# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 12/12/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200,00 mg d'ibuprofène et 30,00 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Excipient(s) à effet notoire : saccharose (174,600 mg), parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé, ovale, de couleur brun-rosé, avec un « logo » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Il est indiqué chez l'adolescent (15-17 ans) et l'adulte, dans le soulagement des symptômes de la congestion nasale associée à une rhinosinusite aigüe, présumée virale avec céphalée et/ou fièvre.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

*Population pédiatrique*

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 15 ans (voir contre-indication rubrique 4.3)

RESERVE A L'ADOLESCENT (15-17 ans) ET L'ADULTE.

1 comprimé (200 mg d'ibuprofène / 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures.

En cas de symptômes plus intenses, 2 comprimés (400 mg d'ibuprofène / 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 6 comprimés (1200 mg d'ibuprofène / 180 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par jour.

Dans tous les cas, ne jamais dépasser la posologie maximale de 6 comprimés (1200 mg d'ibuprofène / 180 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) par jour.

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour soulager les symptômes (voir rubrique 4.4).

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

**La durée maximale du traitement est de 5 jours.**

Ce produit combiné devrait être utilisé lorsqu'à la fois l'action décongestionnante de l'hydrochlorure de pseudoéphédrine et l'action analgésique et / ou anti-inflammatoire de l'ibuprofène sont nécessaires. Si un seul symptôme prédomine, douleur et/ou fièvre, ou congestion nasale, il est préférable de n'utiliser qu'une seule molécule.

**Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler en entier avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- enfant et adolescent de moins de 15 ans,
- femme enceinte,
- allergie connue ou asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), acide acétylsalicylique, ou en cas d'antécédent d'allergie aux autres constituants du comprimé
- antécédent d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liées à un traitement par des AINS,
- ulcère gastro-intestinal actif ou antécédents d'ulcère / hémorragie récurrents (2 épisodes distincts, ou plus d'ulcères ou de saignement avérés),
- hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie active.
- trouble de l'hématopoïése non élucidé.
- insuffisance hépatocellulaire sévère.
- maladie rénale aigue ou chronique sévère/ insuffisance rénale sévère.
- insuffisance cardiaque sévère (Stade IV NYHA)
- hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ou en cas de facteurs de risque susceptible de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur,
- insuffisance coronarienne sévère,
- antécédents d'infarctus du myocarde,
- antécédents de convulsions,
- lupus érythémateux,
- en association :
    - à d'autres médicaments vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine) et au méthylphénidate.
    - aux IMAO non sélectifs (iproniazide).
- allaitement (voir rubrique 4.6),
- en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- en cas de risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

Ce médicament NE DOIT GENERALEMENT PAS ETRE UTILISE en association avec:

- anticoagulants oraux,
- autres AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à fortes doses),

- Corticoïdes,
- héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé.
- Anti-agrégants plaquettaires.
- lithium.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- méthotrexate (utilisé à doses supérieures à 20 mg/semaine).
- L'association de deux médicaments destinés au traitement de la congestion nasale est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (voie orale ou nasale). Une telle association est inutile et dangereuse et relève d'un mésusage.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante de ce médicament avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, doit être évitée.

Les effets indésirables peuvent être atténués par l'utilisation de la plus petite dose efficace associée à la plus courte durée nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique « effets gastro-intestinaux et risques cardiovasculaires ci-après »).

La persistance des symptômes au-delà du 5eme jour de traitement par ce médicament impose de réévaluer la conduite à tenir, et notamment l'intérêt éventuel d'un traitement antibiotique.

La rhinosinusite aiguë présumée virale est définie par des symptômes rhinologiques bilatéraux, d'intensité modérée, dominés par une congestion nasale avec rhinorrhée séreuse ou puriforme, survenant dans un contexte épidémique. L'aspect puriforme de la rhinorrhée est fréquent et ne correspond pas systématiquement à une surinfection bactérienne.

Les douleurs sinusiennes, lors des premiers jours, sont liées à une congestion de la muqueuse des sinus (rhinosinusite aiguë congestive) et sont le plus souvent spontanément résolutives.

En cas de sinusite aiguë bactérienne, un traitement antibiotique est justifié.

**Mises en garde**

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou une insuffisance en sucrase/isomaltase.
Ce médicament contient des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement ? sans sodium ?.

*Liées à la présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine :*

- Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 5 jours, les contre-indications ( voir rubrique 4.8).
- Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tel que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.
- Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical :
    - en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose, de diabète ou d'hypertrophie de la prostate,
    - en cas d'association avec les antimigraineux, notamment les vasoconstricteurs alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.

• Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.

Des cas d'événements vasoconstricteurs systémiques aigus ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. On peut citer :

- Syndrome coronarien aigu (SCA) : Les symptômes peuvent inclure une douleur ou une gêne thoracique soudaine, une douleur thoracique irradiante, des étourdissements, une forte transpiration et une dyspnée au repos. La pseudoéphédrine doit être arrêtée immédiatement et un avis médical doit être consulté si des symptômes de SCA se développent.

- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)/ Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) : Des cas de PRES et de RCVS ont été rapportés lors de la prise de produits contenant de la pseudoéphédrine (voir rubrique 4.8). Le risque est plus important chez les patients présentant une hypertension sévère à non contrôlée, ou avec une maladie rénale sévère aiguë ou chronique /insuffisance rénale (voir rubrique 4.3). La pseudoéphédrine doit être arrêtée et un médecin doit immédiatement être consulté si les symptômes suivants apparaissent: céphalée aigue et sévères ou céphalée en coup de tonnerre, nausée, vomissement, confusion, convulsion et/ou troubles visuels. La plupart des cas rapportés de PRES et de RCVS ont été résolus après arrêt du traitement et prise d'un traitement approprié.

• Neuropathie optique ischémique

Des cas de neuropathie optique ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte soudaine de la vision ou de diminution de l'acuité visuelle, comme dans le cas d'un scotome.

• Colite ischémique

Des cas de colite ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. Le traitement par pseudoéphédrine doit être interrompu et un avis médical doit être demandé en cas de douleur abdominale soudaine, de rectorragie ou de tout autre symptôme de colite ischémique.

Par conséquent, il est nécessaire :

• de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux, etc., ou en cas d'antécédents convulsifs.

• de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.

• le sujet âgé pourrait être plus sensible aux effets sur le système nerveux central.

• Réactions cutanées graves :

Des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) peuvent survenir avec des produits contenant de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine. Cette éruption pustuleuse aiguë peut survenir dans les 2 premiers jours de traitement, avec de la fièvre et de nombreuses petites pustules non folliculaires survenant sur un érythème œdémateux étendu, et principalement localisée au niveau des plis cutanés, sur le tronc et les membres supérieurs. Les patients doivent être surveillés attentivement. Si des signes et des symptômes tels qu'une fièvre, un érythème ou de nombreuses petites pustules sont observés, l'administration de Rhinadvil Rhume Ibuprofène/Pseudoéphédrine doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises si nécessaire.

*Liées à la présence d'ibuprofène :*

• Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé, peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection.

C’est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d’origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé, est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l’infection, il est conseillé de surveiller l’infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s’ils s’aggravent.

- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale ont un risque de manifestation allergique, lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'AINS, plus élevé que le reste de la population.

- L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l’acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

- Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

***Effets gastro-intestinaux***

Des hémorragies gastro-intestinales, des ulcérations, des perforations pouvant parfois être fatales ont été signalées avec tous les AINS, à n’importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou perforation gastro-intestinale augmente avec la dose d’AINS chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les sujets âgés, peuvent présenter des symptômes abdominaux inhabituels (saignements gastro-intestinaux en particulier) en début de traitement.

Prudence particulière chez les patients recevant simultanément des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcère ou d'hémorragie, tels que corticoïdes oraux, anticoagulants tels que warfarine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, anti-agrégant plaquettaires tels que l'aspirine (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient prenant ce médicament, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), en raison d'un risque d’exacerbation de ces conditions. (voir rubrique 4.8).

***Effets cardio et cérébro-vasculaires***

Les études cliniques suggèrent que l'ibuprofène, en particulier à doses élevées, (2400 mg/jour), est susceptible d’être associé à un risque légèrement accru d’évènements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral par exemple). Dans l’ensemble, les études épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (par ex., ?1200 mg/jour) sont associées à risque accru d’évènements thrombotiques artériels.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive (stades II-III NYHA), une ischémie cardiaque établie, une artériopathie périphérique et/ou un accident vasculaire cérébral ne doivent être traités avec l’ibuprofène qu'après un examen approfondi et les doses élevées (2400 mg/ jour) doivent être évitées.

Un examen approfondi doit également être mis en œuvre avant l'instauration d'un traitement à long terme des patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme), en particulier si des doses élevées (2400 mg/jour) sont nécessaires.

Des cas de syndrome de Kounis ont été signalés chez des patients traités par des produits contenant de l’ibuprofène tels que RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé. Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou d’hypersensibilité associés à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

***Réactions cutanées***

Des réactions cutanées sévères, certaines fatales, telles que dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson, et nécrolyse épidermique toxique ont été très rarement observées lors de traitement par les AINS (voir rubrique 4.8). Le risque le plus élevé est en début de traitement, l'apparition de ces réactions survenant au cours du premier mois de traitement dans la plupart des cas. Ce médicament devra être interrompu dès l'apparition de rash cutané, lésions muqueuses, ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Des preuves indiquent que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase et la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité par un effet sur l'ovulation. Le phénomène est réversible à l'arrêt du traitement.

**Précautions d'emploi**

Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, ce médicament ne devrait être administré à la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité (voir rubrique 4.6).

*Liées à la présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine :*

- En cas d'intervention chirurgicale programmée et en cas d'utilisation d'anesthésiques volatils halogénés, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant, en raison du risque de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5).

- L'attention des sportifs est attirée sur le fait que le chlorhydrate de pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

*Liées à la présence d'ibuprofène :*

- Sujet âgé : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre, mais une surveillance attentive doit être observée chez le sujet âgé, en raison, d'une augmentation des effets secondaires liés aux AINS, en particulier des saignements et perforations gastro-intestinaux, pouvant être fatals.

- En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, ou ayant une cirrhose du foie, chez les patients prenant un diurétique après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés.

- En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

**Liées à la présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine:**

| Interactions avec la pseudoéphédrine | Effets possibles |
|---|---|
| **Associations contre-indiquées** | |
| **+ IMAO non sélectifs** (iproniazide): | Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale.<br>Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO. |
| **+ Autres sympathomimétiques indirects:** | Médicaments vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine), et méthylphénidate : Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives. |
| **+ Sympathomimétiques alpha** (voie orale et/ou nasale) | Risque de vasoconstriction et/ou de poussée hypertensive. |
| **Associations déconseillées** | |

| | |
|---|---|
| **+ IMAO-A sélectifs réversibles,**<br>**+ Linézolide,**<br>**+ Bleu de méthylène,**<br>**+ Alcaloïdes dopaminergiques de l'ergot de seigle,**<br>**+ Alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle** | Risque de vasoconstriction et/ou de poussée hypertensive. |
| **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** | |
| **+ Anesthésiques volatils halogénés** | Poussée hypertensive peropératoire.<br>En cas d'intervention programmée, il est préférable d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention. |

**Liées à la présence d'ibuprofène :**

*Risque lié à l'hyperkaliémie :*

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les AINS, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

| Interactions avec l'ibuprofène : | Effets possibles |
|---|---|
| **Associations déconseillées** | |
| **+ Autres AINS** | L'administration concomitante de plusieurs AINS peut augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragie gastro-intestinaux dû à un effet synergique. En conséquence, l'utilisation concomitante d'ibuprofène avec d'autres AINS doit être évitée. (voir rubrique 4.4). |
| **+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (>=1g par prise et/ou >=3g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (>=500 mg par prise et/ou <3g par jour)** | Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif |
| **+ Anticoagulants oraux** | Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).<br>Si l'association ne peut être évitée, étroite surveillance clinique et biologique. |
| **+ Héparines à doses curatives (de bas poids moléculaire ou non fractionnées) ou chez le sujet âgé** | Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).<br>Si cette association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite est nécessaire. |

| | |
|---|---|
| **+ Lithium :** | Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).<br>Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS. |
| **+ Inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** | Augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4) |
| **+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine:** | Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les AINS). |
| **+ Pemetrexed (chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min).** | Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). |
| **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :** | |
| **+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II** | Les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques et de certains médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés, sujets âgés), la co-administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des agents inhibiteurs des cyclooxygénases peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale aigüe, généralement réversible (par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par conséquence, des précautions doivent être prises en cas d'association, spécialement chez les sujets âgés. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale au début de l'association et régulièrement pendant le traitement. |
| **+ Methotrexate utilisé à des doses inférieures à 20 mg par semaine** | Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).<br>Contrôle complet hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.<br>Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. |
| **+ Ciclosporine** | Augmentation du risque de lésions rénales en cas d'administration concomitante avec certains anti-inflammatoires. Ce risque ne peut être exclu pour l'association ibuprofène/ciclosporine.<br>Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS. |

| | |
|---|---|
| **+ Tacrolimus** | Augmentation des effets néphrotoxiques en cas d'administration concomitante des deux spécialités, notamment chez le sujet âgé.<br>Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS. |
| **+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)** | Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).<br>Surveillance biologique de la fonction rénale. |
| **+ Ténofovir** | Augmentation des effets néphrotoxiques du ténofovir par les AINS. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée. |
| **Associations à prendre en compte** | |
| **+ Acide acétylsalicylique (faibles doses)** | L'administration concomitante d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du potentiel risque accru d'effets indésirables.<br>Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1). |
| **+ Anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, iloprost)** | Augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4) |
| **+ Anticoagulants (ex: warfarine)** | Les AINS tel que l'ibuprofène, peuvent augmenter les effets des anticoagulants (voir rubrique 4.4) |
| **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)** | Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). |
| **+ Héparines à doses prophylactiques (en dehors du sujet âgé)** | Augmentation du risque hémorragique. |
| **+ Déférasirox** | Majoration du risque ulcérogène et d'hémorragique digestif |
| **+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)** | Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro- intestinale. (voir rubrique 4.4) |

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

Il n'existe pas ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'association ibuprofène/pseudoéphédrine chez la femme enceinte.

**Chlorhydrate de pseudoéphédrine :**

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le chlorhydrate de pseudoéphédrine diminue la circulation utérine chez la mère, mais les données cliniques sont insuffisantes pour

apprécier les effets sur la grossesse.

**Ibuprofène :**

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse ou le développement embryofœtal.

Des données épidémiologiques ont évoqué une possible augmentation du risque d'interruption de grossesse, de malformations cardiaque ou gastrique, après la prise, en début de grossesse, d'inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. Le risque augmenterait avec la dose et la durée du traitement. Des études chez l'animal ont montré une toxicité reproductible sur la reproduction.

À partir de la 20e semaine de grossesse, l'utilisation de RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé peut provoquer la survenue d'oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De plus, il a été rapporté des constrictions du canal artériel après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont été résolues après l'arrêt du traitement. Ainsi; pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, l'ibuprofène ne sera administré sauf nécessité absolue. Si l'ibuprofène doit être administré à une femme qui désire une grossesse, ou pendant le premier et le second trimestre de la grossesse, la dose devra rester aussi faible que possible, et la durée de traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE, comprimé enrobé, doit être arrêté si un oligoamnios ou une consriction du canal artériel sont détectés.

Dès le début du 6ème mois de grossesse, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer:

- le fœtus à :
  - une toxicité cardiopulmonaire (constriction prématurée/ fermeture du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire).
  - un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessous) pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios.
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à :
  - un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire pouvant apparaître, même à de très faibles doses,
  - une inhibition des contractions utérines retardant ou allongeant la durée du travail.

En conséquence, ce médicament est :

- contre-indiqué à partir de la 25ème semaine de grossesse (c'est-à-dire au début du 6ème mois de grossesse) et administré pendant le premier et le second trimestre uniquement en cas de nécessité avérée.

**Allaitement**

La présence de chlorhydrate de pseudoéphédrine conditionne la conduite à tenir pendant l'allaitement, le chlorhydrate de pseudoéphédrine passant dans le lait maternel.

Compte tenu des possibles effets cardiovasculaires et neurologiques des vasoconstricteurs, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

**Fertilité**

Il existe des preuves que les médicaments qui inhibent la synthèse cyclooxygénases / prostaglandines peuvent entraîner une altération de la fertilité chez les femmes par un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

## 4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec l'ibuprofène sont de type gastro-intestinal. En général, le risque de survenue des effets indésirables (en particulier les effets indésirables graves gastro-intestinaux) augmente avec la dose administrée et la durée du traitement.

Des ulcères peptiques, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois fatals, peuvent être observés en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Des cas de nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématémèse, stomatite ulcérative, exacerbations de colite et de la maladie de Crohn, (voir rubrique 4.4) ont été rapportés après administration. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine ont été également rapportés lors de traitements par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, en particulier à dose élevée (2400 mg/jour) est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, par exemple) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables rapportés avec l'ibuprofène et le chlorhydrate de pseudoéphédrine sont présentés dans le tableau ci-dessous et sont classés par système organe classe et par fréquence.

| |
|---|
| Très fréquent : (? 1/10) |
| Fréquent (? 1/100 à < 1/10) |
| Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) |
| Rare : (? 1/10 000 à <1/1 000) |
| Très rare : (< 1/10 000) |
| Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Infections et infestations** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Méningite aseptique |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Anémie hémolytique, agranulocytos |
| **Affections du système immunitaire** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Réactions d'hypersensibilité |
| **Affections psychiatriques** | Chlorhydrate de pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Agitation*, hallucination*, anxiété, T comportement *, insomnie* |
| | Ibuprofène et chlorhydrate de pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Nervosité |
| * Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de contribue surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de ces effets (voir rubriques 4.3 et 4.4). | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Affections du système nerveux** | Ibuprofène | Peu fréquent | Maux de tête, vertiges |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chlorhydrate de pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, (dans de rares cas, un accident vasculaire cérébral hémorragique est survenu chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Ces cas d'accidents vasculaires sont survenus, en particulier, en cas de surdosage, de mésusage et / ou chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire), accidents vasculaires ischémiques, maux de tête, convulsions (en particulier chez des enfants après la prise de vasoconstricteurs). Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) (voir paragraphe 4.4) ; Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) (voir paragraphe 4.4). | |
| **Affections oculaires** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Troubles visuels |
| | Chlorhydrate de Pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Glaucome par fermeture de l'angle (épisode aigu)<br>Neuropathie optique ischémique |
| **Affections cardiaques** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Insuffisance cardiaque, angine de poitrine |
| | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Syndrome de Kounis |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chlorhydrate de Pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Palpitations, tachycardie, infarctus du myocarde | |
| **Affections vasculaires** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Hypertension |
| | Chlorhydrate de pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Hypertension |
| **Affections gastro-intestinales **** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences, diarrhée, constipation, saignement gastro-intestinal (occulte ou manifeste), troubles de la motilité gastro-intestinale, ulcère gastrique avec saignement et / ou perforation, gastrite, stomatite ulcérative, exacerbation d'une colite et d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4). |
| | Chlorhydrate de Pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Sécheresse buccale, nausées, vomissements.<br>**Colite ischémique.** |
| **Ces effets gastro-intestinaux sont d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée. | | | |
| **Affections hépatobiliaires** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Hépatite |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Exanthème bulleux tels que syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angioœdème, érythème polymorphe, éruption cutanée, rash, purpura, prurit, urticaire, Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité).<br>Réactions de photosensibilité. |
| | Chlorhydrate de Pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Exanthème, urticaire, prurit, sueurs. |
| | Ibuprofène et Chlorhydrate de Pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Réactions cutanées graves, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Insuffisance rénale, oligurie, altération de la fonction rénale. |
| | Chlorhydrate de Pseudoéphédrine | fréquence indéterminée | Difficulté à la miction (dysurie, rétention urinaire en particulier en cas de troubles urétroprostatiques) |
| **Investigations** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Augmentation des transaminases (transitoire). |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Bronchospasme, dyspnée, survenue de crise d'asthme chez certains sujets, pouvant être liées à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS ( voir rubrique 4.3). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | Ibuprofène | fréquence indéterminée | Œdème. |

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

### 4.9. Surdosage

Le surdosage en chlorhydrate de pseudoéphédrine peut entraîner : accès hypertensif, troubles du rythme, convulsions, délires, hallucinations, agitation, troubles du comportement, insomnie, mydriase, accident vasculaire cérébral.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

En cas d'intoxication grave, une acidose métabolique peut survenir.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du rhume ; décongestionnant nasal à usage systémique / pseudoéphédrine en association. Codes ATC : R05X, R01BA52.**

RHINADVIL RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE associe un AINS à une dose antalgique (l'ibuprofène) et un vasoconstricteur (le chlorhydrate de pseudoéphédrine).

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- propriété antalgique,
- propriété antipyrétique,
- propriété anti-inflammatoire,
- propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique qui, pris, par voie systémique, agit comme décongestionnant nasal.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène inhibe de façon compétitive l'effet des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Des études pharmacodynamiques montrent que, lorsque des doses uniques d'ibuprofène 400 mg ont été prises dans les 8 h qui précèdent ou dans les 30 min suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique se produit sur la formation du thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire. Bien qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne l'extrapolation de ces données aux situations cliniques, la possibilité qu'une utilisation d'ibuprofène régulière, à long terme, soit susceptible de réduire l'effet cardioprotecteur des faibles doses d'acide acétylsalicylique ne peut pas être exclue. Aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5).

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ibuprofène:

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

**Absorption**

La concentration sérique maximale est atteinte environ 90 minutes après administration par voie orale.

Après prise unique, les concentrations sériques maximales, chez l'adulte sain, sont proportionnelles à la dose ($C_{max}$ 17 ± 3,5 µg/ml pour une dose de 200 mg et 30,3 ± 4,7 µg/ml pour une dose de 400 mg). L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

**Distribution**

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %. Dans le liquide synovial, on le retrouve avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la $C_{max}$ synoviale étant environ égale au tiers de la $C_{max}$ plasmatique. Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

**Métabolisme**

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

**Excrétion**

L'élimination est essentiellement urinaire, elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuro-conjugués.

La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.

Les paramètres pharmacocinétiques sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine:

Après administration par voie orale, la pseudoéphédrine est excrétée essentiellement par voie rénale sous forme inchangée (70 à 90 %).

Sa demi-vie d'élimination est dépendante du pH urinaire.

L'alcalinisation des urines entraîne une augmentation accrue de la réabsorption tubulaire, avec pour conséquence un allongement de la demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Les DL50 de l'association ibuprofène / chlorhydrate de pseudoéphédrine, en administration orale, dans les études de toxicité aiguë sont respectivement de 2,40 g/kg chez la souris et de 1,45 g/kg chez le rat.

Aucune étude de toxicité après administration de doses répétées n'a été menée avec les principes actifs pris séparément ou avec l'association ibuprofène-chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Le test d'Ames réalisé avec l'ibuprofène ou l'association chlorhydrate de pseudoéphédrine/ ibuprofène n'a pas révélé de mutagénicité.

Les études de toxicité chronique ou sub-chronique de l'ibuprofène chez l'animal ont principalement montré des lésions et ulcérations du tractus digestif. Lors des études chez le rat ou la souris, il n'est apparu aucun effet cancérigène induit par l'ibuprofène.

Les études de reprotoxicité réalisées chez le rat ou la souris, avec chacun des principes actifs (100 mg/kg d'ibuprofène, ou 15 mg/kg de chlorhydrate de pseudoéphédrine), ou avec l'association, n'ont mis en évidence aucune toxicité maternelle, fœtale, ou tératogène.

A dose toxique pour la mère, le chlorhydrate de pseudoéphédrine induit une fœtotoxicité (diminution du poids fœtal, retard d'ossification) chez le rat. Aucune étude de fertilité péri-post natale n'a été menée avec le chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Des études récemment publiées de toxicité sur la reproduction, menées avec l'ibuprofène ont démontré une inhibition de l'ovulation chez le lapin et une altération de l'implantation dans différentes espèces (lapin, rat, souris). Des études récemment publiées, chez le rat et le lapin, ont démontré un passage de l'ibuprofène dans le placenta. A des doses toxiques chez la mère, il a été observé une augmentation des malformations (malformation du septum ventriculaire).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

*Noyau du comprimé :*

Amidon de maïs, acide stéarique, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, amidon de pomme de terre prégélatinisé.

*Enrobage:*

Saccharose, cellulose microcristalline, OPAGLOS GS-2-0310 (gomme laque, povidone K30), OPALUX AS-3739 (dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), saccharose, povidone K30, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216)), Encre noire OPACODE S-1-17823 (gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), N-butylalcool, eau purifiée, propylène glycol, alcool isopropylique, ammonium hydroxyde), cire de carnauba.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**HALEON FRANCE**
23, RUE FRANÇOIS JACOB
92500 RUEIL-MALMAISON

## 8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 334 084-8 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.