(9):869-871.
107. Mariani PJ: Pseudoéphédrine-induced hypertensive emergency : treatment with labetalol. *Am J Emerg Med* 1986; 4(2):141-142.
108. Wezorek C, Dean B, Krenzelok E : Pseudoéphédrine: a prospective study to establish a toxic dose in children. *Clin Toxicol* 1995; 33(5):554.
109. Saken R, Kates GL, Miller K: Drug-induced hypertension in infancy. *J Pediatr* 1979; 95(6):1077-1079.
110. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL, Berkeley R, Krenzelok EP: Dextromethorphan- and pseudoéphédrine- induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med* 1999; 17(2):285-288.
111. 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.
112. Ackland PM: Hallucinations in a child after drinking triprolidine/pseudoéphédrine linctus. *Lancet* 1984; 1(8387):1180.
113. Leighton KM : Paranoid psychosis after abuse of Actifed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318):789-790.
114. Dalton R: Mixed bipolar disorder precipitated by pseudoéphédrine hydrochloride. *South Med J* 1990; 83(1):64-65.
115. Clark RF, Curry SC: Pseudoéphédrine dangers. *Pediatrics* 1990; 85(3):389-390. 123.
116. Post-marketing surveillance Product Safety Update Report, 2001, Whitehall-Robins Healthcare.
117. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243:H903-910.
118. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore- Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62:Suppl3; 53.
119. 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.
120. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> synthesis. *Thromb Res* 1982; 28:581-585.
121. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system (abstract). *Jap J Pharmacol* 1981; 31:92P.
122. Patil PN, Tye A, LaPidus JB: A pharmacological study of the ephedrine isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148:158-168.
123. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators : epinephrine, ephedrine, pseudoéphédrine, isoproterenol, methoxyphenamine, and isoprophenamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122:406-417.
124. Aviado DM, Wnuck AL, De Beer ES. A comparative study of nasal decongestion by sympathomimetic drugs. *Arch Otolaryngol* 1959;69:589-605.



125. Sandago BW, Fletcher HP. Glycemic response to selected sympathomimetics in stressed and normal goldthiogluucose mice. *Pharmacology* 1983;27:110-116.
126. Bye C, Dewsbury D, Peck A W. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine, and their interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1974;1:71-78.
127. Drew CDM, Knight GT, Hughes DTD, Bush M. Comparison of the effects of D(-) ephedrine and L-(+)- pseudoéphédrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:221-225.
128. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA, et al: Dose-response study of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoéphédrine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(4):351-358.
129. Chua SS, Benrimoj SI, Gordon RD, Williams G: A controlled clinical trial on the cardiovascular effects of single doses of pseudoéphédrine in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(3):369-372.
130. Beck RA, Mercado DL, Seguin SM, Andrade WP, Cushner HM. Cardiovascular effects of pseudoéphédrine in medically controlled hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1242-1245.
131. Bradley JG, Kallail KJ, Dorsch IN, Fox J. The effects of pseudoéphédrine on blood pressure in patients with controlled, uncomplicated hypertension : a randomized, double- blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1991;4:201-206.
132. Coates ML, Rembold CM, Farr BM. Does pseudoéphédrine increase blood pressure in patients with controlled hypertension? *J Fam Pract* 1995;40:22-26.
133. Gordon RD, Ballantine DM, Bachmann A W. Effects of repeated doses of pseudoéphédrine on blood pressure and plasma catecholamines in normal subjects and in patients with phaeochromocytoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:287-290.
134. Bright TP, Sandage BW, Jr., Fletcher IIP: Selected cardiac and metabolic responses to pseudoéphédrine with exercise. *J Clin Pharmacol* 1981;21(11-12 Pt 1):488-492.
135. Smith CV, Rayburn WF, Anderson JC, Duckworth AF, Appel LL: Effect of a single dose of oral pseudoéphédrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5 Pt 1):803-806.
136. Rombaut NEI, Alford C, Hindmarch I. Effects of oral administration of different formulations of pseudoéphédrine on day- and night-time CNS activity. *Med Sci Res* 1989;17:831-834.
137. Clemons JM, Crosby SL. Cardiopulmonary and subjective effects of a 60 mg dose of pseudoéphédrine on graded treadmill exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 1993;33:405- 412.
138. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoéphédrine is without effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1996;81:2611-2617.
139. Swain RA, Harsha DM, Baenziger J, Saywell RM Jr. Do pseudoéphédrine and phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion. *Clin J Sports Med* 1997;7:168-173.
140. Laitinen LA, Empey DW, Bye C, Britton MG, McDonnell K, Hughes DTD. A comparison of the bronchodilator action of pseudoéphédrine and ephedrine in patients with reversible airway obstruction. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23 : 107-109.
141. Adams SS, Bough RG, Cliffe BE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH : Some aspects of the pharmacology,

- metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970 : 9-14.
142. Anonyme. *Acute Overdose Manual*. Sudafed. Burroughs Wellcome Co; 1982 : 99.
  143. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardina S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 : 876.
  144. USPDI 2002, p. 426-427.
  145. 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.
  146. 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.
  147. 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.
  148. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(I):108-110.
  149. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO : Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121:289-300.
  150. 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.
  151. 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.
  152. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathleen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995;155:1049-1054.
  153. USP DI. *Drug Information for the Health Care Professional, Anti-Inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic)*. Thomson MICROMEDEX, 2005; 1:390.
  154. *Sudafed Nasal Decongestant Tablets 30 mg: Monographs from the 2002 Physicians Desk Reference*. Montvale, New Jes, Doyle R, Culpepper-Morgan JA: Medical Economics Company Inc., 2002.
  155. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
  156. 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.
  157. Simons FER, Gu X, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestants pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *JPediatr* 1996;129:729-734.
  158. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs IM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol*1994; 46: 197-201.
  159. Data on File. A placebo-controlled comparison of the nasal decongestant effect of the combination of ibuprofen 400 mg with pseudoephedrine 60 mg to pseudoephedrine 60mg on nasal airway resistance in patients with acute upper respiratory tract infection. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-389; 1991.

160. 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.
161. Data on File. A single-dose, double-blind, parallel, randomized, controlled study of nasal airflow rates in patients with nasal congestion treated with ibuprofen 200 mg and pseudoephedrine 30 mg compared with pseudoephedrine 30 mg, 45 mg, or 60 mg. Whitehall-Robins Healthcare Clinical Study WM-315A; 1987.
162. Spielberg SP, Schulman ill: A possible reaction to pseudoephedrine in a patient with phenylketonuria (letter). *J Pediatr* 1977; 90(6):1026.
163. MONOGRAPHIE DE PRODUIT - **ADVIL RHUME ET SINUS & ADVIL RHUME ET SINUS JOUR** Comprimés d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine USP 200 mg/30 mg **ADVIL RHUME ET SINUS LIQUI-GELS** Capsules d'ibuprofène (acide libre et sel de potassium) et de chlorhydrate de pseudoéphédrine 200 mg/ 30 mg **ADVIL RHUME POUR ENFANTS** Suspension d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine 100 mg/15 mg par 5 ml, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Inc. N° de contrôle 238677, Date de Révision : 14 mai 2020.

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOUMMATEURS

#### CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS

Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de pseudoéphédrine

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

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

##### Les effets de ce médicament:

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

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

Ne prenez pas CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS si vous :

- êtes allergique/hypersensible à l'acideacétylsalicylique (AAS), à l'ibuprofène, à d'autres salicylates, à tout autre AINS, à la pseudoéphédrine, à toute autre amine sympathomimétique ou à un ingrédient des CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS (reportez-vous à la section relative aux ingrédients non médicinaux de cette documentation);
- vous avez un ulcère gastrique actif ou récurrent, une hémorragie gastro-intestinale active (GI) ou une maladie intestinale inflammatoire active (p. ex., maladie de Crohn, colite);
- prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO; p. ex., des antidépresseurs ou des médicaments contre la maladie de Parkinson) ou pendant 14 jours suivant l'arrêt de la prise de médicaments de type IMAO, de l'AAS ou autres AINS, y compris tout autre produit contenant de l'ibuprofène;
- présentez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez);
- êtes asthmatique;
- présentez des manifestations allergiques, telles que l'anaphylaxie (réaction allergique subite pouvant être fatale), de l'urticaire, une rhinite (nez bouché ou écoulement nasal

- pouvant être dû à des allergies), une éruption cutanée ou d'autres symptômes allergiques;
- êtes déshydraté (perte de fluide importante) en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une ingestion insuffisante de fluides;
- avez été diagnostiqué avec une hypertension artérielle grave ou souffrez de maladies cardiaques;
- êtes sur le point de subir une chirurgie cardiaque ou venez d'en subir une;
- êtes atteint d'une maladie hépatique grave;
- êtes atteint d'une maladie rénale grave;
- êtes atteint d'une maladie de la glande thyroïde;
- êtes atteint du syndrome de Raynaud (un trouble de l'appareil circulatoire);
- êtes atteint de lupus érythémateux systémique;
- êtes enceinte ou allaitez.

##### Les ingrédients médicinaux sont:

ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine.

##### Les ingrédients non médicinaux sont:

D&C jaune n° 10, FD&C rouge n° 40, gélatine, polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, propylène glycol, and solution de sorbitol-sorbitan.

La solution de sorbitol-sorbitan contient du sorbitan, du sorbitol, du mannitol et des dimères et trimères (oligomères) du sorbitol.

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

##### Les formes posologiques sont :

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

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions spéciales

- Les patients atteints 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 atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'une affection pouvant entraîner une accumulation excessive de liquide dans les tissus.
- Prudence chez les patients présentant un risque d'irritation du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont déjà eu un ulcère gastro-duodénal. 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

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

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 présentant un risque de problèmes rénaux, notamment les personnes âgées et les patients utilisant des diurétiques.
- L'utilisation lors de la grossesse ou de l'allaitement doit être évitée.
- Arrêtez immédiatement l'utilisation en cas de difficultés ou de douleurs lorsque vous urinez.

**AVANT de prendre les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :**

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

**INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT****N'utilisez pas ce produit si vous prenez:**

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

Les médicaments pouvant interagir avec les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS sont les suivants:

- acétaminophène,
- acide acétylsalicylique (AAS),
- médicaments contre les allergies,
- anticoagulants (médicaments fluidifiant le sang),
- antidépresseurs,
- antihypertenseurs (médicaments contre l'hypertension artérielle),
- antibiotiques (lévofloxacine),
- benzodiazépines,
- médicaments contre le rhume,
- corticostéroïdes,
- cyclosporine,
- médicaments contre le diabète (notamment l'insuline et les agents antidiabétiques oraux),
- digoxine,
- diurétiques (pilules d'eau),
- lithium,
- méthotrexate,
- inhibiteurs de monoamine-oxydase,
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); notamment le naproxène et l'ibuprofène,
- phénytoïne,
- probénécide,
- thyroxine

Informez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous prévoyez prendre.

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

**UTILISATION APPROPRIÉE****Dose habituelle:**

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

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

**Surdosage:**

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si vous croyez avoir pris trop de CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes

### **Dose oubliée:**

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

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Prendre avec de la nourriture ou du lait en cas de maux d'estomac. Les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS peuvent parfois produire des effets secondaires indésirables, tels que des brûlures d'estomac, une constipation, des nausées, un ballonnement, la nervosité ou l'insomnie.

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

Le risque d'avoir des effets secondaires peut être réduit en utilisant la plus petite dose pendant la plus courte période.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Occasionnel	Symptômes d'une réaction allergique, notamment : éruption cutanée, démangeaisons/rougeurs graves, cloques, gonflement ou difficulté à respirer		T
	Sang dans les vomissements, selles sanglantes ou noires		T
	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée	T	
	Acouphène ou bourdonnement	T	

	dans les oreilles/vertiges			
	Altération de la vue		T	
	Rétention d'eau		T	

***Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous observez des effets inattendus lorsque vous prenez les CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.***

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

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

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

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante 15°C à 30 °C.

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

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

#### **Pour en savoir davantage au sujet de CAPSULES SOULAGEMENT RHUME & SINUS :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision: 18 mai 2021