

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

ELTOR® 120
(chlorhydrate de pseudoéphédrine)
Norme-fabricant

Décongestionnant nasal, sympathomimétique et bronchodilatateur

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
7 février 2019

N° de contrôle de la présentation : 239637

Version s-a 5.0 datée du 7 février 2019

NOM DU MÉDICAMENT

ELTOR[®] 120

(chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée)

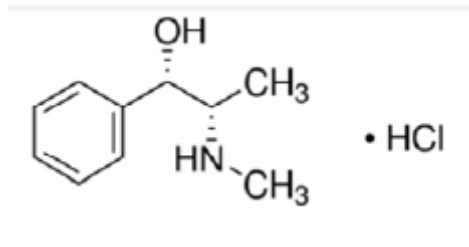
CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Décongestionnant nasal, sympathomimétique et bronchodilatateur

FORMULE DÉVELOPPÉE ET CHIMIE

(+)-chlorhydrate de pseudoéphédrine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₀H₁₅NO.HCl

Masse moléculaire : 201,69

Nom chimique : chlorhydrate de (1*S*,2*S*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol.

Description : Poudre fine ou cristalline de couleur blanche ou blanc cassé ayant une légère odeur caractéristique, soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme. Point de fusion se situant entre 181 °C et 186 °C.

ACTION

Il a été démontré que la pseudoéphédrine a un effet sur la muqueuse nasale humaine similaire à celui de l'éphédrine². C'est un décongestionnant nasal et un bronchodilatateur efficace. Le décongestionnement de la muqueuse nasale se produit par vasoconstriction, et le dégagement des voies respiratoires obstruées par une action directe sur le muscle lisse des bronches. L'effet vasomoteur de la pseudoéphédrine est moindre que celui de l'éphédrine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ELTOR® 120 est indiqué en présence de coryza aigu, de sinusite et de rhinite vasomotrice ou allergique, car la pseudoéphédrine soulage temporairement la congestion nasale et la congestion des sinus. Ce médicament peut également être utilisé en association avec des antibiotiques, des antihistaminiques, des analgésiques ou des antitussifs dans le traitement des affections mentionnées ci-dessus.

CONTRE-INDICATIONS

ELTOR 120 est contre-indiqué chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris au cours des 3 dernières semaines, et chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux amines pressives.

PRÉCAUTIONS

ELTOR 120 doit être administré avec prudence aux patients hypertendus ou diabétiques; aux patients souffrant de glaucome à angle aigu, soit latent, soit cliniquement déclaré; aux patients souffrant de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie de la prostate, d'hyperthyroïdie et de rétention urinaire.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'utilisation concomitante de la pseudoéphédrine et de bêtabloquants peut réduire l'effet antihypertenseur de bêtabloquants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont rares lors de l'emploi d'ELTOR 120 et sont principalement de nature subjective. On a observé les effets suivants : maux de tête, étourdissements, insomnie, tremblements, confusion, stimulation du SNC, faiblesse musculaire, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, miction difficile, rétention urinaire, palpitations, oppression de la poitrine, tachycardie, syncope et colite ischémique, pustulose exanthématique aiguë généralisée et symptômes maniaques (p. ex., insomnie, humeur exaltée ou irritable, estime de soi démesurée, activité accrue ou agitation, pensées qui défilent, débit verbal accéléré et distractivité).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes :

Pouls et respiration rapides, stimulation du SNC, désorientation, maux de tête, sécheresse de la bouche, nausées et vomissements.

Traitement :

Lavage d'estomac, à répéter au besoin. Acidifier l'urine et instituer un traitement d'appoint. Si l'excitation du SNC est importante, un barbiturique à action rapide peut être utilisé.

PHARMACOLOGIEChez l'animal :

Lors des premières études, des chercheurs², en observant l'action de la pseudoéphédrine sur la muqueuse nasale de l'être humain, ont vérifié les effets indésirables du médicament chez diverses espèces. La mydriase s'est révélée moins marquée lors de l'administration de pseudoéphédrine que d'I-éphédrine. Chez des chats démyélinisés et décérébrés, une dose de 2 mg d'éphédrine a élevé la tension carotidienne à 57 mm de Hg, tandis qu'une dose comparable de pseudoéphédrine a porté la tension carotidienne à une valeur maximale de 41 mm de Hg. Injectées par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés, des doses de pseudoéphédrine allant de 0,5 à 2 mg/kg ont augmenté la tension artérielle et diminué la contractilité cardiaque³. Les mêmes chercheurs ont constaté que la d-pseudoéphédrine, employée comme diurétique par voie orale chez le rat, était 50 % moins efficace que la d-éphédrine. La l-éphédrine n'a exercé aucune action diurétique.

Chez les chiens anesthésiés, Patil *et al*⁴ ont constaté que la pseudoéphédrine ne possédait que 20 % de l'activité pressive relative de l'éphédrine, même si la durée de l'élévation de la tension artérielle était environ 2 fois plus longue. Cette hausse de la tension artérielle s'est accompagnée d'un accroissement de la fréquence cardiaque. On a remarqué que la tachyphylaxie liée à l'effet pressif se manifestait plus rapidement dans le cas de la pseudoéphédrine que dans celui de l'éphédrine.

Aviado *et al*⁵ ont noté un effet bronchodilatateur local prononcé chez le chien lors de l'injection de 5 mg de pseudoéphédrine dans les artères bronchiques. Aucun changement de nature générale n'a été observé lors de l'injection de faibles doses. Administrée par voie intraveineuse, une dose de 0,5 à 1,0 mg/kg de pseudoéphédrine a provoqué de l'hypertension de même qu'une bradycardie mesurable et une augmentation du réflexe vagal. S'en est suivi une modification en 2 temps du débit sanguin : on a d'abord assisté à une élévation du débit coïncidant avec la hausse de la tension artérielle, puis à une baisse du débit dans la plupart des réseaux vasculaires. Toutefois, l'artère vertébrale a, de façon générale, subi une vasodilatation lors de l'utilisation de pseudoéphédrine. Précisons qu'en général, les effets indésirables de nature vasculaire étaient moins marqués lors de l'administration de pseudoéphédrine que d'éphédrine.

Clinique :

La pseudoéphédrine est un agent sympathomimétique qui possède des propriétés adrénergiques directes et indirectes. La substance est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal. Sa demi-vie plasmatique est raccourcie lorsque le pH urinaire diminue.

Lors d'une étude⁶ dans laquelle on a utilisé le débit inspiratoire nasal maximal en guise de critère d'évaluation de la décongestion des voies nasales, on a administré 60 mg de pseudoéphédrine par voie orale à 10 patients souffrant de rhinite vasomotrice. On a observé une augmentation statistiquement significative du débit aérien nasal; l'agent de comparaison était un placebo à base

de lactose pris par voie orale. L'amélioration objective associée à la pseudoéphédrine a été comparable à l'effet obtenu 10 minutes après l'instillation d'éphédrine à 1 % dans chaque narine. Six des dix patients ont dit ressentir une congestion nasale moindre après l'administration de pseudoéphédrine.

On a examiné l'action de la pseudoéphédrine sur la tension artérielle systolique⁷. En règle générale, l'élévation de la tension artérielle après l'administration de 150 mg de pseudoéphédrine par voie orale n'a pas atteint l'ampleur ni la durée observées lors de l'utilisation d'une dose comparable d'éphédrine. On n'a pas remarqué d'effets indésirables dans le cas de la pseudoéphédrine, mais des palpitations, des tremblements et des vomissements ont été constatés après l'utilisation d'éphédrine.

En comparant les concentrations sériques de pseudoéphédrine après l'administration d'une dose unique d'ELTOR 120 par voie orale (pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg) et les concentrations sériques associées à 2 doses de 60 mg de pseudoéphédrine par voie orale, administrées sous une forme à libération immédiate à 6 heures d'intervalle, on a remarqué qu'au bout de 1 heure, les concentrations sériques de pseudoéphédrine produites par les 2 préparations étaient semblables. Au bout de 6 heures, cependant, la concentration moyenne de pseudoéphédrine était plus faible dans le cas de la forme à libération immédiate (135 ng/mL) que dans celui de la forme à libération prolongée (240 ng/mL).

On a mesuré les concentrations sériques de pseudoéphédrine au cours d'une période de 6 jours durant laquelle on a administré ELTOR 120 (pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg) 2 fois par jour⁸. Une concentration stationnaire moyenne d'environ 380 ng/mL a été atteinte en 2 jours; cette concentration a oscillé entre une valeur minimale moyenne de 250 ng/mL et une valeur maximale moyenne de 500 ng/mL pendant les 4 jours restants. On a enregistré à 5 reprises des hausses sporadiques donnant lieu à des valeurs se situant entre 600 ng/mL et 672 ng/mL dans le groupe à l'étude.

On a mené 2 études à double insu avec placebo⁸ chez un total de 198 patients ayant un rhume afin de déterminer de façon objective l'efficacité de 2 doses de 60 mg de pseudoéphédrine, prises à 6 heures d'intervalle, et d'une dose unique d'ELTOR 120 (pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg) en mesurant la résistance aérienne nasale. Il est ressorti de l'analyse statistique des valeurs de résistance aérienne nasale recueillies pour chaque groupe traité qu'une dose unique d'ELTOR 120 et des doses répétées de 60 mg de pseudoéphédrine à libération immédiate avaient un effet décongestionnant extrêmement significatif au cours d'une période de 12 heures par rapport au placebo.

Des effets indésirables légers et prévisibles ont été signalés chez les 3 groupes considérés. On n'a toutefois fait état d'aucun effet ni d'aucune réaction indésirable grave, et l'on n'a noté aucune modification cliniquement significative de la tension artérielle et du pouls.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal :

La dose létale administrée par voie intraveineuse à des souris s'est établie à 88 ou 89 mg/kg environ⁴. Par voie intraveineuse, la dose létale minimale (DLM) de pseudoéphédrine chez les lapins est de 75 mg/kg, contre 60 mg/kg pour l'éphédrine². Par voie sous-cutanée, la DLM de pseudoéphédrine chez cette espèce est de 500 mg/kg¹.

Les caplets de pseudoéphédrine à libération immédiate ont été comparés à ELTOR 120 (pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg) chez le chien⁸. On a constaté que la DLM par voie orale de la forme à libération immédiate était d'environ 200 mg/kg, tandis que celle de la préparation à libération prolongée était de l'ordre de 510 mg/kg. Administrées à ces doses, les 2 formes du médicament ont causé une mydriase, des spasmes musculaires, de l'hyperactivité, des mouvements saccadés de la tête, la perte du réflexe de redressement et la mort.

L'autopsie a révélé, chez tous les chiens morts, la présence de lésions macroscopiques prenant la forme d'une congestion hépatique et rénale marquée ainsi que d'hémorragies du myocarde.

On a réalisé des études portant sur la toxicité orale subaiguë, d'une durée de 39 jours chez des beagles et de 30 jours chez des chiens bâtards. On a administré ELTOR 120 et de la pseudoéphédrine à libération immédiate à raison de 0, de 10, de 25 et de 50 mg/kg/jour, les animaux ayant reçu ELTOR 120 1 fois par jour et la pseudoéphédrine à libération immédiate 2 fois par jour. Au début, une dose de 100 mg/kg/jour a également été employée, mais un animal est mort dans chaque groupe traité au cours des 2 premiers jours d'administration de cette dose, si bien que l'on a cessé de l'administrer.

Les signes cliniques se ressemblaient chez tous les chiens, anxiété, mydriase, polypnée, hyperactivité, cyanose, convulsions et parésie des membres arrière survenant de manière proportionnelle à la dose administrée. La consommation de nourriture et le poids corporel ont diminué proportionnellement à la dose, les diminutions les plus marquées étant occasionnées par la forme à libération immédiate. Les taux d'hémoglobine et de globules concentrés ont baissé de façon légère à modérée pour tous les échelons posologiques, et ce, pour les 2 médicaments; par contre, le traitement n'a pas influencé les résultats des épreuves de chimie clinique et de l'analyse des urines.

En outre, des études sur la toxicité orale subaiguë⁸ (30 jours) d'ELTOR 120 ont été réalisées chez des lapins blancs néo-zélandais; ainsi, on a administré des doses moyennes orales quotidiennes de 0, de 40, de 100 ou de 160,5 mg/kg de la préparation de chlorhydrate de d-pseudoéphédrine à libération prolongée. L'emploi de la dose de 160,5 mg/kg/jour, mais non des doses de 40 ou de 100 mg/kg/jour d'ELTOR 120, a engendré une mydriase variable chez tous les lapins, de l'agitation chez certains lapins et une automutilation de la peau en raison d'une apparente hyperesthésie chez 1 lapin. Le traitement à l'aide de la dose élevée a aussi eu un léger effet néfaste sur le poids corporel.

On a noté une nécrose hépatique localisée chez 2 animaux recevant la dose élevée. Aucun animal n'est mort par suite de ces traitements. Les résultats montrent que les doses de 40 et de 100 mg/kg/jour d'ELTOR 120 administrées par voie orale sont sans effet chez le lapin.

Clinique :

On a mené, chez l'être humain, des études à double insu d'une durée de 10 jours afin de comparer la tolérabilité de doses répétées (2 f.p.j.) d'ELTOR 120 à celle de doses répétées (4 f.p.j.) d'une préparation de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération immédiate dosée à 60 mg et d'un placebo⁸. Les épreuves de laboratoire ont mis en lumière des valeurs anormales (AST [SGOT], ALT [SGPT] et taux sérique d'acide urique) chez tous les groupes, mais ces valeurs se sont révélées normales lors du suivi assuré après l'étude, 29 jours plus tard. Après avoir examiné les résultats des épreuves de laboratoire, les observations cliniques et les effets indésirables signalés, on a conclu que les patients toléraient et acceptaient aussi bien les 2 préparations de pseudoéphédrine.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 1 caplet par voie orale toutes les 12 heures, selon les instructions du médecin. Éviter l'administration pendant des périodes prolongées, sauf sur l'avis du médecin. Ne pas dépasser la dose recommandée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION

Chaque caplet blanc, gravé « ELTOR » sur une face, contient 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans des granules conçues pour assurer une libération continue de l'agent thérapeutique actif pendant 12 heures.

Ingrédients non médicinaux : hypromellose, dioxyde de silice, méthylcellulose, saccharose, stéarate de magnésium.

Offert en plaquettes alvéolées de 12 et de 24 caplets.

RÉFÉRENCES

1. The Merck Index, 8th Edition, Merck & Co., Rahway, New Jersey, 1968.
2. Chen, K.K., Wee, Chang-Keng and Henriksen, Erle, Relationship Between the Pharmacological Action and the Chemical Constitution and Configuration of the Optical Isomers of Ephedrine and Related Compounds, *J. Pharm. Exptl. Therap.* 36 :363-400,1929.
3. Light, A.E., Wnuck, A.L. and deBeer, E.J., Vascular and Renal Effects of d- and l-Ephedrine and d- and l-Pseudoephedrine, *Fed. Proc.* 18:915, 1959.
4. Patil, Popat N., Tye, A. and LaPidus, J.B., A Pharmacological Study of the Ephedrine Isomers, *J. Pharm. Exptl. Therap.* 148:158-168, 1965.
5. Aviado, D.M., Jr., and Wnuck, A.L. and deBeer, E.J., Cardiovascular Effects of Sympathomimetic Bronchodilators: Epinephrine, Ephedrine, Pseudoephedrine, Isoproterenol, Methoxyphenamine and Isoprophenamine, *J. Pharm. Exptl. Therap.* 122: 406-417, 1958.
6. Benson, M.K., Maximal Nasal Inspiration Flow Rate: Its Use in Assessing the Effect of Pseudoephedrine in Vasomotor Rhinitis, *Europ. J. Clin. Pharm.* 3:182-184, 1971.
7. Chen, x.K., A Comparative Study of Ephedrine, Pseudoephedrine and B-phenylethylamine, *Archiv. International Med.* 39:404-411, 1972.
8. Dossier de Merrell Dow Pharmaceuticals (Canada) Inc., Richmond Hill, Ontario, 1973.