

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ADVIL TOUX, RHUME ET GRIPPE NUIT

Capsules de 200 mg d'ibuprofène et de 25 mg
de chlorhydrate de diphénhydramine

Analgésique/antipyrétique et antihistaminique/antitussif

Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada inc.
5975, Whittle Road
Mississauga (Ontario)
L4Z 3M6

Date de rédaction :
29 janvier 2013

Numéro de contrôle : 160632

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
STABILITÉ ET CONSERVATION	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
MICROBIOLOGIE.....	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	44

ADVIL TOUX, RHUME ET GRIPPE NUIT

Capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Liqui-gel : 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium) 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine	Aucun. <i>Voir Présentation, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit (capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine) est une préparation analgésique, antipyrétique, antihistaminique et antitussive vendue sans ordonnance à prendre en une seule dose de 1 ou 2 capsules au coucher.

Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit est indiqué pour le soulagement des symptômes du rhume et de la grippe, y compris la toux sèche, les éternuements, l'écoulement nasal, la fièvre et les frissons, les maux de tête, les douleurs, les courbatures et le mal de gorge.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge. L'utilisation d'Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit chez cette population ne doit être recommandée qu'après évaluation individuelle par un médecin.

Enfants (< 16 ans) :

Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 16 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal évolutif, des antécédents d'ulcère récurrent ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- L'ibuprofène et la diphenhydramine sont associés à une hypersensibilité. Les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant ne doivent pas utiliser ce produit. Pour obtenir une liste complète, voir *Présentation, composition et conditionnement* dans la monographie du produit. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS.
- Les produits contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ni chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez de telles personnes. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable.
- Ne pas prendre Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit pendant le troisième trimestre de la grossesse [17].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Provoque de la sédation ou de la somnolence. Ne pas utiliser pendant la journée.
- La prudence est de mise chez les patients sujets à une irritation de l'appareil digestif (Voir *Mises en garde et précautions, Appareil digestif et Interactions médicamenteuses, Coumarine*).

Généralités

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

Les patients atteints de glaucome, d'une affection pulmonaire chronique (emphysème ou bronchite chronique), de difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ou de problèmes d'obstruction du col vésical ne devraient pas prendre ce produit, sauf sur l'avis d'un médecin [126].

Consulter un médecin si la fièvre ou la douleur associées aux symptômes du rhume ou de la grippe ne s'estompent pas dans les 5 jours.

Carcinogénèse et mutagenèse

Sans objet.

Système cardiovasculaire

Ibuprofène : Insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque inadéquate, hypertension artérielle et palpitations.

Diphénhydramine : Des effets vasoconstricteurs ont été observés [17].

Dépendance/tolérance

Une combinaison de butorphanol et de diphénhydramine est de plus en plus utilisée comme stupéfiant. La dépendance à la diphénhydramine a été documentée dans des rapports de cas portant sur des patients atteints de troubles mentaux [17].

Oreille/nez/gorge

Sans objet.

Système endocrinien/métabolisme

Les patients atteints d'une maladie thyroïdienne ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin.

Équilibre hydroélectrolytique

De la rétention aqueuse et de l'œdème ont été observés chez les patients traités par l'ibuprofène. En conséquence, comme c'est le cas de plusieurs autres AINS, la possibilité que l'ibuprofène provoque une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou dont la fonction cardiaque est altérée doit être prise en compte. Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit doit être utilisé avec circonspection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres troubles prédisposant à une rétention aqueuse.

Les traitements aux anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les patients âgés et les patients qui reçoivent des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant. Les concentrations sériques d'électrolytes devraient être mesurées périodiquement lors d'un traitement de longue durée, notamment chez les patients à risque.

Appareil digestif

Une toxicité gastro-intestinale importante, parfois grave et occasionnellement mortelle, notamment l'ulcération et la perforation gastroduodénales ainsi que les saignements gastro-intestinaux, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

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

Lors d'essais cliniques menés sur ces agents, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà d'un an et pourrait augmenter. L'augmentation de la dose entraîne une augmentation de la fréquence de ces complications.

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

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

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou en cas de saignements gastro-intestinaux, cesser immédiatement de prendre Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit. Un traitement approprié doit être entrepris, et le patient doit être étroitement surveillé.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a identifié de groupe de patients qui ne présentait pas de risque d'ulcération ou de saignements. Des antécédents de manifestations gastro-intestinales graves et d'autres facteurs comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le fait d'être une femme ou l'usage concomitant d'anticoagulants et de stéroïdes oraux ont été associés à une augmentation du risque. Les études ont jusqu'à maintenant montré que tous les AINS pouvaient causer des manifestations indésirables gastro-intestinales. Bien que les données actuelles ne permettent pas de déterminer clairement les risques associés aux différents AINS, ceux-ci pourraient éventuellement être identifiés.

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

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit interrompre immédiatement le traitement par Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit pour favoriser la guérison. Le traitement doit être interrompu avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

La diphenhydramine n'est pas recommandée aux personnes ayant une obstruction du col vésical [17].

Hématologie

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, le patient chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses doit faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'il reçoit de l'ibuprofène.

Une dyscrasie sanguine (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associée à l'usage d'AINS est rare, mais peut se produire et avoir des conséquences graves.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations à la limite de la normale peuvent se produire dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique chez environ 15 % des patients traités par un AINS. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires pendant la durée du traitement. Si le patient présente des symptômes ou des signes de dysfonction hépatique ou obtient des résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique, un examen est nécessaire afin de dépister toute réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats des épreuves de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou empirent, que des signes et symptômes cliniques évoquant des troubles hépatiques se manifestent ou que des manifestations générales apparaissent (p. ex., éosinophilie ou éruptions cutanées).

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, la fonction hépatique doit être évaluée régulièrement. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'insuffisance hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

La fréquence d'atteintes hépatiques graves a été évaluée chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991 [73]. On avait prescrit de l'ibuprofène à 311 716 de ces patients. L'incidence d'atteinte hépatique grave chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000, soit la plus faible parmi les 8 AINS étudiés. De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une atteinte hépatique grave. D'après ces données, l'utilisation à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas causer d'inquiétude en ce qui a trait à l'apparition de troubles hépatiques.

Système immunitaire

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

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

Diphénhydramine : Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été observés dans le cadre de traitements à la diphénhydramine [17].

Neurologique

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

La diphénhydramine a un effet sédatif. L'alcool et les autres déprimeurs du SNC peuvent accroître cet effet. La prudence est donc de mise si le patient doit conduire un véhicule motorisé ou être aux commandes d'une machine (voir *Interactions médicamenteuses*) [126].

Fonction visuelle

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés à la suite de la prise d'ibuprofène ou d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, l'utilisation de ce produit devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Des examens ophtalmiques devraient être effectués périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période. Les patients atteints de glaucome ne doivent pas prendre Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit.

Considérations périopératoires

En général, la prise d'AINS est interrompue avant une intervention chirurgicale afin de diminuer le risque de saignements postopératoires [112].

Facultés mentales

Voir *Mises en garde et précautions, Système nerveux*.

Des cas de psychose avec hallucinations chez des patients ayant pris de la diphénhydramine ont été rapportés. Des hallucinations visuelles et auditives, une allocution inintelligible et de l'agitation se sont manifestées [17].

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres lésions rénales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës accompagnées d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

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

L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec circonspection en présence d'insuffisance rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore rapidement (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sont à risque. Chez les patients présentant une insuffisance rénale de moindre gravité, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale. Dans de tels cas, on devrait considérer une dose plus faible d'Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit, et le patient devrait être étroitement surveillé.

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

Appareil respiratoire

Dans le cadre d'un traitement par la diphénhydramine, un épaissement des sécrétions bronchiques, une congestion thoracique, une respiration sifflante et une congestion nasale ont été rapportés [17].

Sensibilité/résistance

Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à un autre AINS.

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet.

Peau

Sans objet.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Ibuprofène : Des études de reproduction réalisées sur des rats et des lapins n'ont pas révélé de troubles de croissance. Cependant, les études de reproduction sur des animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. En raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'utilisation d'ibuprofène tard durant la grossesse devrait être proscrite. Comme avec d'autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et de parturition tardive a été observée chez les rats. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse (voir *Contre-indications*).

Diphénhydramine : Aucune étude comparative n'a été effectuée après de femmes ou d'animaux. La diphénhydramine peut causer une augmentation de l'activité utérine et provoquer un accouchement prématuré. Il importe donc de faire preuve de circonspection durant les derniers mois de la grossesse [17].

Femmes qui allaitent :

Ibuprofène : La forte liaison protéinique et le pH plus faible du lait maternel par rapport au plasma ont tendance à inhiber l'excrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel [8]. Lors d'une étude, on a démontré que la concentration d'ibuprofène était de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 400 mg [18]. Le coefficient lait-plasma de 1:126 signifie que le nourrisson est exposé à 0,0008 % de la dose maternelle. On ne sait pas si l'ibuprofène traverse le placenta humain, ni dans quelle proportion le cas échéant.

Diphénhydramine : Des données indiquent que la diphénhydramine pourrait modifier la production ou la composition du lait. À défaut de prescrire un autre médicament, il faut s'assurer

que le nourrisson reçoit suffisamment de lait. On ne sait pas si la diphénhydramine est excrétée dans le lait [17].

Personnes âgées (> 65 ans) : Les AINS risquent davantage de causer différentes réactions indésirables chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis; l'incidence de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles liées à l'appareil digestif surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcération ou de saignements de l'œsophage inférieur.

Les personnes âgées sont également plus sensibles aux effets indésirables de la diphénhydramine [17].

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pour les *Mises en garde et précautions* associées à l'utilisation d'Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit ainsi que pour la surveillance et les épreuves de laboratoire, voir *Équilibre hydroélectrolytique, Appareil digestif, Hématologie, Fonction hépatique, Fonction rénale et Populations particulières : Personnes âgées*.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Études sur l'association d'ibuprofène et de diphénhydramine

Une étude de 10 jours portant sur l'innocuité et l'efficacité de la dose maximale (AE-97-08) a été effectuée sur un échantillon de 1016 patients âgés de 12 à > 65 ans qui ont reçu soit un Liqui-Gel Advil Nuit (200 mg d'ibuprofène/25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine; n = 158), deux Liqui-Gels Advil Nuit (400 mg d'ibuprofène/50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine; n = 323), deux caplets Tylenol PM (1000 mg d'acétaminophène/50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine; n = 326) ou un placebo (n = 167) 10 soirs de suite. On leur a demandé de commencer à prendre le médicament à l'étude lors du premier épisode d'insomnie associée à une céphalée ou à des douleurs ou courbatures. Ils ont pris le médicament à l'étude les 9 soirs suivants, qu'ils aient des symptômes ou non. Bien que la durée d'utilisation ait été supérieure à

celle indiquée pour l'ibuprofène en vente libre (10 jours au lieu de 5), la dose quotidienne était inférieure à la dose quotidienne maximale de 1200 mg d'ibuprofène et de 150 mg de diphénhydramine. L'étude indique qu'il n'y a aucun problème important du point de vue clinique concernant l'innocuité des Liqui-Gels Advil Nuit administrés une fois par jour à la dose de 400 mg/50 mg ou de 200 mg/25 mg d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine [132].

Bien qu'on ait noté une augmentation de la fréquence des manifestations indésirables touchant le système nerveux central et de la somnolence associée à la prise des deux doses d'Advil Nuit comparativement au placebo, les taux étaient comparables à ceux observés avec Tylenol PM, un analgésique/aide-sommeil renfermant 1000 mg d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine actuellement vendu aux États-Unis. La fréquence de ces symptômes était semblable pour les deux doses d'ibuprofène et de diphénhydramine (400 mg/50 mg et 200 mg/25 mg). Les manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % sont présentées dans le Tableau 1. Ces résultats demeurent constants dans tous sous-groupes établis selon l'âge et le sexe [132].

Tableau 1. AE-97-08 : Manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques

Appareil ou système	Nombre (%) de sujets ayant présenté la manifestation indésirable indiquée				p **
	Placebo (n = 167)	1 Liqui-Gel Advil Nuit (n = 158)	2 Liqui-Gels Advil Nuit (n = 323)	2 caplets Tylenol PM* (n = 326)	
Système nerveux	6 (3,6)	20 (12,7)	40 (12,4)	41 (12,6)	0,004
Somnolence	4 (2,4)	14 (8,9)	28 (8,7)	25 (7,7)	0,032
Étourdissements	2 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,5)	9 (2,8)	0,414
Appareil digestif	21 (12,6)	16 (10,1)	39 (12,1)	50 (15,3)	0,411
Dyspepsie	15 (9,0)	11 (7,0)	16 (5,0)	25 (7,7)	0,315
Sécheresse buccale	1 (0,6)	1 (0,6)	7 (2,2)	5 (1,5)	0,514
Organisme dans son ensemble	30 (18,0)	25 (15,8)	57 (17,6)	50 (15,3)	0,818
Céphalée	17 (10,2)	12 (7,6)	37 (11,5)	28 (8,6)	0,500
Douleur	4 (2,4)	2 (1,3)	10 (3,1)	17 (5,2)	0,134
Dorsalgie	8 (4,8)	5 (3,2)	8 (2,5)	5 (1,5)	0,185
Appareil respiratoire	7 (4,2)	9 (5,7)	9 (2,8)	10 (3,1)	0,377
Rhinite	5 (3,0)	5 (3,2)	7 (2,2)	7 (2,1)	0,815

* Ce produit n'est pas vendu au Canada. Il est offert aux États-Unis seulement

**Test exact de Fisher; les valeurs $p \leq 0,05$ sont en caractères gras.

Deux études cliniques comparatives avec placebo et à double insu (AE-98-01 et AE-98-02) ont porté sur des sujets de 16 à 45 ans ayant subi l'extraction chirurgicale d'une ou de deux troisièmes molaires incluses, dont une était en inclusion partielle dans la mandibule. Ces patients ont reçu une dose unique d'un placebo, de 400 mg d'ibuprofène/50 mg de diphénhydramine ou de 400 mg d'ibuprofène seulement (n = 118) avant d'aller au lit le soir de la chirurgie.

L'étude AE-98-01 comptait 281 sujets dont 40 ont reçu un placebo, 122 ont reçu l'association ibuprofène (400 mg)/diphénhydramine (50 mg) et 118 ont reçu 400 mg d'ibuprofène.

Les traitements actifs ont été bien tolérés [123]. Un total de 29 manifestations indésirables ont été rapportées par 25 (8,9 %) des sujets : 15 % dans le groupe placebo, 9,8 % dans le groupe ibuprofène/diphénhydramine et 5,9 % dans le groupe ibuprofène. Les manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 2. La fréquence de toutes les manifestations indésirables était comparable entre les groupes, sauf pour ce qui est de la céphalée (placebo : 10,0 %; ibuprofène/diphénhydramine : 0,8 %; ibuprofène : 0,8 %). Aucune manifestation indésirable grave n'a été rapportée.

Tableau 2. AE-98-01 : Manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques

Appareil ou système Manifestations indésirables	Placebo (n = 40)	IBU400/DPH50 (n = 122)	IBU400 (n = 119)	p^+
Tout appareil ou système Toutes	6 (15,0 %)	12 (9,8 %)	7 (5,9 %)	0,175
Organisme dans son ensemble Toutes	4 (10,0 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	0,017*
Céphalée	4 (10,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0,004*
Appareil digestif Toutes	1 (2,5 %)	6 (4,9 %)	5 (4,2 %)	1,000
Nausées	0 (0,0 %)	5 (4,1 %)	4 (3,4 %)	0,587
Vomissements	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,5 %)	0,129
Douleur abdominale	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,142
Système nerveux Toutes	1 (2,5 %)	5 (4,1 %)	0 (0,0 %)	0,069 ^b
Étourdissements	1 (2,5 %)	4 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0,129

+ : Test exact de Fisher; * : statistiquement significatif, $p \leq 0,05$; b : marginalement significatif ($0,05 < p \leq 0,10$).

L'étude AE-98-02 a porté sur 283 sujets, dont 40 ont reçu un placebo, 120 ont reçu 400 mg d'ibuprofène/50 mg de diphénhydramine et 123 ont reçu 400 mg d'ibuprofène. Un total de 41 manifestations indésirables ont été rapportées par 29 (10,2 %) des sujets : 20,0 % dans le groupe placebo, 11,7 % dans le groupe ibuprofène/diphénhydramine et 5,7 % dans le groupe ibuprofène [124]. Les manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 3. On a noté des différences significatives entre les groupes en ce qui concerne le nombre total de manifestations indésirables et la fréquence des manifestations indésirables touchant l'appareil digestif, plus précisément les vomissements (placebo : 5,0 %; ibuprofène/diphénhydramine : 0,8 %, ibuprofène : 0,0 %). Les résultats étaient comparables entre les groupes pour ce qui est des autres manifestations indésirables touchant les différents appareils et systèmes de l'organisme. Aucune manifestation indésirable grave n'a été rapportée.

Tableau 3. AE-98-02. Manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques

Appareil ou système Manifestation indésirable	Placebo (n = 40)	IBU400/DPH50 (n = 120)	IBU400 (n = 123)	p^+
Tout appareil ou système				
Toutes	8 (20,0 %)	14 (11,7 %)	7 (5,7 %)	0,027*
Organisme dans son ensemble				
Toutes	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Céphalée	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Appareil digestif				
Toutes	6 (15,0 %)	5 (4,2 %)	5 (4,1 %)	0,038*
Nausées	5 (12,5 %)	5 (4,2 %)	5 (4,1 %)	0,111
Vomissements	2 (5,0 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0,028*
Système nerveux				
Toutes	1 (2,5 %)	2 (1,7 %)	1 (0,8 %)	0,519
Agitation	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141
Peau et annexes cutanées				
Toutes	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141
Sudation	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141

+ : Test exact de Fisher

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

Études sur l'innocuité de l'ibuprofène

Un chercheur a effectué une analyse très complète des données publiées concernant l'innocuité relative des doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène [87]. Sur un total de 96 essais à répartition aléatoire et à double insu, on dénombre 10 essais comparant directement l'innocuité des deux médicaments sur une période de 7 jours ou moins. Les manifestations indésirables étaient plus fréquentes avec l'acétaminophène dans 3 de ces essais, elles étaient plus fréquentes avec l'ibuprofène dans 1 essai, et on n'a signalé aucune manifestation indésirable dans 6 essais. Dans ce sous-ensemble de 10 études, les manifestations indésirables gastro-intestinales, surtout la dyspepsie, les nausées et les vomissements, étaient plus fréquentes que tout autre type de manifestation indésirable. Il semble qu'aucune manifestation gastro-intestinale

n'ait nécessité de suivi, ce qui a porté l'auteur à conclure qu'aucune manifestation gastro-intestinale grave n'avait été observée.

Il a également été conclu que même si les données précédentes sont très sélectives et qu'elles sont fondées sur des renseignements provenant d'une variété de types d'études et de populations, elles indiquent néanmoins une incidence relativement faible de réactions indésirables graves pour les deux médicaments lorsqu'ils sont pris aux posologies indiquées pour la vente libre.

Les résultats d'une étude comparative avec placebo menée à double insu chez des sujets en santé (N = 1246) représentant une population d'utilisateurs d'analgésiques en vente libre indiquent qu'une posologie de 1200 mg/jour d'ibuprofène pendant 10 journées consécutives est bien tolérée [88]. La fréquence des manifestations indésirables gastro-intestinales était semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (placebo : 16 %; ibuprofène : 19 %). Les manifestations indésirables gastro-intestinales les plus fréquentes (rapportées par 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion de sujets ayant cessé le traitement en raison de manifestations indésirables gastro-intestinales. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs à un test de détection du sang occulte dans les selles; la fréquence était comparable entre les deux traitements.

Selon deux analyses à essais multiples [89,90], une méta-analyse [91] et une analyse de la littérature [87], l'ibuprofène était associé à une faible fréquence de réactions gastro-intestinales, qui était comparable à celle de l'acétaminophène et d'un placebo.

Une vaste étude à répartition aléatoire comparant les doses indiquées pour la vente libre d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène auprès de 8677 adultes a révélé que les taux de réactions indésirables significatives étaient les suivants : 18,7 % pour l'AAS, 13,7 % pour l'ibuprofène et 14,5 % pour l'acétaminophène [97]. On note que l'ibuprofène n'était pas statistiquement différent de l'acétaminophène. L'étude a révélé que les manifestations gastro-intestinales (y compris la dyspepsie) et les douleurs abdominales étaient moins fréquentes avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'AAS (7,1 % et 6,8 %) [tout $p < 0,035$]. On a conclu que dans l'ensemble, la tolérabilité de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle équivalait à celle du paracétamol et était supérieure à celle de l'AAS.

Des études épidémiologiques ont démontré que le risque relatif de complications gastro-intestinales graves était toujours moins élevé avec l'ibuprofène qu'avec les autres AINS et l'AAS [92,93,94]. Aucun symptôme ni syndrome qui n'avait pas été prévu d'après la pharmacologie du médicament ou qui n'aurait pas pu être anticipé d'après l'utilisation courante de l'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique n'a été observé dans ces études.

Garcia-Rodriguez a étudié la fréquence d'atteintes hépatiques graves chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991, dont 311 716 avaient reçu de l'ibuprofène sur ordonnance [73]. L'incidence d'atteinte hépatique grave chez les

utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 sur 100 000, soit la plus faible parmi les 8 AINS étudiés. De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou de sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une atteinte hépatique grave (voir *Mises en garde et précautions, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Manifestations indésirables associées à des doses d'ibuprofène ≥ 1200 mg/jour

Appareil digestif

Lors d'essais cliniques portant sur des AINS, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà d'un an. L'augmentation de la dose entraîne une augmentation de l'incidence de ces complications.

Fréquence de 3 à 9 % : nausées, douleurs épigastriques, brûlures d'estomac. Fréquence de 1 à 3 % : diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, plénitude du tractus gastro-intestinal (ballonnement ou flatulence). Fréquence < 1 % : ulcère gastrique ou duodénal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, dysfonctionnement hépatique (SGOT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

Allergies

Fréquence < 1 % : anaphylaxie (voir *Contre-indications*). Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central

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

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

Peau

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

Système cardiovasculaire

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

Sens

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

Hématologie

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

Foie

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

Reins

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

Système endocrinien

Relation de cause à effet inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels pouvant aller jusqu'à deux semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes prenant 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolisme

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- L'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS, notamment l'ibuprofène, peuvent causer des effets indésirables additifs (voir *Mises en garde et précautions*).
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), tranquillisants, aide-sommeil et autres analgésiques.

Aperçu

Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit n'est pas recommandé pour une utilisation concomitante avec un autre AINS, y compris l'AAS. Les interactions médicamenteuses documentées ou possibles avec Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit comprennent l'acétaminophène, le naproxène, l'alcool et autres dépresseurs du SNC, les antihypertenseurs, les anticoagulants, la digoxine, les diurétiques, le lithium, le méthotrexate, les antidiabétiques oraux, l'insuline et les autres médicaments qui se fixent aux protéines.

Interactions médicament-médicament

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

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'utilisation concomitante avec Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit n'est pas conseillée puisque cela peut accroître le risque d'effets indésirables touchant les reins.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autre AINS

L'utilisation concomitante d'Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et le risque d'effets indésirables additifs. Des recherches menées sur des animaux montrent que l'administration simultanée d'AAS et d'AINS, y compris l'ibuprofène, provoque une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire ainsi qu'une baisse de concentration sanguine du médicament autre que l'AAS. Des études portant sur la biodisponibilité de doses uniques chez des sujets normaux n'ont démontré aucun effet de l'AAS sur la concentration sanguine d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée (voir *Contre-indications*).

Alcool et autres médicaments dépresseurs du SNC

En raison de la possibilité d'effets additifs dépresseurs sur le SNC, les patients doivent éviter les boissons alcoolisées lors de la prise d'Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit (voir *Mises en garde et précautions, Système nerveux*) [126,128]. Les antidépresseurs comme l'amitriptyline,

l'amoxapine, les alcaloïdes de belladone, la clomipramine, le procarbozine et la triflupromazine peuvent augmenter le risque de sécheresse buccale, de rétention urinaire, d'iléus adynamique, de glaucome chronique et altérer l'état mental [17].

La prudence est de mise lorsqu'Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit est pris avec d'autres antihistaminiques, tranquillisants ou médicaments sédatifs (y compris tout autre produit renfermant de la diphénhydramine, même les préparations topiques) ou avec des médicaments d'ordonnance utilisés pour traiter la dépression [16,126,128].

Antiacides

Une étude portant sur la biodisponibilité a indiqué que l'administration d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium ne nuisait pas à l'absorption de l'ibuprofène [84].

Antihypertenseurs

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux méta-analyses [77,78] font ressortir ce rapport pour les AINS en tant que catégorie et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a eu un effet significatif sur la tension artérielle dans aucune des méta-analyses. De façon semblable, l'étude de Davies et ses collaborateurs indique que l'ibuprofène à raison de 1 600 mg/jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Houston et ses collaborateurs [80] n'ont observé aucun effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil au cours d'un traitement de trois semaines par l'ibuprofène, mais on ignore si cette absence d'interaction concerne également d'autres catégories de bloqueurs des canaux calciques.

En cas de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale [81]. En tant que classe, la combinaison d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait, en théorie, diminuer la fonction rénale. Une étude a révélé une diminution significative de la fonction rénale de 4 patients parmi les 17 qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois [82]. Par contre, Minuz [83] n'a observé aucun impact sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril, sur la rénine plasmatique ni sur l'aldostérone après un traitement de deux jours par l'ibuprofène à raison de 1 200 mg/jour.

Il convient de souligner que la relation qui existe entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas tout à fait claire. Avant de prescrire ce médicament, il serait bon d'analyser la situation et de soupeser les avantages et les risques d'une administration concomitante. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement de **longue durée**, il serait prudent de mesurer périodiquement la tension artérielle. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi de la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement **analgésique à court terme**.

Apomorphine [134]

La diphénylhydramine peut diminuer les vomissements causés par l'apomorphine dans le traitement de l'empoisonnement.

Coumarine [75,76]

De nombreuses études indiquent que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales, telles que les ulcérations et les saignements. Parce que les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase et que les AINS influent sur la fonction plaquettaire, un traitement concomitant par l'ibuprofène et la warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Aucune des nombreuses études comparatives de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène influençait le temps de prothrombine ou une variété de facteurs de coagulation lorsqu'administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent lorsqu'il administre Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit à des patients qui prennent des anticoagulants.

Digoxine [74]

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

Diurétiques

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

Antagonistes des récepteurs H-2

Lors d'études menées auprès de sujets humains volontaires, l'administration simultanée de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a pas eu d'effets importants sur la concentration sérique d'ibuprofène [95,96].

Agents hypoglycémiant

L'ibuprofène est susceptible d'augmenter les effets hypoglycémiant de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale.

Lithium [86]

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 11 sujets normaux, l'ibuprofène a produit une élévation de la concentration plasmatique de lithium et une réduction de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la période d'administration concomitante des médicaments. L'effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Par conséquent, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en association, les sujets doivent être étroitement suivis pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate [85]

Il a été rapporté que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans les coupes rénales de lapins. Cela peut indiquer que l'ibuprofène est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque de l'ibuprofène est administré en association avec le méthotrexate.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris la furazolidone et la procarbazine, peuvent prolonger et amplifier les effets anticholinergiques et les effets déprimeurs de la diphénhydramine sur le SNC [134].

La diphénhydramine ne doit pas être administrée aux patients prenant Eldepryl^{MD}, Marplan^{MD}, Nardil^{MD} ou Parnate^{MD} [17].

Naproxène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation simultanée avec Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit n'est pas conseillée en raison de la possibilité d'augmentation du risque.

Autres médicaments

Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, des interactions avec d'autres médicaments liés aux protéines se produisent rarement. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une grande affinité avec des sites de fixation des protéines, sont utilisés en association. Aucune interaction n'a été rapportée lorsque l'ibuprofène a été utilisé conjointement avec du probénécide, de la thyroxine, des stéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas utiliser ce produit plus de 3 nuits consécutives pour la fièvre ou plus de 5 nuits consécutives pour la douleur et les symptômes du rhume, sauf sur l'avis d'un médecin.

Les problèmes d'innocuité à prendre en considération pour déterminer le schéma posologique d'Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit pour chaque patient s'appliquent aux :

Patients de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes (≥ 16 à 65 ans) : Prendre une seule dose de 1 ou 2 Liqui-Gels le soir.

Ne pas prendre plus de 1 200 mg d'ibuprofène (y compris les 200-400 mg de la dose d'Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit) et 300 mg de diphénhydramine (y compris les 25-50 mg de la dose d'Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit) en 24 heures, si l'ibuprofène et la diphénhydramine sont pris durant la journée pour soulager les autres symptômes du rhume ou de la grippe. On peut prendre Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit 4 à 6 heures après la dernière dose d'ibuprofène et/ou de diphénhydramine.

Dose oubliée

Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit doit être pris une seule fois au cours de la soirée ou de la nuit. Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose recommandée.

Administration

Voir *Posologie recommandée et réglage posologique*.

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit contient de l'ibuprofène et du chlorhydrate de diphénhydramine. La toxicité de la surdose dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps qui s'est écoulé depuis l'ingestion. Les réponses individuelles peuvent varier, ce qui nécessite une évaluation distincte de chaque cas.

Bien que peu fréquents, des cas de toxicité grave et des décès ont été rapportés en association avec un surdosage d'ibuprofène. Les symptômes de surdose d'ibuprofène les plus souvent signalés comprennent les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la léthargie et la somnolence. D'autres symptômes reliés au SNC incluent les céphalées, les acouphènes, la dépression du SNC et les convulsions. De rares cas d'acidose métabolique, de coma, d'insuffisance rénale aiguë et d'apnée (surtout chez les très jeunes enfants) peuvent survenir. Des cas de toxicité cardiovasculaire, y compris l'hypotension, la bradycardie, la tachycardie et la fibrillation auriculaire ont aussi été rapportés [102-104].

Les signes et symptômes d'une surdose de diphénhydramine sont de nature anticholinergique et peuvent inclure l'assèchement des muqueuses, la diminution des borborygmes, la mydriase, des rougeurs cutanées, l'hyperthermie, la somnolence, la tachycardie, la rétention urinaire, le coma, les hallucinations et les convulsions. Des décès ont résulté de convulsions et d'arythmie cardiaque. Les arythmies cardiaques sont semblables à celles suivant une surdose par d'autres médicaments et des antiarythmiques de classe Ia, et sont causées par un blocage des canaux sodiques rapides [129,131].

Traitement du surdosage

En cas de surdose grave, l'estomac doit être vidé par l'utilisation d'un émétique (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de l'ibuprofène dans l'intestin, la provocation de vomissements sera plus efficace si l'intervention est effectuée moins de 30 minutes après l'ingestion. L'administration de charbon activé par voie orale moins de 2 heures après l'ingestion peut contribuer à réduire l'absorption du médicament. Il existe des données indiquant qu'une administration répétée de charbon activé peut lier le médicament qui s'est répandu dans la circulation [112]. La provocation d'une diurèse peut aussi être utile. Une surdose aiguë nécessite principalement un traitement de soutien. Le traitement de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut être indiqué.

Exemples de surdose d'ibuprofène

Un homme de 41 ans avec plusieurs problèmes médicaux, dont une insuffisance rénale de longue date, a souffert d'une insuffisance rénale quasi mortelle après avoir ingéré une dose massive (36 g) d'ibuprofène [1]. Le recours à la dialyse a été nécessaire pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Une équilibration électrolytique et d'autres mesures intensives ont permis à un enfant de 21 mois de récupérer dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [2]. Un enfant de 2 ans qui a ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon activé. Il a souffert d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale aiguë et il a récupéré en moins de 72 heures [3]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [4]. Il a été traité par lavage gastrique, charbon et différentes mesures de soutien et a récupéré en moins de 24 heures.

Exemples de surdose de chlorhydrate de diphénhydramine

Chez les adultes, l'ingestion de 25 mg/kg de chlorhydrate de diphénhydramine a été mortelle [129].

Chez les patients de six ans ou plus, des doses aussi faibles que 300 mg de diphénhydramine ont causé une toxicité modérée (hallucinations) alors que des doses de 1000 mg ou plus ont causé une toxicité grave (délire/psychose, convulsions, coma) ou la mort. Une rhabdomyolyse s'est produite en l'absence de toxicité grave [131].

Selon un exposé de cas, une dose de 25 mg a provoqué de l'agitation, de la confusion et de la paranoïa chez un homme de 26 ans. La réaction s'est produite de nouveau lorsqu'il a pris 50 mg

le soir suivant. Il ne présentait aucun trouble médical ou psychiatrique sous-jacent; le seul autre médicament qu'il avait pris était l'acétaminophène [131].

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène

L'ibuprofène, comme tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), est un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire [1]. Le principal mode d'action de l'ibuprofène et des autres AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [2].

Les prostaglandines sont des dérivés d'acide gras naturellement présents et largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun de la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit également que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. La cyclo-oxygénase est l'enzyme qui déclenche l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines. Des données probantes indiquent que le principal mécanisme d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [3]. D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation du lysosome et de la membrane cytoplasmique ont été observés, mais le lien éventuel de ces effets avec l'action analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène n'est pas clairement établi.

Chlorhydrate de diphénhydramine

La diphénhydramine est un antagoniste des récepteurs H₁ de première génération de la classe des éthanolamines qui est disponible en vente libre pour une utilisation en tant que sédatif, hypnotique, antihistaminique, antitussif et antiémétique [17].

La plupart des antihistaminiques traversent la barrière hémato-encéphalique et produisent une sédation en raison de l'inhibition de l'histamine N-méthyltransférase et du blocage des récepteurs histaminergiques centraux. L'antagonisme d'autres sites récepteurs du système nerveux central, tels que ceux de la sérotonine, de l'acétylcholine et de la stimulation alpha-adrénergique, peut également être en jeu [127].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une importante conversion énantiomérique en ibuprofène S(+) chez l'humain, dans une proportion moyenne de 53 à 65 % [9]. L'énantiomère S(+) est la forme active de l'ibuprofène.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après une administration par voie orale. Les concentrations sériques atteignent leur maximum en 1 à 2 heures chez les adultes [4] et les enfants [5,6,7]. La nourriture diminue la rapidité, mais non le taux d'absorption de l'ibuprofène [4].

Chlorhydrate de diphénhydramine

Le chlorhydrate de diphénhydramine est bien absorbé après administration orale, mais il subit un premier métabolisme dans le foie et seulement 40 à 60 % d'une dose orale atteint la circulation générale sous forme de diphénhydramine inchangée [16].

Après l'administration orale d'une dose unique de diphénhydramine, le médicament apparaît dans le plasma en l'espace de 15 minutes et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 4 heures [16].

Après l'administration orale de chlorhydrate de diphénhydramine à raison de 25 mg toutes les 4 heures ou de 50 mg toutes les 6 heures, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre du médicament étaient respectivement de 55 ou de 85 ng/mL et les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre étaient respectivement de 27,5 ou de 30 ng/mL [16].

Distribution :

Ibuprofène

Après l'administration orale, le volume de distribution d'ibuprofène était de 0,1 à 0,2 L/kg chez les adultes [8]. À des concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène est fortement lié au plasma humain entier et se lie principalement au site II de l'albumine purifiée [8].

Chlorhydrate de diphénhydramine

La distribution de la diphénhydramine dans les tissus et liquides humains n'est pas entièrement expliquée. Après l'administration intraveineuse chez des rats, les plus fortes concentrations du médicament ont été observées dans les poumons, la rate et le cerveau, alors que les concentrations les plus faibles ont été observées dans le cœur, les muscles et le foie. Après l'administration intraveineuse chez des adultes en santé, la diphénhydramine aurait un volume de distribution apparent de 188-366 L [16]. Le volume de distribution du médicament serait plus important chez les adultes asiatiques (environ 480 L) que caucasiens [16,17]. Le médicament traverse le placenta et a été détecté dans le lait, bien que le taux de distribution dans le lait n'ait pas été quantifié [16].

La diphénhydramine se lie aux protéines plasmatiques in vitro dans une proportion d'environ 80 à 85 %. Une liaison moins forte du médicament a été rapportée chez les adultes asiatiques en santé et les adultes atteints de cirrhose [16].

Biotransformation :

Ibuprofène

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) chez les adultes et les enfants est de 1,5-2,0 heures [6,10,14]. Aucune accumulation plasmatique appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites ne se produit lors de l'administration de doses répétées [4]. Deux principaux métabolites, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été identifiés dans le plasma et dans l'urine [10]. Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été repérés dans l'urine en très petites concentrations [11,12]. La bile et les matières fécales sont des voies d'élimination relativement peu importantes. Environ 80 % d'une dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine en 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués et non conjugués [8].

Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 constitue l'agent catalytique le plus important dans la formation de tous les métabolites oxydatifs de la classe R(-) et S(+) d'ibuprofène [13]. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes responsables de la biotransformation des médicaments chez les rats [10].

Il n'y a pas de données indiquant un changement de la biotransformation ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez les sujets de 65 à 78 ans et chez des sujets plus jeunes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence d'importance clinique entre les deux groupes d'âge [15]. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge en ce qui concerne les schémas d'élimination urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

Chlorhydrate de diphénhydramine

La diphénhydramine est rapidement et apparemment presque complètement transformée. Après l'administration orale, le médicament subit un important métabolisme de premier passage dans le foie [16,17]. La diphénhydramine semble être métabolisée principalement en acide diphénylméthoxyacétique, qui peut ensuite être conjugué. Le médicament subit également une désalkylation pour former des dérivés *N*-déméthyl et *N, N*-didéméthyl. La diphénhydramine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine.

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. En effet, on a observé que 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/mL [18]. Le coefficient lait-plasma de 1:126 signifie que le nourrisson allaité est exposé à 0,0008 % de la dose maternelle [18]. Des études chez les animaux indiquent que l'ibuprofène traverse le placenta.

Chlorhydrate de diphénhydramine

Les concentrations plasmatiques de diphénhydramine semblent baisser de manière monophasique, bien que certaines données pharmacocinétiques suggèrent une élimination polyphasique. La demi-vie d'élimination terminale de la diphénhydramine n'a pas clairement été déterminée, mais elle semble varier de 2,4 à 9,3 heures chez les adultes en santé. On rapporte que la demi-vie d'élimination terminale est plus longue chez les adultes atteints de cirrhose [16].

Après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de diphénhydramine chez des adultes en bonne santé, environ 50 à 75 % de la dose est excrétée dans l'urine en 4 jours, presque entièrement sous forme de métabolites et avec la majorité de l'excrétion urinaire dans les premières 4 à 48 heures. Environ 1 % seulement d'une seule dose orale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine [16].

La clairance corporelle totale de la diphénhydramine diminue avec l'âge. Par exemple, après l'administration d'une seule dose orale de 1,25 mg/kg (sirop), la clairance corporelle totale des personnes âgées et des enfants était respectivement de $11,7 \pm 3,1$ mL/min/kg et de $49,2 \pm 22,8$ mL/min/kg [17].

La demi-vie d'élimination de la diphénhydramine augmente avec l'âge. Après l'administration d'une dose unique de 1,25 mg/kg de sirop de diphénhydramine, la demi-vie moyenne était de 13,5 heures chez des patients âgés, de 9,2 heures chez les jeunes adultes et de 5,4 heures chez les enfants [17].

STABILITÉ ET CONSERVATION

Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit doit être conservé à la température ambiante (15-30 °C), dans un contenant bien fermé.

Autres :

Conserver dans un endroit sécuritaire, hors de portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque Liqui-Gel Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit, contient 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide et de sel de potassium) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine.

Ingrédients non médicinaux : huile de noix de coco, rouge n° 33 D&C, bleu n° 1 FD&C, gélatine, encre pharmaceutique, polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, eau purifiée, sorbitane, sorbitol.

Les Liqui-Gels sont offerts en plaquettes alvéolées de 16, 18, 20, 32, 34, 36 et 40 et en flacons de 32, 34, 36 et 40 Liqui-Gels.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Ibuprofène

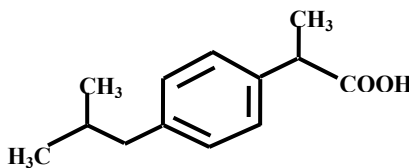
Dénomination commune : ibuprofène

Nom chimique : acide alpha-méthyle-4-(2-méthylpropyl) benzèneéthanoïque

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{18}O_2$
206,28 daltons

Formule développée :



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

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

Valeur de pKa : pKa = 4,43

Point de fusion : 75-77 °C

Chlorhydrate de diphénhydramine [130]

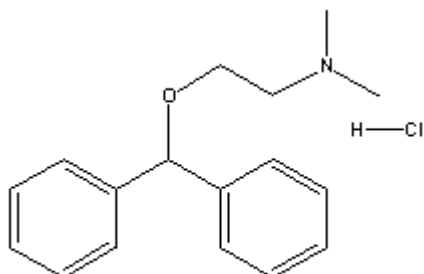
Dénomination commune : chlorhydrate de diphénhydramine

Nom chimique : chlorhydrate de O-benzhydryldiméthylaminoéthanol

Autres dénominations : chlorhydrate de N-diméthyléthylamine; chlorhydrate de 2-(diphénylméthoxy)-N,N-diméthyléthylamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche, inodore, cristalline qui s'assombrit lentement lorsqu'exposée à la lumière.

Solubilité : Solubilité de 1 g/mL dans l'eau et de 0,5 g/mL dans de l'alcool à 25 °C

Valeur de pKa : pKa = 9

Point de fusion : 166-170 °C

ESSAIS CLINIQUES

Résultats des études

Études portant sur l'ibuprofène

Les études publiées documentent l'efficacité de doses de 200 mg et de 400 mg d'ibuprofène pour le traitement de la douleur légère à modérée, y compris le mal de gorge [19], la céphalée [20-22], le mal de dents [23-30], les douleurs musculaires [31] et la dysménorrhée [32-37] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée pour des doses de 200 et de 400 mg chez les adultes [28, 38-40].

Études portant sur le chlorhydrate de diphénhydramine

L'activité antihistaminique de la diphénhydramine a été évaluée en mesurant la suppression de la réaction papulo-érythémateuse induite par l'histamine [136-138]. Des concentrations plasmatiques de diphénhydramine de plus de 20 ng/mL ont été associées à la suppression de la réaction papulo-érythémateuse après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg; l'antagonisme de la papule œdémateuse cessait lorsque les concentrations plasmatiques de diphénhydramine tombaient sous les 20 ng/mL [138]. Une dose de 50 mg de diphénhydramine a été administrée à des sujets par voie orale ou intraveineuse. On a observé une corrélation positive entre la concentration plasmatique de diphénhydramine et les effets sédatifs et antihistaminiques, mais l'ampleur du changement de ces effets et la vitesse à laquelle il se produisait étaient extrêmement variables selon les sujets. Peu importe la voie d'administration, il semble que la concentration plasmatique se situe entre 25 et 50 ng/mL, ce qui entraîne un effet antihistaminique important sans sédation notable [136]. Une seule dose orale de 1,25 mg/kg de diphénhydramine administrée à des personnes âgées, à de jeunes adultes et à des enfants (dose moyenne de 86, 88 et 40 mg, respectivement) a produit une réponse antihistaminique plus prononcée chez les enfants que chez les jeunes adultes et les personnes âgées. Les valeurs E_{max} étaient respectivement de 35,3, de 45,7 et de 99,8 % pour les personnes âgées, les jeunes adultes et les enfants, alors que les valeurs EC_{50} étaient respectivement de 7,8, de 8,0 et de 38,7 ng/mL [137]. La valeur E_{max} est l'effet maximal attribuable au médicament et la valeur EC_{50} est la concentration du médicament produisant 50 % de la valeur E_{max} [139].

Le chlorhydrate de diphénhydramine est reconnu comme étant un antitussif efficace en raison d'un mécanisme central mettant en cause le centre de la toux médullaire. Une action périphérique peut aussi contribuer à son efficacité, bien que d'autres études soient nécessaires pour la définir [140, 141].

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et les autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A_2 , ce qui diminue l'agrégation plaquettaire [105]. À l'instar de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, comme le démontre la prévention d'un dépôt plaquettaire in vivo chez le chien ayant subi un pontage aortopulmonaire par greffe [106]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez des lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [107, 108]. La diminution de l'agrégation plaquettaire peut être en partie attribuable à la diminution de la fluidité des membranes [109]. L'ibuprofène peut également réduire la fluidité des membranes plaquettaires, ce qui réduit l'agrégation [110], mais on ne sait pas dans quelle proportion l'inhibition de la synthèse de la TXA_2 participe à cet effet.

On a examiné la pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapines et de rates. Les lapines et les rates ont respectivement reçu des doses orales uniques de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène C¹⁴ en fin de grossesse [105]. Les lapines ont été tuées 3 heures après l'administration de la dose et les rates ont été tuées 1,5 heure après la dose. Des échantillons sanguins ont été prélevés des mères et des fœtus. On a observé que les concentrations de matériel dit radioactif étaient semblables dans le sang des mères et des fœtus, ce qui indique que l'ibuprofène et ses métabolites traversent facilement le placenta pour s'infiltrer dans la circulation fœtale.

Pharmacologie humaine

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés dans l'urine de patients qui avaient été traités pendant un mois par ce médicament. Les métabolites ont été identifiés comme étant l'acide phénylpropionique 2-4', (2-hydroxy-2-méthylpropyl) (métabolite A) et l'acide phénylpropionique 2-4' (2-carboxypropyl) (métabolite B). Environ un tiers de la dose a été excrété dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, un dixième sous forme d'ibuprofène inchangé et un dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être identifié dans l'urine [105].

Chez des volontaires en santé qui ont pris 1800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours, on a observé une diminution considérable de l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène a influencé l'agrégation provoquée par l'ADP dans une proportion inférieure à l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucune influence sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification, ni sur le temps de prothrombine. On a observé une augmentation significative et proportionnelle à la dose du temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène.

Chlorhydrate de diphénhydramine

Pharmacologie humaine

On a mené une étude auprès de sept patients aux soins intensifs pour déterminer les effets de la cimétidine, un antagoniste des récepteurs H₂, sur les paramètres cardiovasculaires avec et sans médication préalable. On a administré 200 mg de cimétidine par voie intraveineuse le 1^{er} jour. La pression artérielle moyenne a chuté en moins de 2 minutes et est restée inférieure à la pression initiale pendant la période de mesure de 8 minutes. La diphénhydramine, un antagoniste des récepteurs H₁, a été administrée à la dose de 40 mg par voie intraveineuse 5 minutes avant l'administration de 200 mg de cimétidine par voie intraveineuse le 2^e jour. La pression artérielle moyenne n'a pas changé. Les auteurs ont conclu que la cimétidine avait suffisamment de caractéristiques des récepteurs H₁ pour avoir un effet sur la pression artérielle [17].

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Des études portant sur la toxicité d'une dose unique ont été effectuées sur des rats, des souris et des chiens [105]. Les valeurs DL₅₀ de l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Administration orale	800 mg/kg
	Administration intra-péritonéale	320 mg/kg
Rats	Administration orale	1600 mg/kg
	Administration sous-cutanée	1300 mg/kg

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

Les lésions intestinales sont le principal effet toxique de l'ibuprofène administré en doses répétées chez les rats [105]. Une posologie d'ibuprofène de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines entraîne la modification du coefficient pondéral corps-organe de certains organes, notamment le foie, les reins, les gonades et les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et que les effets sont réversibles. Une hypertrophie du foie et des reins peut être le signe du travail associé à la biotransformation et à l'excrétion du composé. L'importance des effets sur d'autres organes est inconnue. L'administration de doses mortelles (540 mg/kg/jour) d'ibuprofène cause des lésions rénales mineures et des lésions intestinales.

Chez des rats ayant reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes, l'ulcération intestinale est le seul effet pathologique spécifique qui a été observé [111]. On n'a observé aucun signe d'induction de tumeur, ce qui indique que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez les rats. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsqu'administré en doses toxiques (60 mg/kg/jour) à des lapins ou en doses ulcérogéniques (180 mg/kg/jour) à des rats [105].

Chlorhydrate de diphénhydramine

La DL₅₀ du chlorhydrate de diphénhydramine chez les rats est de 500 mg/kg [135].

Des études de reproduction chez les rats et les lapins recevant du chlorhydrate de diphénhydramine en doses allant jusqu'à cinq fois la dose recommandée pour les humains n'ont pas été nuisibles pour les fœtus et n'ont pas causé de problèmes de fertilité [16].

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

Études de toxicité aiguë [113]

Les valeurs DL₅₀ de l'ibuprofène, de la diphénhydramine et de l'association ibuprofène/diphénhydramine chez les rats, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

		DL₅₀
Ibuprofène		1225 mg/kg
Diphénhydramine		275 mg/kg
Association	2:1	700 mg/kg
ibuprofène/diphénhydramine	4:1	840 mg/kg
	8:1	880 mg/kg

Aucune interaction toxicologique entre les deux médicaments n'a été observée [113].

Études de toxicité de doses répétées

Les résultats des études de 2 et 13 semaines sur la toxicité de doses répétées auprès de rats ayant reçu de l'ibuprofène seul ou en association avec de la diphénhydramine n'ont révélé aucune différence claire entre l'association de ces médicaments dans une proportion de 4:1 ou de 8:1 [114,115]. L'étude de 2 semaines a permis de déterminer que la dose sans effet observé (DSEO) de l'association ibuprofène/diphénhydramine était de 24 mg/kg/jour et de 6 mg/kg/jour, respectivement [114].

Dans l'étude de 13 semaines, on a observé une nécrose papillaire rénale ou de l'œdème, ou les deux, chez des rats ayant reçu de l'ibuprofène seul (16 mg/kg/jour) ou en association avec de la diphénhydramine (50:12,5 et 100:25 mg/kg/jour). On a également observé, chez les rats de ces groupes, une toxicité gastro-intestinale typique des AINS dérivés de l'acide propionique. Les effets secondaires observés incluent une diminution de l'hémogramme, ce qui est un indice de saignement gastro-intestinal, un effet indésirable typique du traitement par les AINS. On n'a observé aucune indication que l'ajout de diphénhydramine augmentait l'effet de l'ibuprofène. Une DSEO de 25:6,25 mg/kg/jour a été calculée pour l'association médicamenteuse [115].

Chez les chiens, les données concernant tous les paramètres et examens n'ont révélé aucun effet indésirable de l'association médicamenteuse qui soit différent de ceux de chaque médicament utilisé seul [116, 117]. Précisons toutefois que les chiens ont reçu des doses considérablement plus faibles d'ibuprofène et de diphénhydramine, seuls ou en association, que les rats. On sait d'emblée que les chiens sont plus sensibles que les rats aux effets indésirables des AINS, notamment de l'ibuprofène; ainsi, il convenait d'utiliser des doses plus faibles chez les chiens. Dans l'étude de 2 semaines, aucun examen n'a révélé de manifestations pouvant être attribuables à l'ibuprofène, à la diphénhydramine ou à l'association médicamenteuse [116]. Dans les études sur les chiens, la dose maximale tolérée était la dose élevée (16:4 mg/kg/jour) de l'étude de 13 semaines [117].

Études tératologiques

Lors des études tératologiques chez les rats et les lapins ayant reçu la dose élevée (60:15 mg/kg/jour d'ibuprofène et de diphénhydramine), on a observé une réduction du gain pondéral chez les deux espèces durant les périodes de traitement, mais non pendant la durée complète de l'étude [118,119, 120,121,122]. Aucune des doses, y compris la dose élevée, n'a causé d'effets embryotoxiques, fétotoxiques ou tératogènes.

Dans l'ensemble, l'ibuprofène a provoqué des lésions gastro-intestinales prototypiques caractéristiques des érosions et des ulcères. De plus, plusieurs des animaux traités aux doses plus élevées ont montré des signes de nécrose papillaire rénale et/ou d'œdème. Les rats et les chiens sont très sensibles aux AINS comparativement aux humains, ce qui explique ces résultats. La diphénhydramine est un antihistaminique aux propriétés sédatives. Chez les animaux qui ont reçu des doses élevées de ce médicament, on a observé un noircissement ou un rougissement des principaux organes du thorax et de l'abdomen, qui pourrait être causé par une dépression physiologique associée à une circulation sanguine réduite avec stase dans les tissus. Les rats qui ont reçu de la diphénhydramine dans les études de courte durée sont généralement morts le premier jour suivant l'administration de la dose, soit plus rapidement que les rats ayant reçu de l'ibuprofène. On n'a observé aucune indication d'interaction médicament-médicament dans l'une ou l'autre des études portant sur cette association médicamenteuse.

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York : McGraw-Hill, 1996 : 617-657.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978; 529 : 493-496.
3. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979; 24 : 1-22.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979; 5 : 359-379.
5. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM : Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32 : 231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40 : 427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 : 101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD : Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273 : 88-93.
10. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolo G, Canali S: Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985; 8 : 465-468.
12. Brooks CJW, Gilbert MT : Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Chromatogr* 1974; 99 : 541-551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450_{TB} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19 : 189-195.
14. Dollery C: Ibuprofen. In *Therapeutic Drugs*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Paul A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77 : 47-50.
16. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: First Generation Antihistamines – Diphénhydramine Hydrochloride. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:16-20.
17. Thompson MICROMEDIX. Diphénhydramine : USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:www.thomsonhc.com/hcs.
18. Walter K, Dilger C : Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997; 44 : 211-212.

19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44 : 704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36 : 1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28 : 471-474.
22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA : Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 : 876.
23. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P: Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989; 29 : 1026-1030.
24. Cooper SA : The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7(8) : 578-597.
25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT: Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen –codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10 : 94S-105S.
26. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT: Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11 : 64-70.
27. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff Cm, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK: Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51 : 343-352.
28. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C: Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6 : 318-322.
29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990; 121 : 257-263.
30. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H: The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994; 106 : 88-95.
31. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS)- a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994; 26 : S14.
32. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
33. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 : 1014.
34. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981; 30(3):327-334.
35. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, et al: Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979; 54(4):456-460.
36. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91 : 1129-1135.

37. Morrison JC, Long FW, Forman EK, et al : Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8):999-1002.
38. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990; 30 : 846.
39. Jain AK, Vargas R, McMahon FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 : 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 : 929.
41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J: Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35 : 141A.
42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146 : 622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV : effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121 : 969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996; 30 : 94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992; 146 : 626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997; 39 : 215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46 : 197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51 : 367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS: Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27 : 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146 : 622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995; 43 : 614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA : A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66 : 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D : Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74 : 164-167.

55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30 : 94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K: A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70 : 22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O: Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994; 49 : 424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G: Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149 : 632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G : Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997; 131 : 683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992; 146 : 626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA: Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119 : 803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 : 147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49 : 154.
64. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 : 593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR: Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991; 29 : 124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G: A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996; 10 : 387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48 : 103-107.
68. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 : 929.
69. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez-Granados R: Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59 : 579-588.
70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119 : 811-814.

71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP : A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117 : 76-82.
72. Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991; 6 : 158.
73. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154 : 311-316.
74. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(l) : 108-110.
75. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
76. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
77. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994; 121 : 289-300.
78. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 477-484.
79. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16 : 173-181.
80. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginserg D, Szeto C, Kathleen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M : The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155 : 1049-1054.
81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22 : 183-189.
82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24 : 1137-1144.
83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987; 3 : 645-653.
84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987; 7(5):413-416.
85. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
86. Ragheb M, Alvin C : Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 : 161-163.
87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S : Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49 : 345-376.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L : Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 : 897-906.

89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992; 12 : 403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995; 17 : 587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39 : 520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and 3epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995; 3 : 169-190.
93. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C : Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19 : 854-859.
95. Forsyth, DR, Jayasinghe, KSA, Roberts, CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with ibuprofen? *Eur J. Clin Pharmacol* 1988; 35(1) :85-88.
96. Small RE, Wilmot-Pater MG, McGee BA, Willis HE. Effects of misoprostol or ranitidine on ibuprofen pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1991; 10:870-872.
97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18 : 89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S : Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
99. Lesko SM, Mitchell AA : An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995; 273(12) : 929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100 : 954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999 104 (4) : 39-49.
102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN: The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988; 7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE: A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990; 19 : 657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE: A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988; 6 : 104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15 : 310-330.
106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980; 62 : Suppl 3; 53.
107. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977; 7 : 481-485.

108. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28 : 581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243 : H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981; 31 : 92P.
111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
112. Thompson MICROMEDIX. Anti-inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic): USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:382-425.
113. BRT #84-24. Acute Oral Toxicity in Albino Rats Administered Test Article MV#1405-34, MV#1518-112, MV#1913-157, MV#1913-43 or MV#1913-44. Bio-Research Laboratories LTD, 1984.
114. BRT #84-32. Fourteen Day Oral Toxicity Study in Rats. International Research and Development Corporation, 1985.
115. BRT #85-09. 13 Week Oral Toxicity Study in Rats. International Research and Development Corporation, 1986.
116. BRT #84-33. Fourteen Day Oral Toxicity Study in Dogs, International Research and Development Corporation, 1986.
117. BRT #85-12. Thirteen Week Oral Toxicity Study in Dogs, International Research and Development Corporation, 1986.
118. BRT #84-35. Range-Finding Teratology Study in Rats, International Research and Development Corporation, 1985.
119. Study # 93-4058. A Segment II Teratology Study in Rats with WH-555-002, Pharmaco LSR, Inc., 1995.
120. BRT #85-07. Teratology Study in Rats, International Research and Development Corporation, 1985.
121. BRT #84-36. Range-Finding Teratology Study in Rabbits, International Research and Development Corporation, 1985.
122. BRT #85-08. Teratology Study in Rabbits, International Research and Development Corporation, 1985.
123. AE-98-01. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study I. Whitehall-Robins Inc. (on file) September 7, 2000.
124. AE-98-02. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study II. Whitehall-Robins Inc. (on file) September 6, 2000.
125. AE-04-14A. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study Using Actigraphy to Objectively Measure Sleep Efficacy. Wyeth Consumer Healthcare Inc. (on file) May 18, 2005.
126. Health and Welfare Canada. Regulatory Proposals Regarding Antihistamines, Nasal Decongestants and Anticholinergics In Nonprescription Cough and Cold Remedies. Health Protection Branch Information Letter No.784, 1990.
127. Thompson MICROMEDIX. Antihistamines (Systemic): USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:341-358.

128. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: Antihistamine Drugs- Antihistamine General Statement. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:2-9.
129. Thompson MICROMEDIX. Diphénhydramine and Related Agents: POISINDEX Summary 2005.
130. Canadian Pharmacists Association. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, Nytol Product Monograph, Glaxo Smithkline Consumer Healthcare 2005.
131. Scharman EJ, Erdman A, Wax WM, Cyka PA, Caravati M, Nelson LS, Manoguerra AS, Christianson G, Olson KR, Woolf AD, Keyes DC, Booze LL, Troutman WG: Diphénhydramine and Dimenhydrinate Poisoning: An Evidence-Based Consensus Guideline for Out-Of-Hospital Management. Guidelines for the Management of Poisoning, American Association of Poison Control Centres, Washington D.C. 2005. Published in Clinical Toxicology. 2006; 44 : 205-23.
132. AE-97-08. Clinical Study Report: Advil PM Maximum Use Safety and Efficacy Study. Whitehall-Robins Inc. (on file) August 20, 2001.
133. WM-716. Summary Report No. 931164: Single Dose, Open Label, randomized, 3-Way Crossover Pharmacokinetic Interaction Study Comparing Ibuprofen / Diphénhydramine Combination to Individual Doses of Ibuprofen and Diphénhydramine. Whitehall-Robins Inc. (on file).
134. USPDI 25TH Edition, 2005
135. Merck Index , Fourteenth Edition, 2006.
136. Carruthers SG, Shoeman DW, Hignite CE, Azarnoff DL. Correlation between plasma diphénhydramine level and sedative and antihistamine effects. Clin Pharmacol Ther 1978; 23:375-382.
137. Simons KJ, Watson WTA, Martin TJ, Chen XY, Simons FER. Diphénhydramine : pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children. J Clin Pharmacol 1990;30:665-671.
138. Bilzer W, Gundert-Remy U, Weber E. Relationship between antihistaminic activity and plasma level of diphénhydramine. Eur J Clin Pharmacol 1974;7:393-395.
139. Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinet 1981;6:429-453.
140. Health and Welfare Canada. Second Report of the Expert Advisory Committee on Nonprescription Cough and Cold Remedies to the Health Protection Branch: Antitussives, Expectorants and Bronchodilators. April 1989.
141. Health Products and Food Branch. Guidance Document : Non-prescription Oral Paediatric Cough and Cold Labelling Standard. February 2009.
142. William G Berlinger MD, Mark J Goldberg MD, Reynold Spector MD, Chao-Kuo Chiang PhD and M M Ghoneim MD. Diphénhydramine : Kinetics and psychomotor effects in elderly women. Clin Pharmacol Ther 1982; 32:387-391.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit Ibuprofène et chlorhydrate de diphénydramine

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Advil^{MD} Toux, Rhume et Grippe Nuit est utilisé pour le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume et à la grippe (influenza) :

- toux sèche
- éternuements
- écoulement nasal
- fièvre et frissons
- maux de tête
- douleurs et courbatures
- maux de gorge

Les effets de ce médicament :

Ce produit contient deux médicaments : l'ibuprofène (soulage la douleur et abaisse la fièvre) et le chlorhydrate de diphénydramine (antihistaminique et antitussif).

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

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si :

- vous avez un ulcère gastroduodéal, des antécédents d'ulcères récurrents ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif;
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou vous faites de l'asthme;
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS), de l'acétaminophène, d'autres AINS (p. ex., le naproxène) ou d'autres produits renfermant de l'ibuprofène;
- vous souffrez d'hypersensibilité ou d'une allergie connue ou soupçonnée à l'ibuprofène ou à d'autres AINS, à l'AAS ou à d'autres salicylates, à la diphénydramine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de ce médicament;
- vous êtes enceinte.

Les ingrédients médicinaux :

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénydramine

Les ingrédients non médicinaux :

Huile de noix de coco, rouge n° 33 D&C, bleu n° 1 FD&C, gélatine, encre pharmaceutique, polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, eau purifiée, sorbitane, sorbitol.

La présentation :

Chaque Liqui-Gel (capsule de gélatine) contient 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium) et 25 mg de chlorhydrate de diphénydramine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Provoque de la sédation ou de la somnolence. Ne pas utiliser pendant la journée.**
- La prudence est de mise chez les patients sujets à une irritation de l'appareil digestif.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ce produit si :

- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez une maladie pulmonaire chronique;
- vous êtes atteint de glaucome;
- vous avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- vous avez une maladie auto-immune (comme le lupus);
- vous faites de l'hypertension;
- vous avez une maladie cardiaque;
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous avez une autre maladie grave;
- vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous allaitez.

Évitez de conduire un véhicule ou d'être aux commandes d'une machine lorsque vous prenez ce produit.

Consultez un médecin si le mal de gorge dure plus de deux jours.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit incluent :

- les antihistaminiques, les tranquillisants, l'alcool et les autres médicaments sédatifs;
- la digoxine;
- les diurétiques (p. ex., pour le ballonnement ou les troubles cardiaques);
- l'insuline;
- le lithium;
- les médicaments contre l'hypertension ou la dépression, y compris les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- le méthotrexate;
- les antidiabétiques oraux;

- les autres analgésiques, aide-sommeil ou médicaments contre le rhume.

Ne prenez pas ce produit en même temps que d'autres médicaments renfermant des analgésiques (p. ex., ibuprofène, AAS, acétaminophène, naproxène) ou de la diphénhydramine (p. ex., médicaments contre les allergies, sédatifs, médicaments contre la toux, le rhume ou la grippe, antinauséux).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes (≥ 16 à 65 ans) : Prenez une seule dose de 1 ou 2 Liqui-Gels le soir. Ne dépassez pas la dose recommandée, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne dépassez pas 1200 mg d'ibuprofène et 300 mg de diphénhydramine (y compris les 200-400 mg d'ibuprofène et 25-50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine de la dose d'Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit) en 24 heures. Ne prenez pas Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit moins de 4-6 heures après la dernière dose d'ibuprofène ou de diphénhydramine. Voir *Interactions médicamenteuses* pour des exemples de produits qui renferment ces ingrédients. N'utilisez pas ce médicament plus de 3 nuits consécutives pour la fièvre ou plus de 5 nuits consécutives pour la douleur ou les symptômes du rhume.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 16 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

Surdose :

En cas de surdose, cessez d'utiliser ce produit et appelez un médecin ou un centre antipoison immédiatement, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prendre une fois le soir, avant le coucher. Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose recommandée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si des brûlures d'estomac, des nausées, des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée, de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, des étourdissements, de la rétention aqueuse, ou tout autre effet indésirable ou symptôme inexpliqué se manifestent pendant la prise d'Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

N'utilisez pas de produit topique renfermant de la diphénhydramine si vous prenez Advil Toux, Rhume et Grippe Nuit.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

CESSEZ D'UTILISER ce produit et consultez immédiatement votre médecin en cas de douleurs abdominales, de réaction allergique (démangeaisons, cloques, éruptions cutanées, rougeurs, etc.), de tout changement de la vision, de sang dans les vomissements, de selles noires ou contenant du sang, de douleurs à la vessie, d'hallucinations ou de troubles d'élocution.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament à la température ambiante (15-30 °C).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada inc., Mississauga, ON L4Z 3M6, au : 1-888-869-9384.

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

Monographie offerte sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

Dernière révision : 29 janvier 2013

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- § En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- § Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- § En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701E
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.