



Santé Health  
Canada Canada

**TROISIÈME RAPPORT DU  
COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS  
SUR LES  
MÉDICAMENTS EN VENTE LIBRE  
CONTRE LA TOUX ET LE RHUME**

**PRÉSENTÉ À LA  
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA PROTECTION DE LA SANTÉ  
SANTÉ ET BIEN-ÊTRE SOCIAL CANADA**

**PHÉNYLPROPANOLAMINE, PASTILLES et ASSOCIATIONS**

**SEPTEMBRE 1989**

**PUBLICATION AUTORISÉE PAR LE  
MINISTRE DE LA SANTÉ NATIONALE ET DU BIEN-ÊTRE SOCIAL**

**Canada**

# RAPPORT DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR LES MÉDICAMENTS EN VENTRE LIBRE CONTRE LA TOUX ET LE RHUME

## TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
<b>INTRODUCTION</b>	6
<b>RECOMMANDATIONS</b>	6
<b>1. CHLORHYDRATE DE PHÉNYLPROPANOLAMINE, DÉCONGESTIONNANT NASAL ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE</b>	6
<b>2. PASTILLES</b>	9
<b>2.1 Introduction</b>	9
<b>2.2 Recommandations générales</b>	11
<b>2.3 Recommandations spécifiques</b>	11
2.3.1	<u>Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) comme décongestionnant nasal en pastilles</u>
2.3.2	<u>Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol), seule ou en association avec le menthol, comme antitussif en pastilles</u>
2.3.3	<u>Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) comme expectorant en pastilles</u>
2.3.4	<u>Menthol comme décongestionnant nasal en pastilles</u>
2.3.5	<u>Le menthol, seul ou en association avec l'essence d'eucalyptus, comme antitussif en pastilles</u>
<b>2.4 Associations en pastilles</b>	15
<b>3. ASSOCIATIONS</b>	15
<b>3.1 Introduction</b>	15
3.1.1	<u>Analgésiques</u>
3.1.2	<u>Bronchodilatateurs en association</u>
3.1.3	<u>Anticholinergiques en association</u>
3.1.4	<u>Antihistaminiques et expectorants en association</u>
<b>3.2 Critères d'admissibilité des produits en association en vente libre contre la toux et le rhume</b>	18
<b>3.3 Critères de non-admissibilité des produits en association en vente libre contre la toux et le rhume</b>	20
<b>3.4 Recommandations quant aux médicaments constitués de substances aromatiques en association administrés en application topique sur la peau ou en inhalation avec de la vapeur</b>	20
3.4.1	<u>Efficacité comme décongestionnants nasaux des liniments composés de substances aromatiques administrés par voie topique</u>
3.4.2	<u>Efficacité comme décongestionnants nasaux des associations de substances aromatiques administrées par inhalation avec de la vapeur</u>
3.4.3	<u>Efficacité comme antitussifs des liniments composés de substances aromatiques en association administrés par voie topique</u>
3.4.4	<u>Efficacité comme antitussifs des</u>

		<u>substances aromatiques en association administrées par inhalation avec de la valeur</u>	26
<b>3.5</b>	<b>Classification des produits en association contre la toux et le rhume selon les catégories pharmacologiques</b>		27
	3.5.1	<u>Associations admissibles</u>	28
	3.5.2	<u>Associations non admissibles</u>	29
	3.5.3	<u>Associations pour lesquelles aucune recommandation n'a été faite</u>	29
	3.5.4	<u>Associations pour lesquelles les données sont insuffisantes</u>	29
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>			32
<b>ANNEXE</b>	Noms et affiliations des membres du comité consultatif d'experts		40
<b>INTRODUCTION</b> .....			6
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....			6
<b>1.</b>	<b>CHLORHYDRATE DE PHÉNYLPROPANOLAMINE, DÉCONGESTIONNANT NASAL ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE</b> .....		6
<b>2.</b>	<b>PASTILLES</b> .....		9
	2.1	<b>Introduction</b> .....	9
	2.2	<b>Recommandations générales</b> .....	11
	2.3	<b>Recommandations spécifiques</b> .....	11
	2.3.1	<u>Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) comme décongestionnant nasal en pastilles</u> .....	11
	2.3.2	<u>Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol), seule ou en association avec le menthol, comme antitussif en pastilles</u> .....	12
	2.3.3	<u>Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) comme expectorant en pastilles</u> .....	13
	2.3.4	<u>Menthol comme décongestionnant nasal en pastilles</u> .....	13
	2.3.5	<u>Le menthol, seul ou en association avec l'essence d'eucalyptus, comme antitussif en pastilles</u> .....	14
	2.4	<b>Associations en pastilles</b> .....	15
<b>3.</b>	<b>ASSOCIATIONS</b> .....		15
	3.1	<b>Introduction</b> .....	15
	3.1.1	<u>Analgésiques</u> .....	16
	3.1.2	<u>Bronchodilatateurs en association</u> .....	17
	3.1.3	<u>Anticholinergiques en association</u> .....	17
	3.1.4	<u>Antihistaminiques et expectorants en association</u> .....	18
	3.2	<b>Critères d'admissibilité des produits en association en vente libre contre la toux et le rhume</b> .....	18
	3.3	<b>Critères de non-admissibilité des produits en association en vente libre contre la toux et le rhume</b> .....	20
	3.4	<b>Recommandations quant aux médicaments constitués de substances aromatiques en association administrés en application topique sur la peau ou en inhalation avec de la vapeur</b> .....	20
	3.4.1	<u>Efficacité comme décongestionnants nasaux des liniments de substances aromatiques administrés par voie topique</u> .....	21
	3.4.2	<u>Efficacité comme décongestionnants nasaux des associations de substances</u>	

	<u>aromatiques administrées en inhalation avec de la vapeur</u> . . . . .	23
	<u>3.4.3 Efficacité comme antitussifs des liniments de substances aromatiques en association administrés par voie topique</u> . . . . .	24
3.4.4	<u>Efficacité comme antitussifs des substances aromatiques en association administrées par inhalation avec de la valeur</u> . . . . .	26
<b>3.5</b>	<b>Classification des produits en association contre la toux et le rhume selon les catégories pharmacologiques</b> . . . . .	27
3.5.1	<u>Associations admissibles</u> . . . . .	28
3.5.2	<u>Associations non admissibles</u> . . . . .	29
3.5.3	<u>Associations pour lesquelles aucune recommandation n'a été faite</u> . . . . .	29
3.5.4	<u>Associations pour lesquelles les données sont insuffisantes</u> . . . . .	29
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> . . . . .		32
<b>ANNEXE</b> . . . . .		40

## **MEMBRES\***

D<sup>r</sup> J.H.V. Marchessault (Président)  
D<sup>r</sup> J. Boyd  
D<sup>r</sup> J. Crocker  
D<sup>r</sup> G.F. Hoffnagle  
D<sup>r</sup> R. Peterson  
D<sup>r</sup> J. Ruedy  
D<sup>r</sup> M.H. Schwartz  
D<sup>r</sup> L. Suveges

## **SECRETARIAT**

D<sup>r</sup> F.J. Rathbun (secrétaire administrative)

\* Consulter l'Annexe pour plus de renseignements

# INTRODUCTION

Ce rapport est le dernier des trois rapports du Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume. Il résume les recommandations que le Comité a présentées à la Direction générale de la protection de la santé au sujet de la phénylpropanolamine, des pastilles et des associations d'ingrédients dans les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume. Il a été question des ingrédients contre le rhume (antihistaminiques, décongestionnants nasaux et anticholinergiques) et des ingrédients contre la toux (antitussifs, expectorants et bronchodilatateurs) dans les premier et deuxième rapports du Comité, respectivement.

Le mandat du Comité a été publié dans la Lettre de renseignements No 658 datée du 29 février 1984, et a été repris dans l'introduction du premier rapport du Comité. De plus, les méthodes de travail du comité ont été décrites dans l'introduction du premier rapport; elles ne seront donc pas répétées ici.

Après avoir examiné de façon approfondie chaque médicament, le Comité a classé chacun d'eux dans l'une des trois catégories suivantes

Catégorie I	Produits généralement reconnus comme sûrs et efficaces
Catégorie II	Produits qui ne sont pas généralement reconnus comme sûrs ou efficaces
Catégorie III	Produits pour lesquels les données sont insuffisantes pour permettre leur classification dans l'une ou l'autre des catégories précédentes.

## RECOMMANDATIONS

### 1. **CHLORHYDRATE DE PHÉNYLPROPANOLAMINE, DÉCONGESTIONNANT NASAL ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE**

Même si la phénylpropanolamine (PPA) est un décongestionnant nasal administré par voie orale, elle n'a pas été incluse dans le rapport du Comité sur les antihistaminiques, les décongestionnants et les anticholinergiques car à ce moment, le Comité ne disposait pas encore des données additionnelles quant à l'innocuité du médicament pour le système cardiovasculaire. L'innocuité et l'efficacité de la PPA ont été établies à la suite d'un examen approfondi des publications, d'une revue des déclarations des réactions défavorables reçues par la Direction générale de la protection de la santé entre 1965 et 1986,<sup>1</sup> ainsi que de l'étude de trois manuels traitant de la PPA.<sup>2-4</sup> De plus, le Comité a

examiné trois thèses écrites par des chercheurs de l'industrie au sujet de la PPA; <sup>5-7</sup> l'une d'elles a également fait l'objet d'une présentation orale au Comité.<sup>7</sup>

L'innocuité de la PPA a été mise en question dans des rapports décrivant des effets vasopresseurs marqués chez l'homme par suite de l'utilisation d'un produit nommé Trimolets.<sup>8-13</sup> Ces déclarations provenaient d'Australie et ont provoqué une vague d'inquiétude dans les milieux scientifiques. Toutefois, il est apparu plus tard que le médicament contenu dans le produit Trimolets était soit de la d-pseudoéphédrine soit de la d-norpseudoéphédrine, et non de la phénylpropanolamine (qui est de la d,l-noréphédrine).<sup>2</sup> En plus, même si la publicité faisait mention d'une préparation retard, le produit Trimolets contenait en réalité 85 mg de d-PPA à délitement immédiat, soit environ 3,5 fois la dose habituelle de 25 mg de PPA.<sup>2</sup>

Le Comité a évalué les résultats de 20 essais cliniques<sup>14-33</sup> et d'une étude épidémiologique.<sup>34</sup> Les essais portaient sur environ 2 000 sujets, dont des personnes obèses, des personnes ayant une tension artérielle normale, des personnes souffrant d'hypertension artérielle, de même que des asthmatiques, des personnes atteintes d'hyperglycémie et des patients atteints d'une grave dystonie neurovégétative. Dans l'ensemble, ces études révèlent que la PPA utilisée dans les formulations canadiennes ne constitue pas un danger significatif pour la santé quant aux effets secondaires de nature cardiovasculaire. En tenant compte de l'activité pharmacologique de la PPA (sympathomimétique), on peut s'attendre à ce que les effets secondaires les plus graves que puissent ressentir les utilisateurs de ce médicament soient des réactions défavorables au niveau cardiovasculaire.

Les effets vasopresseurs de la PPA (dl-noréphédrine) ont été étudiés au cours d'un essai clinique d'une journée.<sup>15</sup> Cet essai multicentrique, randomisé et effectué à double insu auprès de 881 sujets comparait les préparations à délitement prolongé (75 mg), à délitement immédiat (25 mg tid) et un placebo. Des effets vasopresseurs statistiquement significatifs, mais sans importance clinique (2-2,5 mmHg) ont été observés. Dans cette étude, la réponse vasopressive à la PPA était inversement proportionnelle au degré d'obésité et était moindre chez les sujets dont la tension diastolique de base était plus élevée. Ainsi, les personnes qui pourraient présenter le risque le plus élevé (hypertension légère et obésité) bénéficieraient d'une marge de sécurité égale ou même supérieure aux personnes normales. Par contre, les sujets présentant l'affection rare qu'est la dystonie neurovégétative, qui se manifeste comme une hypotension orthostatique, présenteraient une réaction vasopressive exagérée à la PPA.<sup>30</sup>

Le Comité a également examiné trois études récentes<sup>31-33</sup> effectuées par Les produits d'automédication SmithKline et Les produits d'automédication CIBA, à la demande de la FDA dans le but de connaître les effets de la PPA au niveau cardiovasculaire. L'étude d'écart posologique menée en parallèle, avec placebo et effectuée à double insu auprès de 15 personnes en bonne santé a permis de déterminer les effets de doses orales uniques de PPA (50, 75, 150, 250 mg) au niveau cardiovasculaire.<sup>32</sup> Les pics moyens d'augmentation de la tension artérielle en décubitus dorsal pour la PPA en comparaison avec le placebo étaient de 17/7 mmHg à 50 mg, de 24/7 mmHg à 75 mg, de 42/12 mmHg à 150 mg, et de 78/32 mmHg à 250 mg; ces résultats suggèrent que les réponses vasopressives significatives sont associées à des doses uniques à délitement immédiat de 75 mg et plus, soit une dose correspondant au triple de la dose courante de 25 mg. La surveillance continue de Holter a permis d'observer qu'au cours de 24 heures consécutives, il n'y a eu ni changement significatif dans la fréquence cardiaque ni arythmie significative. La réponse vasopressive était, le cas échéant, passagère, ne durant que quelques minutes, tandis que les niveaux plasmatiques de PPA demeuraient pendant plus de quatre heures aux valeurs maximales ou à proximité.

Une étude de tachyphylaxie effectuée à double insu, en parallèle, avec placebo, a été menée auprès de 15 sujets pendant 17 jours : un placebo leur a été administré pendant les trois premiers jours afin d'éliminer ceux qui auraient pu manifester une réponse au placebo. Puis ils ont reçu soit 100 mg de PPA à délitement immédiat, pendant les jours 4 à 15, à raison de 50 mg bid avec une dose de provocation de 100 mg aux jours 4, 10 et 15; soit un placebo avec une dose de provocation de 100 mg aux jours 4, 10 et 15. Cette étude a permis d'établir que la tolérance acquise à la réponse vasopressive au PPA ne se développe qu'après de multiples doses : une propriété de la PPA considérée comme favorable.

Une étude récente effectuée à simple insu a permis d'évaluer la réponse de 12 sujets volontaires en bonne santé à des doses orales uniques croissantes de PPA (12,5, 25, 50, 75, 100, 125 et 150 mg).<sup>33</sup> La PPA a été administrée en doses croissantes jusqu'à ce que les sujets manifestent des signes de sevrage (TA Pression sanguine systolique  $\geq$  180 mmHg, TA diastolique  $\geq$  110 mmHg, fréquence cardiaque  $\geq$  150 bpm ou  $\geq$  45 bpm, ou augmentation  $\geq$  40 mmHg de la TA systolique ou  $\geq$  30 mmHg de la TA diastolique, ou des malaises significatifs au niveau sympathicomimétique, ou des modifications de l'EKG). Deux sujets ont rencontré

les critères des changements des signes vitaux à 100 mg, 5 à 125 mg, 3 à 150 mg; deux sujets ne les ont pas présentés à 150 mg. Cette étude a démontré clairement la présence d'une relation dose réponse entre la PPA et l'élévation de la TA, les effets hypertenseurs étant les plus marqués chez les sujets couchés sur le dos. La dose minimale de PPA qui a entraîné des augmentations de la TA potentiellement significatives au point de vue clinique était de 125 mg.

Le Comité disposait aussi d'une analyse détaillée de 333 réactions graves présumées défavorables associées à l'usage de la PPA; cette analyse provenait de publications et du FDA Spontaneous Reporting System.<sup>35</sup> Selon cette revue, les risques de décès ou de toute réaction défavorable grave associés à l'usage de la PPA seule semblent être infimes.

D'après la revue qu'il a faite des données décrites brièvement plus haut, le Comité conclut que la PPA, aux doses spécifiées plus bas, constitue un décongestionnant nasal administré par voie orale qui est à la fois sûr et efficace.

Recommandation :	Catégorie I, comme décongestionnant nasal administré par voie orale.
Vente G.P. :	Pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques (est vendu comme tel actuellement)
Posologie :	25 mg toutes les 4 heures, ou 37,5 mg toutes les 6 heures, maximum de 150 mg en 24 heures.
Recommandations sur l'étiquetage :	Comme pour les autres décongestionnants naseaux administrés par voie orale, consulter la section 2.6 du premier rapport du Comité.

## 2. PASTILLES

### 2.1 Introduction

Lorsque la revue des pastilles disponibles sur le marché a été entreprise, il était évident que cette classe de produits médicamenteux en vente libre contenait une grande variété d'ingrédients actifs appartenant à différents groupes pharmacologiques. Au moins 62 ingrédients actifs distincts ont été identifiés; la plupart d'entre eux n'avaient jamais été examinés par le Comité. Ces ingrédients présentaient divers effets

pharmacologiques, comme par exemple, un effet soit antiseptique, anesthésique local, contre l'irritation, analgésique, adoucissant, antihistaminique, décongestionnant nasal ou antitussif. Après avoir consulté la Direction générale de la protection de la santé, le Comité a décidé de concentrer ses efforts sur les ingrédients médicamenteux déjà examinés; en effet, l'examen complet de tous les ingrédients aurait par trop élargi le mandat du Comité et prolongé le processus d'examen. En conséquence, seul un examen partiel des ingrédients présents dans les pastilles a été effectué. Il a été recommandé qu'un Comité distinct soit constitué afin qu'il puisse examiner cette catégorie de produits, si tel était le désir de la Direction générale de la protection de la santé.

Les ingrédients présents dans les pastilles appartiennent à deux groupes fondamentaux : ceux qui ont une action générale (par exemple le dextrométhorphan) et ceux qui agissent localement (par exemple la glycérine). Les publications ne contenaient pratiquement pas d'information relative à la pharmacologie des ingrédients présents dans les pastilles en vente libre. Cependant, à la demande du Comité, l'industrie (par l'intermédiaire de l'Association canadienne des fabricants de médicaments non-ordonnés) a transmis un certain nombre d'études inédites que le Comité a examinées et qui ont servi à l'élaboration d'un certain nombre de recommandations.

Le Comité était conscient du fait que les recommandations posologiques qui avaient été faites concernant les pastilles n'étaient pas uniformes. Dans certains cas, les concentrations sont exprimées en pourcentage, et dans d'autres cas, elles sont exprimées en poids (mg/pastille). Ces irrégularités sont dues à la nature des données soumises pour examen au Comité. La suggestion qui a été faite au Comité était que les substances aromatiques présentes dans les pastilles sont des médicaments administrés par voie topique et que leur concentration devrait être exprimée en pourcentage (comme dans le cas des autres médicaments topiques) plutôt qu'en poids par pastille.<sup>36</sup>

Le Comité a admis que dans les conditions posologiques normalement recommandées, les pastilles pour la gorge sont censées libérer leurs ingrédients à action systématique par la voie gastrointestinale, après dissolution dans la salive. Les pastilles ne sont pas considérées comme des préparations orales ou sublinguales efficaces, puisque seule une faible proportion du médicament est destinée à être absorbée par la muqueuse buccale.<sup>37,38</sup>

## 2.2 Recommandations générales

Les recommandations générales suivantes s'appliquent aux ingrédients contenus dans les pastilles

### 2.2.1

La posologie (doses et intervalles) pour tout médicament à action générale sous forme de pastilles appartenant à la Catégorie I et ayant déjà été examiné par le Comité devrait être la même que celle qui a été approuvée pour les présentations orales classiques (par exemple, la diphenhydramine, la phénylpropanolamine, la phényléphrine, le dextrométhorphan et la guaifénésine).

### 2.2.2

Un médicament déjà examiné par le Comité et classé dans la Catégorie II ou III devrait demeurer dans la même catégorie, lorsqu'il est présent dans une pastille, à moins que des données admissibles ne permettent un changement de catégorie.

### 2.2.3

Lorsque les pastilles sont prises conformément aux indications, elles doivent fournir des doses adéquates d'ingrédients médicamenteux actifs, tant au niveau général qu'au niveau local.

## 2.3 Recommandations spécifiques

### 2.3.1 Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) comme décongestionnant nasal en pastilles

Il n'existait aucune étude, publiée ou non, au sujet de l'essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) en tant qu'ingrédient unique servant de décongestionnant nasal sous forme de pastilles. Une étude croisée inédite, randomisée, effectuée à l'insu par l'investigateur chez 8 patients souffrant de congestion nasale due à un rhume banal comparait les effets d'une pastille contenant de l'essence d'eucalyptus (4 mg) et du menthol (5 mg) avec ceux produits par un placebo.<sup>39</sup>

Des variations de l'écoulement de l'air dans le nez et des variations de la température à la surface du nez ont été mesurées pendant les 30 minutes suivant l'ingestion du médicament. La pastille médicamenteuse n'était

nettement supérieure (p 0,05) au placebo qu'à un seul point de mesure, selon la méthode de mesure la plus objective (écoulement de l'air dans le nez) : cette différence était d'ailleurs due en partie à une diminution de l'écoulement de l'air chez le groupe ayant reçu un placebo. Pour cette raison, il a été conclu que cette association d'ingrédients n'avait pas démontré d'action significative en tant que décongestionnant nasal.

Recommandation : En raison de l'insuffisance des preuves d'efficacité, l'essence d'eucalyptus ou eucalyptol, soit seule ou en association avec le menthol, a été classée dans la Catégorie III en tant que décongestionnant nasal sous forme de pastilles.

### 2.3.2 Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol), seule ou en association avec le menthol, comme antitussif en pastilles

Le Comité a examiné un certain nombre d'études inédites portant sur l'efficacité de l'essence d'eucalyptus 0,15% p/p, soit seule soit en association avec le menthol 0,25% p/p, sous forme de pastilles.<sup>40-45</sup> Ces études ont été menées à l'insu quant à l'investigateur seulement, puisqu'il était impossible de dissimuler aux sujets le goût unique et puissant des deux substances aromatiques.

Une étude de provocation à l'acide citrique en aérosol menée auprès de 36 sujets a prouvé l'efficacité marquée de l'essence d'eucalyptus (0,15%), du menthol (0,26%) et de leur association, comme antitussifs, par rapport à une pastille non médicamenteuse.<sup>40</sup> De plus, cette association d'ingrédients s'est révélée être d'une supériorité statistiquement significative par rapport à une pastille témoin non médicamenteuse, en ce qui concerne la réduction de la toux chez 48 patients souffrant de bronchite chronique.<sup>41</sup> Deux autres études menées auprès de 96 patients souffrant de bronchite chronique démontrent l'efficacité de l'essence d'eucalyptus comme antitussif : une étude a comparé l'association essence d'eucalyptus (0,15%)-menthol (0,26%) à une pastille témoin non médicamenteuse<sup>42</sup>; l'autre étude a comparé l'essence d'eucalyptus (0,15%) seule, avec une pastille témoin non médicamenteuse.<sup>43</sup> Deux autres études menées auprès de patients atteints de bronchite chronique n'ont pas réussi à démontrer

une supériorité statistiquement significative de l'essence d'eucalyptus seule<sup>44</sup> ou en association avec le menthol<sup>44-45</sup> sur une pastille témoin non médicamenteuse. Une de ces études était une étude pilote menée auprès de neuf sujets seulement.<sup>45</sup> Dans le cas de la seconde étude, la grande variabilité interindividuelle des participants, de même que la complexité d'une étude croisée comportant quatre traitements ont rendu impossible l'obtention de résultats statistiquement significatifs.<sup>44</sup>

Recommandation : Les renseignements donnés plus haut ont permis de conclure que l'essence d'eucalyptus (0,15% p/p) et l'association essence d'eucalyptus (0,15% p/p) -menthol (0,26%) constituent des antitussifs efficaces lorsqu'ils sont présentés sous forme de pastilles. Par conséquent, il a été recommandé que l'essence d'eucalyptus, seule ou en association avec le menthol, et aux concentrations spécifiées plus haut, soit classée dans la Catégorie I. De plus, ce produit pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques.

### 2.3.3 Essence d'eucalyptus (ou eucalyptol) comme expectorant en pastilles

Recommandation : Comme aucune étude, publiée ou inédite, n'est disponible au sujet de l'efficacité de l'essence d'eucalyptus ou de l'eucalyptol en pastilles, le Comité en a recommandé la classification dans la Catégorie III.

### 2.3.4 Menthol comme décongestionnant nasal en pastilles

Le Comité a examiné trois études inédites portant sur l'efficacité du menthol en tant que décongestionnant nasal, présenté seul<sup>46,47</sup> ou en association avec l'essence d'eucalyptus<sup>39</sup>. Aucune étude publiée n'était disponible pour examen.

Tel que décrit plus haut en 2.3.1, l'association menthol (5 mg)-essence d'eucalyptus (4 mg) en pastilles<sup>39</sup> n'a pas été estimée efficace comme décongestionnant nasal. Par

ailleurs, une étude randomisée, menée en parallèle et à double insu auprès de 30 sujets souffrant d'un rhume ou d'une rhinite allergique démontrait l'action décongestionnante nasale du menthol (20 mg) utilisé seul comme ingrédient actif.<sup>46</sup> Cette étude ne s'est toutefois pas révélée suffisamment convaincante pour que le menthol soit classé dans la Catégorie I. Une troisième étude à dose unique, randomisée, menée en parallèle et à double insu auprès de 40 patients souffrant de rhume révélait qu'une pastille médicamenteuse contenant du menthol (11 mg) était de beaucoup supérieure, à un niveau statistiquement significatif, à une pastille placebo pour assurer une diminution de la congestion nasale jusqu'à deux heures après une dose unique. Il semble que l'intervalle posologique approprié ne devrait pas dépasser deux heures. Cependant, il n'a pas été possible de spécifier un intervalle posologique avec certitude, compte tenu des données disponibles.

Recommandation : Le Comité a donc recommandé de classer le menthol dans la Catégorie I, comme décongestionnant nasal en pastilles, à la dose de 11 mg. Le menthol pourrait aussi faire partie des spécialités pharmaceutiques.

### 2.3.5 Le menthol, seul ou en association avec l'essence d'eucalyptus, comme antitussif en pastilles

Le Comité a examiné un certain nombre d'études inédites sur l'efficacité du menthol 0,26% p/p comme antitussif en pastilles, seul ou en association avec l'essence d'eucalyptus 0,15% p/p.<sup>40,42,44,45,48</sup> À l'exception de la référence 48, ces études ont été examinées plus haut en 2.3.2; elles confirment l'efficacité du menthol (0,26% p/p) comme décongestionnant nasal en pastilles.

Une étude croisée, randomisée et menée à simple insu auprès de 50 patients atteints de bronchite chronique a montré que le menthol (0,26%) apportait une diminution statistiquement significative du nombre de quintes de toux enregistrées, en comparaison avec une pastille placebo non médicamenteuse. Les deux pastilles réduisaient la toux d'une façon statistiquement significative, en comparaison avec la fréquence des quintes de toux avant le traitement.<sup>48</sup>

Recommandation : D'après les données disponibles, le Comité a conclu que le menthol (0,26% p/p) , seul ou en association avec l'essence d'eucalyptus (0,15% p/p), constitue un antitussif efficace en pastilles. Par conséquent, il a été recommandé que le menthol, seul ou en association avec l'essence d'eucalyptus, et aux concentrations spécifiées plus haut, soit classé dans la Catégorie I. De plus, ce produit pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques.

## 2.4 Associations en pastilles

Outre les recommandations spécifiques au menthol et à l'essence d'eucalyptus en association sous forme de pastilles antitussives (voir plus haut en 2.3.2 et 2.3.5), le Comité n'a fait aucune autre recommandation au sujet des associations d'ingrédients en pastilles. Comme il a été mentionné dans l'introduction de la section pastilles (en 2.1), un Comité distinct devrait être constitué pour examiner cette catégorie de produits et pour faire des recommandations au sujet de l'efficacité des ingrédients actifs, seuls et en association.

# 3. ASSOCIATIONS

## 3.1 Introduction

Après avoir examiné un par un les ingrédients actifs appartenant à six différentes catégories pharmacologiques, le Comité a évalué les associations d'ingrédients. A l'exception des associations de substances aromatiques, (c'est-à-dire le menthol, le camphre et l'essence d'eucalyptus), la méthode adoptée quant aux associations était une méthode \*générique\*, les recommandations ayant été limitées aux ingrédients en association selon leur catégorie pharmacologique (par exemple, un antihistaminique et un décongestionnant nasal). Le Comité a tenu compte des documents transmis par l'industrie,<sup>49-54</sup> de même que des données publiées par la FDA.<sup>55,56</sup> En outre, l'Association canadienne des fabricants de médicaments en vente libre et l'Association canadienne de l'industrie du médicament ont fait au Comité une présentation conjointe, sous formes orale et écrite.<sup>57</sup> Toute cette information a constitué la base de données à partir de laquelle le Comité a émis ses recommandations.

Le Comité était très conscient des avantages associés à l'usage de produits contenant plus d'un ingrédient médicamenteux. Il a toutefois recommandé que les produits à ingrédient unique continuent toujours d'être offerts au consommateur.

### 3.1.1 Analgésiques

Un Comité consultatif d'experts a été constitué dans le but d'étudier les analgésiques en vente libre et de faire des recommandations à leur sujet. Celles-ci ont été publiées dans la Lettre de renseignements N 565 datée du 10 octobre 1979. Des informations additionnelles transmises par des parties intéressées ont constitué les Lettres de renseignements N° 622 (5 mai 1982) et N° 659 (20 février 1984). Le Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume a rapidement passé en revue les recommandations citées plus haut au sujet des analgésiques et a accepté en termes généraux les listes d'analgésiques admissibles et non admissibles, de même que les recommandations portant sur les associations d'ingrédients analgésiques.

Certains facteurs sont en faveur de l'inclusion des analgésiques dans les préparations contre la toux et le rhume. L'achat de produits en association représente une dépense moindre que l'achat de plusieurs produits distincts; de plus, les consommateurs préfèrent de beaucoup les produits en association. Un certain nombre d'études et d'enquêtes épidémiologiques montrent que les préparations contenant plusieurs ingrédients, dont celles contenant des analgésiques, seraient très utiles dans les cas où plusieurs symptômes sont présents.<sup>57-62</sup>

Malgré ce qui précède, le Comité n'a pas donné son appui à l'inclusion des analgésiques dans les médicaments contre la toux et le rhume, surtout dans le cas des médicaments destinés aux enfants. Souvent, les consommateurs ne se doutent pas de la présence d'un analgésique dans un produit en association; ils peuvent alors prendre un autre analgésique, doublant ainsi la dose, ce qui est manifestement non souhaitable. L'association entre l'acide acétylsalicylique et le syndrome de Reye, de même que la possibilité de toxicité cumulative causée par l'usage continu d'acétaminophène constituaient aussi une source d'inquiétude à ce sujet. L'usage d'analgésiques peut masquer les symptômes d'un trouble sous-jacent grave, comme la méningite; c'est pourquoi de plus en plus, les pédiatres préconisent de ne pas administrer automatiquement des analgésiques/antipyrétiques pour traiter la fièvre.

Les associations à doses établies destinées aux enfants posent un problème particulièrement épineux. Les doses d'analgésiques ont été déterminées d'après les recommandations du Comité consultatif d'experts sur les analgésiques, et elles ont été publiées dans le Règlement sur les aliments et drogues<sup>63</sup>. Toutefois, les doses stipulées dans ces règlements conviennent à des groupes d'âge bien définis, alors que celles que le Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume a recommandées au sujet des autres ingrédients se trouvant dans les médicaments contre la toux et le rhume conviennent à de plus vastes groupes d'âge. L'uniformisation de ces recommandations concernant les doses apparaît évidemment très ardue et nécessiterait une étude plus approfondie.

Finalement, comme le Comité ne disposait pas de données prouvant l'efficacité des analgésiques dans le traitement des symptômes spécifiques associés au rhume banal, il n'a pas voulu en recommander l'inclusion dans les médicaments contre la toux et le rhume.

### 3.1.2 Bronchodilatateurs en association

Les bronchodilatateurs en tant que tels étaient considérés comme inappropriés lorsqu'ils étaient en association avec d'autres ingrédients dans les médicaments contre la toux et le rhume. Même s'ils peuvent convenir dans le cas d'un asthmatique souffrant d'un rhume, ils étaient considérés comme étant d'une valeur limitée pour les non-asthmatiques. De toute façon, ils ne devraient être utilisés que sous surveillance médicale. C'est pourquoi leur inclusion dans les médicaments en vente libre n'a pas été approuvée.

Le Comité a appuyé la décision de la Direction générale de la protection de la santé d'inscrire à l'Annexe F les méthylxanthines, à l'exception de la caféine et du pamabrom.

### 3.1.3 Anticholinergiques en association

Comme le Comité n'a examiné aucun médicament anticholinergique appartenant à la Catégorie I, il a également considéré comme non admissibles les associations contenant un anticholinergique. Même s'il existait un anticholinergique de Catégorie I, l'association d'un expectorant oral et d'un

anticholinergique oral serait discutable en raison des effets contraires que ces médicaments exercent sur les sécrétions bronchiques. De plus, l'association d'un anticholinergique oral et d'un décongestionnant nasal oral serait discutable en raison de la possibilité théorique d'effets additifs au niveau des systèmes cardiovasculaire et nerveux central.

#### 3.1.4 Antihistaminiques et expectorants en association

Comme beaucoup d'antihistaminiques ont une certaine activité anticholinergique, l'association antihistaminique/expectorant semblerait aller à l'encontre du but recherché. Cependant, un certain nombre d'auteurs n'ont pas rapporté d'assèchement cliniquement significatif causé par les antihistaminiques au niveau des sécrétions des voies respiratoires inférieures (voir la section 1.1.4 du premier rapport du Comité sur les antihistaminiques, les décongestionnants nasaux et les anticholinergiques). En conséquence, le Comité n'a pas soulevé d'objection à l'égard de l'association antihistaminique/expectorant.

### **3.2 Critères d'admissibilité des produits en association en vente libre contre la toux et le rhume**

Le Comité a recommandé l'application des critères suivants dans l'évaluation de l'admissibilité des ingrédients en association présents dans les produits contre la toux et le rhume

#### 3.2.1

Chaque ingrédient actif d'un produit doit contribuer à au moins un des effets allégués.

#### 3.2.2

Lorsque des ingrédients actifs sont en association, chacun d'eux ne doit pas diminuer l'innocuité ni l'efficacité de l'un quelconque des autres.

#### 3.2.3

Seuls les ingrédients (actifs et inactifs) qui ont une activité pharmacologique ou sont utilisés dans un but pharmaceutique démontrable ou reconnu devraient être inclus dans un produit d'association.

## 3.2.4

Un seul ingrédient médicinal par catégorie thérapeutique devrait être inclus dans un produit d'association, à moins que deux ingrédients d'une même classe thérapeutique ne possèdent des mécanismes d'action différents (par exemple, le menthol et le dextrométhorphan dans un antitussif), ou que leur association ne présente un avantage thérapeutique évident, déjà prouvé. Une augmentation de l'innocuité ou de l'efficacité constitue un avantage acceptable. La présence de plus de deux ingrédients actifs appartenant à la même classe thérapeutique est inadmissible (sauf dans le cas de certaines associations de substances aromatiques).

## 3.2.5

Chaque ingrédient actif doit être sûr et efficace (c'est-à-dire de Catégorie I) lorsqu'il est utilisé seul; dans le produit d'association, il doit également se situer à l'intérieur de l'écart de doses établi. Dans certains cas, il existe des données qui peuvent servir de preuves pour l'utilisation d'un ingrédient dans une association spécifique, mais pas en tant qu'ingrédient unique. Dans de tels cas, l'ingrédient fera partie de la Catégorie I pour usage restreint à l'association en question seulement.

## 3.2.6

L'association doit apporter un traitement simultané de nature rationnelle.

## 3.2.7

L'étiquette doit décrire le principal effet pharmacologique escompté ou l'amélioration symptomatique associée à l'usage prévu du produit pour chacun des ingrédients actifs, de façon que le consommateur comprenne bien l'usage du produit.

L'étiquette devrait recommander l'usage du produit pour les seuls cas où au moins un symptôme est présent pour chaque ingrédient médicinal. Les avertissements figurant sur l'étiquette devraient consister en un résumé succinct des avertissements énoncés pour chacun des ingrédients. Une déclaration (apparaissant de préférence immédiatement après la marque de commerce) devrait inclure chacun des

groupes pharmacologiques de base qui sont présents dans le produit, de même que les avantages symptomatiques allégués.

#### 3.2.8

Le mode d'emploi d'un produit en association ne devrait pas excéder les limites posologiques maximales établies pour chacun des ingrédients actifs.

### **3.3 Critères de non-admissibilité des produits en association en vente libre contre la toux et le rhume**

Le Comité a convenu des critères suivants pour rejeter un produit en association contre la toux et le rhume

#### 3.3.1

Contient un ingrédient \*actif\* que le Comité n'a pas examiné. La Direction générale de la protection de la santé doit examiner tout nouvel ingrédient, afin de l'accepter ou de le rejeter, à l'aide des mêmes critères que ceux élaborés par le Comité.

#### 3.3.2

Contient un ingrédient actif admissible à une dose moindre que la dose minimale efficace établie par le Comité, à moins qu'un avantage thérapeutique n'ait été démontré pour une telle dose.

#### 3.3.3

Contient un ingrédient actif jugé inadmissible par le Comité.

#### 3.3.4

La présence de plus de deux ingrédients actifs appartenant à la même catégorie pharmacologique est considérée comme inadmissible (sauf dans le cas de certaines associations de substances aromatiques).

### **3.4 Recommandations quant aux médicaments constitués de substances aromatiques en association administrés en application topique sur la peau ou en inhalation avec de la vapeur**

Dans ses premier et second rapports, le Comité a fait un certain nombre de recommandations au sujet des substances aromatiques individuelles (par exemple le menthol), en application topique ou en inhalation avec de la vapeur. Il a également examiné les données sur les substances aromatiques en association et a décidé de faire des recommandations spécifiques pour certaines associations, puisque dans certains cas, l'association pouvait être classée dans la Catégorie I, alors que les ingrédients individuels ne pouvaient l'être.

### 3.4.1 Efficacité comme décongestionnants nasaux des liniments de substances aromatiques administrés par voie topique

Quatre études<sup>64-67</sup> ont montré qu'un produit contenant les substances aromatiques suivantes en association : menthol 2,6% p/v, camphre 4,73% p/v, essence d'eucalyptus 1,2% p/v, essence de térébenthine 4,5% p/v, essence de feuilles de cèdre 0,4% p/v, thymol 0,07% p/v et essence de myristique 0,5% p/v, avait une activité de décongestionnant nasal d'une supériorité statistiquement significative à celle d'un témoin de gelée de pétrole. Deux de ces études ont également démontré la supériorité de l'association sur l'absence de traitement.<sup>66,67</sup> Dans ces études, l'effet durait jusqu'à huit heures; de plus, le soulagement ressenti par les sujets montrait une bonne corrélation avec les changements objectifs de la résistance des conduits nasaux.

Deux autres études n'ont pas réussi à démontrer de façon convaincante l'efficacité en tant que décongestionnants nasaux des ingrédients actifs suivants utilisés seuls : menthol (2,8% p/p)<sup>1</sup>, camphre (5,2% p/p)<sup>1</sup> ou essence d'eucalyptus (1,3% p/p)<sup>1</sup>. Par contre, ces études ont révélé que ces trois ingrédients sont actifs et qu'ils contribuent à l'effet global du produit en association.<sup>68,69</sup> Quant aux quatre autres substances aromatiques, il n'y a aucune preuve de leur activité comme décongestionnants nasaux.

Recommandation :

Par conséquent, le Comité a recommandé de classer dans la Catégorie I les produits en

<sup>1</sup> Dans le cas du menthol, du camphre et de l'essence d'eucalyptus, les concentrations 2,8% p/p, 5,2% p/p et 1,3% p/p équivalent à 2,6% p/v, 4,73% p/v et 1,2% p/v, respectivement.

association comprenant le menthol (2,6% p/v), le camphre (4,73% p/v) et l'essence d'eucalyptus (1,2% p/v), sous forme de liniment administré par voie topique et utilisé pour le soulagement de la congestion nasale associée au rhume banal. En outre, ces trois ingrédients, aux concentrations données, devraient être identifiés comme les ingrédients actifs sur l'étiquette. Leur efficacité en tant que décongestionnants nasaux comme ingrédient unique n'a pas encore été établie (voir la section 2.5 du premier rapport du Comité).

- Vente G.P. : Pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques (est présentement vendu).
- Posologie :
- Enfants de 2 à moins de 12 ans et adultes : appliquer une couche épaisse sur la gorge, la poitrine et le dos en frictionnant. La surface d'application peut être recouverte d'un linge chaud et sec, si désiré. Toutefois, le linge ne doit pas être serré sur la gorge et la poitrine, de façon que les vapeurs puissent atteindre le nez et la bouche. L'application peut être répétée jusqu'à trois fois par jour, ou selon les directives d'un médecin.
  - Enfants de moins de deux ans : consulter un médecin.
- Recommandations sur l'étiquetage :
- Identification, indications thérapeutiques et mises en garde - comme pour les autres décongestionnants nasaux; voir les sections 2.6.2 et 2.6.3, premier rapport du Comité. Mise en garde : Pour usage externe seulement. Ne pas administrer par la bouche; ne pas appliquer sur les muqueuses nasales (voir section 1.6.3.5 du second rapport du Comité).

### 3.4.2 Efficacité comme décongestionnants nasaux des associations de substances aromatiques administrées en inhalation avec de la vapeur

Deux études<sup>70,71</sup> ont démontré qu'en tant que décongestionnant nasal, le produit administré en inhalation avec de la vapeur produite par un vaporisateur à vapeur chaude et comprenant les substances aromatiques suivantes en association : menthol 3,65% p/v, camphre 7,0% p/v, thymol 0,12% p/v, essence de térébenthine 6,26% p/v, essence de myristique 0,92% p/v, essence d'eucalyptus 1,7% p/v, essence de feuilles de cèdre 0,6% p/v et teinture de benjoin 5,0% p/v, était d'une supériorité statistiquement significative par rapport à un témoin de vapeur seulement. L'effet durait jusqu'à huit heures<sup>71</sup> et les impressions subjectives correspondaient bien aux mesures effectuées.<sup>70</sup>

Dans une étude portant sur l'efficacité des ingrédients actifs simples comme décongestionnants nasaux, le menthol (0,05%)<sup>2</sup>, le camphre (0,1%)<sup>2</sup> et l'essence d'eucalyptus (0,025%)<sup>2</sup>, ont été comparés dans chaque cas à la vapeur seule.<sup>72</sup> Cette étude n'a pas été jugée suffisante pour permettre la classification des ingrédients individuels dans la Catégorie I (section 2.5 du premier rapport du Comité); elle a toutefois permis de déterminer que le menthol, le camphre et l'essence d'eucalyptus devraient être considérés comme les ingrédients actifs dans un produit en association. Le Comité n'a trouvé aucune étude portant sur l'effet des cinq autres ingrédients comme décongestionnants nasaux; il ne leur reconnaît pas non plus une telle activité.

Recommandations :

Le Comité a recommandé de classer dans la Catégorie I l'association de menthol (0,05%)<sup>2</sup>, de camphre (0,1%)<sup>2</sup> et d'essence d'eucalyptus (0,025%)<sup>2</sup> destinée à être inhalée avec de la vapeur au moyen d'un vaporisateur à vapeur chaude, pour le soulagement de la congestion nasale associée au rhume banal. L'efficacité de ces trois ingrédients en tant que décongestionnants nasaux actifs uniques est à établir (section 2.5 du premier rapport du Comité).

---

2 Les concentrations figurant entre parenthèses représentent les concentrations après dispersion des ingrédients dans la vapeur d'eau.

- Vente G.P. : Pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques (est présentement en vente au Canada).
- Posologie :
- Enfants de 2 à moins de 12 ans et adultes : ajouter 15 mL de solution par litre d'eau, directement à l'eau présente dans le vaporisateur à vapeur chaude. Inhaler les vapeurs médicamenteuses. Peut être répété jusqu'à trois fois par jour, ou selon l'avis d'un médecin.
  - Enfants de moins de deux ans : consulter un médecin.

Recommandations sur l'étiquetage : Identification et indications thérapeutiques -comme pour les autres décongestionnants nasaux, voir les sections 2.6.2 et 2.6.3 du premier rapport du Comité. Mise en garde : Pour usage externe seulement. Ne pas administrer par la bouche; ne pas appliquer sur les muqueuses nasales (voir section 1.6.3.5 du second rapport du Comité).

### 3.4.3 Efficacité comme antitussifs des liniments de substances aromatiques en association administrés par voie topique

Cinq essais cliniques inédits<sup>73-77</sup> ont révélé qu'une formule contenant les ingrédients aromatiques suivants menthol 2,6% p/v, camphre 4,73% p/v, essence d'eucalyptus 1,2% p/v, essence de térébenthine 4,5% p/v, essence de feuilles de cèdre 0,4% p/v, thymol 0,07% p/v et essence de myristique 0,5% p/v présentait une supériorité statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) par rapport à un témoin de gelée de pétrole. Deux de ces études ont été menées auprès de patients souffrant de bronchite chronique;<sup>73,77</sup> les trois autres portaient sur des patients souffrant de toux provoquée par un aérosol contenant de l'acide citrique.<sup>74-76</sup>

Le Comité avait déjà passé en revue des études sur l'efficacité comme antitussifs de chacune des substances aromatiques composant les préparations topiques de liniments : il avait classé le camphre et le menthol dans

la Catégorie I, tandis qu'il avait classé l'essence d'eucalyptus/eucalyptol dans la Catégorie III (consulter les sections 1.3.1, 1.3.6 et 1.5.6 du second rapport du Comité).

Deux sous-associations d'ingrédients ont été étudiées à l'aide de la méthode de l'acide citrique en aérosol.<sup>74</sup> La première était constituée de menthol, de camphre et d'essence de térébenthine; la deuxième était composée d'essence de térébenthine, de thymol, d'essence de feuilles de cèdre et d'essence de myristique. Dans les deux cas, les concentrations d'ingrédients étaient identiques à celles présentes dans le produit entier dont il a été question plus haut. Les deux associations ont apporté une réduction statistiquement significative de la toux par rapport à un placebo; le menthol, le camphre et l'essence d'eucalyptus étaient plus actifs que la seconde association. Cependant, la contribution individuelle de l'essence de térébenthine, du thymol, de l'essence de feuilles de cèdre et de l'essence de myristique n'a pas été démontrée; une étude a révélé que ces substances exerçaient un effet lorsqu'elles étaient en association.

En se basant sur les renseignements donnés plus haut, le Comité a conclu que les liniments topiques de substances aromatiques, aux concentrations décrites, sont des antitussifs sûrs et efficaces. Le Comité a recommandé d'identifier le menthol, le camphre et l'essence d'eucalyptus comme ingrédients actifs sur l'étiquette du produit. Les autres ingrédients exigent des études plus approfondies, peut-être en tant qu'association, pour qu'ils soient reconnus comme contribuant à l'effet antitussif.

Recommandation :

Le Comité a recommandé de classer dans la Catégorie I l'association de menthol 2,6% p/v, de camphre 4,73% p/v, et d'essence d'eucalyptus 1,2% p/v, lorsque ces ingrédients se présentent sous forme de liniment topique utilisé comme antitussif.

Vente G. P. :

Pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques (est vendu comme tel actuellement).

Posologie : - Comme dans le cas des liniments topiques de substances aromatiques en association utilisés comme décongestionnants nasaux, voir plus haut en 3.4.1.

Recommandations sur l'étiquetage : Identification, indications thérapeutiques et mises en garde - comme pour les autres antitussifs, voir la section 1.6 du second rapport du Comité.

#### 3.4.4 Efficacité comme antitussifs des substances aromatiques en association administrées par inhalation avec de la vapeur

Trois études cliniques<sup>78-80</sup> ont démontré qu'un produit en association contenant les substances aromatiques suivantes : menthol 3,65% p/v, camphre 7,0% p/v, thymol 0,12% p/v, essence de térébenthine 6,26% p/v, essence de myristique 0,9% p/v, essence d'eucalyptus 1,7% p/v, essence de feuilles de cèdre 0,6% p/v et teinture de benjoin 5,0% p/v inhalé avec de la vapeur présentait plus d'effets antitussifs statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ ) qu'un témoin de vapeur d'eau pure. Deux de ces études<sup>78,79</sup> portaient sur des sujets dont la toux avait été provoquée par de l'acide citrique en aérosol; la troisième a été menée sur des patients souffrant d'infections aiguës des voies respiratoires supérieures.<sup>80</sup> Une quatrième étude, effectuée au moyen de la méthode de l'acide citrique en aérosol, n'a pas réussi à démontrer des réductions significatives de la toux, sans doute parce que la pièce fermée utilisée pour cette étude avait été humidifiée avec de la vapeur avant que les substances aromatiques ne soient ajoutées et que les sujets n'y soient entrés.<sup>81</sup> Le taux élevé d'humidité a semblé empêcher la manifestation de tout autre effet statistiquement significatif dû à la vapeur, seule ou additionnée de substances aromatiques.

D'après les données que le Comité avait préalablement examinées, il a classé le camphre et le menthol dans la Catégorie I en tant qu'ingrédients uniques à action antitussive; il a toutefois classé l'essence d'eucalyptus/eucalyptol dans la Catégorie III (consulter le second rapport du Comité, aux sections 1.3.1, 1.3.6 et 1.5.6, respectivement).

D'après les renseignements recueillis, le Comité a conclu qu'un produit contenant des substances aromatiques en association dans les concentrations décrites plus haut constituait un antitussif sûr et efficace en inhalation avec de la vapeur. Les données appuient la conclusion que le menthol et le camphre représentent les principaux ingrédients antitussifs. Les autres ingrédients doivent être étudiés davantage avant d'être considérés comme contribuant à l'effet antitussif.

Recommandation :	Le Comité a recommandé de classer dans la Catégorie I l'association de menthol (0,05%), de camphre (0,1%) <sup>3</sup> administrée comme antitussif par inhalation avec de la vapeur, après l'addition du médicament à un vaporisateur à vapeur chaude.
Vente G.P. :	Pourrait faire partie des spécialités pharmaceutiques (est actuellement disponible au Canada).
Posologie :	- comme dans le cas des substances aromatiques en association administrées par inhalation avec de la vapeur à titre de décongestionnant nasal, voir plus haut en 3.4.2.
Recommandations sur l'étiquetage :	Identification, indications thérapeutiques et mises en garde - comme pour les autres antitussifs, voir la section 1.6 du second rapport du Comité.

### **3.5 Classification des produits en association contre la toux et le rhume selon les catégories pharmacologiques**

Le Comité a fait les recommandations suivantes au sujet des associations de produits appartenant à différentes catégories pharmacologiques :

---

3 Les concentrations apparaissant entre parenthèses représentent les concentrations d'ingrédients après dispersion dans de la vapeur d'eau.

### 3.5.1 Associations admissibles

- antihistaminique oral et antitussif oral, à condition que l'antitussif ne soit pas également un antihistaminique et vice-versa, et que sur l'étiquette paraisse une mise en garde à l'effet que le produit peut causer une somnolence prononcée.
- antihistaminique oral et décongestionnant nasal administré par voie orale.
- antihistaminique oral, antitussif oral et décongestionnant nasal administré par voie orale.
- antitussif oral et expectorant oral.
- antitussif oral et décongestionnant nasal administré par voie orale.
- antitussif oral, décongestionnant nasal administré par voie orale et expectorant oral.
- expectorant oral et décongestionnant nasal administré par voie orale.
- antihistaminique oral et expectorant oral.
- menthol (0,05%)<sup>4</sup>, camphre (0,1%)<sup>4</sup>, essence d'eucalyptus (0,025%)<sup>4</sup>, comme décongestionnant nasal, dans un excipient convenable pour l'inhalation avec de la vapeur.
- menthol (2,6%), camphre (4,73%), essence d'eucalyptus (1,2%), comme décongestionnant nasal, dans un excipient d'onguent convenable pour l'application topique.
- menthol (0,05%)<sup>4</sup>, camphre (0,1%)<sup>4</sup>, comme antitussif, dans un excipient convenable pour l'inhalation avec de la vapeur.
- menthol (2,6%), camphre (4,73%), essence d'eucalyptus (1,2%), comme antitussif, dans un excipient d'onguent convenable pour application topique.

- menthol (0,26%) et essence d'eucalyptus (0,15%) comme antitussif topique en pastille.

### 3.5.2 Associations non admissibles

- toute association d'ingrédients dont l'un est un bronchodilatateur.
- toute association d'ingrédients, dont l'un est un anticholinergique (note - ceci ne comprend pas les antihistaminiques, dont certains possèdent des propriétés anticholinergiques).
- les associations contenant des ingrédients de la Catégorie I appartenant à des groupes pharmacologiques différents, si n'importe lequel de ces ingrédients y est présent à des doses inférieures à la dose minimale efficace.
- les associations contenant un agent correcteur (un ingrédient actif destiné spécifiquement à neutraliser un effet défavorable causé par les autres ingrédients présents dans le produit).
- les associations contenant de la caféine comme stimulant en soi.
- la phénylpropanolamine plus l'éphédrine plus la caféine.
- la caféine plus l'éphédrine ou la pseudoéphédrine ou la PPA.

### 3.5.3 Associations pour lesquelles aucune recommandation n'a été faite

- les associations contenant des analgésiques.
- les associations sous forme de pastilles, sauf celles dont il a été question plus haut.

### 3.5.4 Associations pour lesquelles les données sont insuffisantes

- un antitussif oral (si l'antitussif est aussi un antihistaminique de la Catégorie I, comme la diphenhydramine) et un antihistaminique oral. Il en résulterait alors la présence de deux antihistaminiques dans le même produit, ce qui devrait alors démontrer un avantage thérapeutique.

- un antihistaminique oral (si l'antihistaminique est aussi un antitussif de la Catégorie I, comme la diphénhydramine) et un antitussif oral. Il en résulterait alors la présence de deux antitussifs dans le même produit, ce qui devrait alors démontrer un avantage thérapeutique.
- un antihistaminique oral, un décongestionnant nasal administré par voie orale, un antitussif oral et un expectorant oral. Pour cette association d'ingrédients, il faudrait démontrer l'existence d'une population cible.
- toute autre association constituée d'au moins quatre ingrédients appartenant à des groupes pharmacologiques différents, sauf dans le cas des associations jugées admissibles. Il faudrait démontrer l'existence d'une population cible pour chacune de ces associations. (Le Comité a relevé l'existence de populations cibles significatives pour les associations suivantes contenant quatre ingrédients : antitussif, analgésique, expectorant et décongestionnant nasal; antitussif, analgésique, antihistaminique et décongestionnant nasal. Ces associations n'ont toutefois pas été retenues parce qu'elles contenaient un analgésique et que l'usage d'analgésique en soi dans le cas des rhumes n'a pas fait l'objet d'examen de la part du Comité.)
- deux produits appartenant à différents groupes pharmacologiques peuvent convenir s'ils servent à traiter les mêmes symptômes sans nuire à l'innocuité du produit.
- les associations contenant deux ingrédients de la Catégorie I appartenant au même groupe pharmacologique peuvent être admissibles pour le traitement des mêmes symptômes si les ingrédients ont des mécanismes d'action différents, ou si le produit démontre un avantage thérapeutique.
- les associations contenant deux ingrédients de la Catégorie I appartenant au même groupe pharmacologique, dont au moins un ingrédient est présent à une dose inférieure à la dose minimale efficace, peuvent être admissibles si le produit démontre un avantage thérapeutique.

- les associations d'herbes aromatiques, qu'il s'agisse d'ingrédients actifs ou non, et de médicaments de la Catégorie I examinés par le Comité. De telles associations doivent se révéler sûres et efficaces compte tenu des effets allégués; elles doivent aussi respecter les exigences relatives aux associations admissibles; elles doivent enfin répondre aux normes d'admission en matière d'efficacité et de pureté.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Programme de déclaration des effets nocifs des médicaments de la Direction générale de la protection de la santé. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
2. Morgan, J. P., Kagan, D.V. and Brody, J.S. (ed.). 1985. Phenylpropanolamine, risks, benefits and controversies. Clinical Pharmacology and Therapeutics Series, Volume 5. New York: Praeger Publishers.
3. Morgan, J.P. 1986. Phenylpropanolamine, a critical analysis of reported adverse reactions and overdose. Fort Lee, New Jersey: Jack K. Burgess, Inc.
4. Lasagna, L. 1988. Phenylpropanolamine-a review. New York: John Wiley & Sons.
5. Beecham Canada Inc. June 1, 1987. Substantiation data on the efficacy of phenylpropanolamine. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
6. Ciba-Geigy Canada Ltd. March 22, 1988. Phenylpropanolamine - cardiovascular effects. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
7. Association canadienne des fabricants de médicaments nonordonnés and The Proprietary Association of Canada, Nov. 10, 1988. Joint statement on the safety of phenylpropanolamine (PPA) as an ingredient in over-the-counter (OTC) medication. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
8. Frewin, D. B. et al. 1978. Hypertension after ingestion of Trimolets. *Med J Aust.* 2: 497-498.
9. Horowitz, J. D. et al. 1979. Hypertension and postural hypotension induced by phenylpropanolamine (Trimolets). *Med J Aust.* 1: 175-176.
10. King, J. 1979. Hypertension and cerebral hemorrhage after Trimolets ingestion. *Med J Aust.* 2: 258.
11. Lee, K.Y. et al. 1979. Severe hypertension after ingestion of an appetite suppressant (phenylpropanolamine) with indomethacin. *Lancet.* 1: 1110-1111.
12. Horowitz, J. D. et al. 1980. Hypertensive response induced by phenylpropanolamine in anorectic and decongestant preparations. *Lancet.* 1: 60-61.

13. McEwen, J. 1983. Phenylpropanolamine-associated hypertension after the use of "over-the-counter" appetite suppressant products. *Med J Aust.* 2: 71-73.
14. Weintraub, M. et al. 1986. Phenylpropanolamine OROS (Acutrim<sup>></sup> vs. placebo in combination with caloric restriction and physician-managed behaviour modification. *Clin Pharmacol Ther.* 39: 501-509.
15. Blackburn, G. L. et al. August 25-28, 1988. Determinants of the pressor effect of phenylpropanolamine in healthy subjects. First European Conference on Obesity, Stockholm, Sweden, June 5-6 1988; and North American Association for the Study of Obesity, Banff, Alberta. Rapport à paraître.
16. Pugliese, P. T. Sept. 9, 1976. Sine-Aid II: human safety study. Draft of unpublished data. FDA Docket No. 76N-0052. *Fed Reg.* 41:38401.
17. Renvall, U. and Lindqvist, N. 1979. A double-blind clinical study with Monhydrin tablets in patients with non-allergic chronic rhinitis. *J Int Med.* 7: 235-239.
18. Noble, R. 1988. A controlled clinical trial with the cardiovascular and psychological effects of phenylpropanolamine and caffeine. *Drug Intell Clin Pharm.* 22: 296-298.
19. Liebson, I. et al. 1987. Phenylpropanolamine: effects on subjective and cardiovascular variables at recommended over-the-counter dose levels. *J Clin Pharmacol.* 27: 685-693.
20. Mitchell, C. A. 1968. Possible cardiovascular effects of phenylpropanolamine and belladonna alkaloids. *Curr Ther Res.* 10: 47-53.
21. Goodman, R. P. et al. 1986. The effect of phenylpropanolamine on ambulatory blood pressure. *Clin Pharm Ther.* 40: 144-147.
22. Lake C. R. et al. 1988. The effects of phenylpropanolamine on human sympathetic nervous system function. *Neuro Psych Pharmacol.* 1: 163-168.
23. Saltzman, M. B. et al. 1983. Comparison of effects of two dosage regimens of phenylpropanolamine on blood pressure and plasma levels in normal subjects under steady-state conditions. *Drug Intell Clin Pharm.* 17: 746-750.

24. Silverman, H. I. et al. 1980. Lack of side effects from orally administered phenylpropanolamine and phenylpropanolamine with caffeine: a controlled three-phase study. *Curr Ther Res.* 28: 185-194.
25. Unger, D. L. et al. 1967. Effects of an antiasthmatic compound on blood pressure of hypertensive asthmatic patients. *Ann Allergy.* 25: 260-261.
26. Bradley, M. H. and Raines, J. August 25-28, 1988. Single-blind pilot study of the safety and efficacy of phenylpropanolamine HCl in obese patients with controlled hypertensive disease. Rapport tiré des dossiers de Thompson Medical Co. Présenté au 5th Annual Meeting of the North American Association for the Study of Obesity, Banff, Alberta.
27. Bradley, M. H. and Raines, J. August 25-28, 1988. The effects of phenylpropanolamine in obese hypertensive patients. Rapport tiré des dossiers de Thompson Medical Co. Présenté au 5th Annual Meeting of the North American Association for the Study of Obesity, Banff, Alberta.
28. Omori, D. M. et al. 1988. Does phenylpropanolamine affect blood pressure in mildly hypertensive patients? Présenté au Meeting of the Society of General Internal Medicine: American College of Physicians, Washington, D. C.
29. Krosnick, A. et al. 1982. Negative results with phenylpropanolamine in hyperglycemic patients. Présenté au Third Annual Regional Meeting of the Philadelphia, Delaware and New Jersey Chapters of the Society of Neuroscience, Philadelphia, PA.
30. Biaggioni, I. et al. 1987. The potent pressor effects of phenylpropanolamine in patients with autonomic impairment. *JAMA.* 258: 236-239.
31. SmithKline Consumer Products. 1988. Cardiovascular safety of oral multiple doses of phenylpropanolamine. Rapport détaillé inédit des Produits d'automédication SmithKline, tiré des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
32. Ryan, J. et al. Cardiovascular effects of phenylpropanolamine (PPA). *Clin Pharm Ther.* 41: 179, 1987 et rapport détaillé inédit des Produits d'automédication SmithKline, 1988, tiré des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.

33. Schuman, P.R. et al. Phenylpropanolamine HCl (PPA) and blood pressure (BP). *Clin Pharm Ther.* 43: 163, 1988 et rapport détaillé inédit des Produits d'automédication CIBA, 1988, tiré des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
34. Aselton, P. and Jick, H. 1985. Phenylpropanolamine exposure and subsequent hospitalisation. *JAMA.* 253: 977.
35. Garvey, T. 1988. Analysis of serious adverse reactions associated with phenylpropanolamine. Travail inédit effectué pour les Produits d'automédication CIBA.
36. Communication personnelle (lettre) de M.E. Highfield, Procter & Gamble Inc. Lettre datée du 4 août 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
37. Association canadienne des fabricants de médicaments nonordonnés. Lettre du 15 mars 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
38. Sterling Drug Ltd. Lettre du 12 avril 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
39. Gilman, R.M. and Connell, J.T. 1985. A clinical study to evaluate the nasal decongestant activity of a menthol/eucalyptus tablet using posterior nasal rhinometry and facial thermography. Research Report No. 932-0863, Project No. 706-0871. Données inédites présentées le 27 juillet 1987 par Parke-Davis Canada Inc. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
40. Packman, E.W. 1976. Victors cough drops. CRD Numéro 76-49R. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
41. Finkel, S. and Zuckerman, S. 1978. Vicks medicated cough drops. CRD Numéro 78-19. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., le 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
42. Dennis, S.R.K., Bass, P. and doPico, G. 1975. Victors<sup>R</sup> squares, menthol-eucalyptus cough drops. CRD Numéro 75-50. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., le 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.

43. Finkel, S. and Zuckerman, S. 1977. Victors. CRD Numéro 77-59. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., le 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
44. Dennis, S. R.K., Bass, P. and doPico, G. 1975. Victors<sup>R</sup> squares, menthol-eucalyptus cough drops. CRD Numéro 75-26. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., le 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
45. Dennis, S.R.K., Bass, P. and doPico, G. 1975. Victors<sup>R</sup> squares, menthol-eucalyptus cough drops. CRD Numéro 75-21. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., le 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
46. Connell, J.D., Emele, J.F. and Shanaman, J.E. 1982. Clinical evaluation of nasal decongestant activity of menthol as measured by objective nasal airway resistance methodology. Projet numéro 958-9980. Données inédites présentées par ParkeDavis Canada Inc., le 27 juillet 1987. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
47. Cohen, B.M. 1986. Human nasal decongestant efficacy evaluation of Vapor Action Sucrets. Projet #1003930, étude #MD-00545. Données inédites présentées par Beechain Canada Inc., le 1 juin 1987. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
48. Finkel, S. and Zuckerman, S. 1977. Victors. CRD Numéro 77-58. Données inédites présentées par Procter & Gamble Inc., le 4 août 1988. Tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
49. McNeil Consumer Products Company. 16 août 1984. Réponse à la Lettre de renseignements N° 658; présentation à la Direction générale de la protection de la santé pour le Comité consultatif d'experts sur les médicaments en vente libre contre la toux et le rhume. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
50. The Proprietary Association of Canada. 29 février 1984. Proceedings of the 2nd symposium on non-prescription drugs. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
51. Communication personnelle (lettre) de l'Association canadienne des fabricants de médicaments nonordonnés. 17 juillet 1987. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.

52. Richardson-Vicks Ltd. 11 mars 1988. Données inédites tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
53. Communication personnelle (lettre) de D. Skinner, Association canadienne des fabricants de médicaments non-ordonnancés, 15 mars 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
54. Communication personnelle (lettre) de Dr W.A. Mahon. 10 août 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
55. U.S. Food and Drug Administration. September 9, 1976. Establishment of a monograph for OTC cold, cough, allergy, bronchodilator and antiasthmatic products. Federal Register. 41: 38312-38424.
56. U.S. Food and Drug Administration. 12 août 1988. Cold, cough, allergy, bronchodilator and antiasthmatic drug products for over-the-counter human use, Tentative Final Monograph for Combination Drug Products. Federal Register. 53: 30522-30564.
57. Association canadienne des fabricants de médicaments nonordonnancés. 18 novembre 1988. Analgesics in colds combination products. Données inédites tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
58. Wasserman, A.M. 20 juillet 1979. Demographic study: common cold symptoms. CRD Numéro 77-47. Vicks Research Center for Vicks Divisions Research Development. Données inédites transmises par Richardson-Vicks, lettre datée du 11 mars 1988. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
59. Vicks Research Center. 23 décembre 1983. Pediatric upper respiratory survey. CRD Numéro 81-32. Données inédites transmises par Richardson-Vicks, lettre datée du 11 mars 1988. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
60. Connell, J.T. Juillet 1979. Retrospective survey of cold symptoms. Données présentées à la FDA, juillet 1979, par Bristol Myers Co. Données inédites transmises par Richardson-Vicks, lettre datée du 11 mars 1988. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.

61. Crossley Surveys Inc. Nov. 1978. A symptomatology profile of cold sufferers. Données inédites transmises par Richardson-Vicks, lettre datée du 11 mars 1988. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
62. Crossley Surveys Inc. pour Richardson-Vicks. 1982-83. Colds/flu symptomatology study. Données inédites transmises par Richardson-Vicks, lettre datée du 11 mars 1988. Données tirées des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
63. Règlement sur les aliments et drogues. Partie C, Divisions 1, 9 et 10.
64. Blanchard, C.L., Borsanyi, S.J. and Grubb, T.C. 1964. Evaluation of nasal decongestant drugs. *The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly*. 43: 76-82.
65. doPico, G. A. 1988. A study of the nasal decongestant efficacy of a Vaporub aromatics mixture (menthol, eucalyptus oil, camphor) in patients with acute coryzal rhinitis. CRD Numéro 87-25. Données inédites transmises par Procter & Gamble Inc. Lettre du 23 novembre 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
66. Stamos, E. 1971. Nasal decongestant study: Vicks rhinorheometer. CRD Numéro 71-1. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 1er mars 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
67. Carter, V.H. 1972. Nasal decongestant study: Vicks Rhinorheometer. CRD Numéro 72-7. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 1er mars 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
68. doPico, G.A. 1983. Vaporub. Decongestant efficacy (VR technique): outdoor exposure model. CRD Numéro 82-10. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 9 octobre 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
69. Dobrowski, E.H. 1983. Vaporub Decongestant efficacy (VR technique): outdoor exposure model. CRD Numéro 82-09. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 9 octobre 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.

70. Ciampi, L. A. 1972. Vapostein. Nasal decongestant Vicks rhinorheometer. CRD Numéro 71-5. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 1<sup>er</sup> mars 1988. Tirée des dossier de la Direction générale de la protection de la santé.
71. Shapiro, M. 1964. Steam alone vs. VAPOSTEAM in steain. CRD Final, Volume 3. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 1er mars 1988. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
72. doPico, G.A. 1984. Vaposteam. Decongestant efficacy (VR technique). CRD Numéro 83-10. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 30 juin 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
73. Dennis, S.R.K. 1977. VapoRub. CRD Numéro 76-41. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 30 juin 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
74. Packman, E.W. 1976. VapoRub. CRD Numéro 75-40. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 30 juin 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
75. Packman, E.W. 1974. VapoRub. CRD Numéro 74-19/B. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 19 décembre 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
76. Packman, E.W. 1974. VapoRub. CRD Numéro 74-19/A. Données inédites transmises par Richardson-Vicks Ltd. Lettre du 19 décembre 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
77. Dennis, S.R.K. et al. 1975. A study for the measurement of the antitussive effects of Vicks VapoRub compared to eucalyptus oil and compared to placebo in patients with chronic cough. CRD Numéro 74-64. Données inédites transmises par RichardsonVicks Ltd. Lettre du 19 décembre 1986. Tirée des dossiers de la Direction générale de la protection de la santé.
78. Étude CRD Numéro 68-49. 1er mars 1988. Données inédites.
79. Étude CRD Numéro 72-46. 1er mars 1988. Données inédites.
80. Étude CRD Numéro 71-51. 1er mars 1988. Données inédites.
81. Étude CRD Numéro 71-37. 1er mars 1988. Données inédites.

## ANNEXE

### NOMS ET AFFILIATIONS DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS

#### PRÉSIDENT

D<sup>r</sup> J.H.V. Marchessault  
M.D., FRCPC

- Professeur de pédiatrie et maladies infectieuses,  
Vice-président administratif  
de la Société canadienne de  
pédiatrie,  
Hôpital pour enfants de l'est  
de l'Ontario,  
401 Smyth Road,  
Ottawa (Ontario)  
K1H 8L1.
- Nommé par la Société  
canadienne de pédiatrie.

#### MEMBRES

D<sup>r</sup> J. Boyd, B.Sc.,  
M.D., C.C.F.P., F.C.F.P.

- Médecin de famille,  
Silver Heights Medical Group,  
2333 Portage Avenue,  
Winnipeg (Manitoba)  
R3J 0M6.
- Nommé par le Collège des  
médecins de famille du Canada.

D<sup>r</sup> J. Crocker  
M.D., FRCPC

- Professeur de néphrologie  
pédiatrique,  
Université Dalhousie,  
Néphrologue pour enfants,  
Département de néphrologie,  
Izaak Walton Killam Hospital  
for Children,  
Halifax (Nouvelle-Écosse)  
B3H 1V7.
- Nommé par l'Association  
médicale canadienne.

D<sup>r</sup> G.F. Hoffnagle  
Sc.D., R.Ph.

- Consultant privé,  
84D Riverbend Road,  
Stratford (Connecticut),  
USA 06497.
- Nommé par l'Association  
canadienne de l'industrie du  
médicament et l'Association  
canadienne des fabricants de  
médicaments nonordonnés.

D<sup>r</sup> R. Peterson  
M.D., Ph.D.

- Président, Comité de  
thérapeutique de la Société  
canadienne de pédiatrie.  
Directeur médical, Centre  
antipoison régional de  
l'Ontario,  
Hôpital pour enfants de l'est  
de l'Ontario,  
401 Smyth Road,  
Ottawa (Ontario)  
K1H 8L1.
- Nommé par la Société  
canadienne de pédiatrie.

D<sup>r</sup> J. Ruedy  
M.D., FRCPC

- Professeur de médecine,  
Université de la Colombie-  
Britannique  
Directeur, Département de  
médecine,  
St Paul's Hospital,  
1081 Burrard St.  
Vancouver (C.-B.)  
V6Z 1Y6.
- Nommé par l'Association  
médicale canadienne.

D<sup>r</sup> M.H. Schwartz  
M.D., C.C.F.P. F.C.F.P.

- Médecin de famille,  
Snowdon Medical Group,  
225-4950, Chemin de la Reine-  
Marie,  
Montréal (Québec)  
H3W 1X3.  
Professeur adjoint, médecine  
familiale,  
Université McGill.
- Nommé par l'Association  
médicale canadienne.

D<sup>r</sup> L. Suveges  
M.Sc., Ph.D.

- Professeur agrégé de B.S.P.,  
pharmacie,  
École de pharmacie,  
Université de la Saskatchewan,  
Saskatoon (Saskatchewan)  
S7N 0W0.
- Nommée par l'Association  
pharmaceutique canadienne.

#### SECRETARIAT

D<sup>r</sup> F.J. Rathbun  
M.Sc., M.D., C.C.F.P.

- Médecin,  
Division de l'évaluation des  
médicaments,  
Bureau des médicaments en  
vente libre,  
333, Ch. River, Place Vanier,  
Tour A,  
Vanier (Ontario)  
K1A 1B8.