

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **ADVIL RHUME ET GRIPPE ADVIL DOULEUR ET RHUME DE CERVEAU NUIT**

Caplets de 200 mg d'ibuprofène et de 38 mg de citrate de diphénhydramine

Analgésique, antipyrétique et antihistaminique

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

Date de révision :  
Le 23 juin 2011

Numéro de contrôle : 147147

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	24
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
MICROBIOLOGIE.....	31
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>42</b>

# ADVIL RHUME ET GRIPPE ADVIL DOULEUR ET RHUME DE CERVEAU NUIT

Caplets d'ibuprofène et de citrate 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	Caplet : 200 mg d'ibuprofène et 38 mg de citrate de diphénhydramine	Aucun. <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit (caplets d'ibuprofène et de citrate de diphénhydramine) sont indiqués pour le soulagement des symptômes du rhume et de la grippe, y compris les courbatures, les douleurs, le mal de gorge, la fièvre, les maux de tête, l'écoulement nasal, les éternuements, le larmolement et les picotements des yeux.

#### 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit chez cette population n'est donc pas recommandée (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*). [138]

#### Enfants (< 16 ans) :

Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit ne sont pas indiqués 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 [135].
- L'ibuprofène et la diphénhydramine sont associés à une hypersensibilité. Les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à toute substance entrant dans la composition de la préparation ou du contenant ne doivent pas utiliser ce produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section *PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la monographie. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS [136].
- Les produits contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux; ils ne doivent pas non plus être pris par les patients 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 se sont produites chez de tels sujets. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus

courent un risque de réaction sévère, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable [135].

- En présence d'une insuffisance hépatique marquée ou d'une hépatopathie évolutive.
- Lorsque la fonction rénale est lourdement altérée ou détériorée (clairance de la créatinine < 30 mL/min). La surveillance s'impose chez les sujets qui présentent une atteinte rénale de gravité moindre en raison du risque de détérioration de leur fonction rénale lorsqu'ils prennent des AINS.
- L'utilisation concomitante d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit et de tout autre AINS n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.
- Les enfants qui souffrent de maladies rénales ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne devraient pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie avec de la fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement ni au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse [17].

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit doivent être employés avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique*; et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- La prudence est de mise chez les patients sujets à une irritation du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif* et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques*).
- La néphrotoxicité 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 (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).
- Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire*).
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).

## Généralités

Comme les autres médicaments anti-inflammatoires, l'ibuprofène peut masquer les signes habituels d'infection [135].

Les patients atteints de glaucome, d'une affection pulmonaire chronique (asthme, 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 de la grippe comme les picotements des yeux, le larmoiement et l'écoulement nasal ne s'estompent pas dans les 5 jours [126].

### **Carcinogène et mutagène**

Sans objet

### **Système cardiovasculaire**

Ibuprofène : La prise d'ibuprofène peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant une fonction cardiaque inadéquate, une hypertension artérielle et des palpitations [135].

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 signalée dans des rapports de cas portant sur des patients atteints de troubles mentaux [17].

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

Les patients atteints d'un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Système endocrinien/métabolisme**

Les patients atteints d'une maladie thyroïdienne ne doivent pas prendre ce médicament, sauf sur l'avis d'un médecin [136].

### **Équilibre hydroélectrolytique** [135]

De la rétention liquidienne 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres troubles prédisposant à une rétention liquidienne.

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** [135]

Une toxicité gastro-intestinale grave, parfois sévère et occasionnellement mortelle, notamment l'ulcération et la perforation gastro-duodénales 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit doivent être administrés sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, 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 hémoglobine 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, il faut cesser immédiatement la prise d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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.

La diphénhydramine peut causer des malaises épigastriques, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la constipation [16].

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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 sont devenus sévères lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit interrompre immédiatement le traitement par Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et par Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit pour favoriser la guérison. Le traitement doit être interrompu avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements [135].

La diphénhydramine peut augmenter le risque de pollakiurie et causer de la difficulté à uriner, une rétention urinaire ou des règles précoces [16].

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

### **Hématologie** [135]

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.

La diphénhydramine a été associée à l'anémie hémolytique, à la thrombocytopénie et à l'agranulocytose [16].

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** [135]

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 sévère au cours du traitement. Des réactions hépatiques sévères, 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*) [136].

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 [135].

**Diphénhydramine** : Des cas d'hypersensibilité, d'éruptions cutanées 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 [135].

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].

L'insomnie peut être le signe d'une maladie grave. Si l'insomnie dure plus de 2 semaines, le patient devrait être réévalué [130].

### **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 et de diphénhydramine [16]. 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe ni Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit [135].

### **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** [135]

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 prérenales 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 prudence en présence d'insuffisance rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit, et le patient devrait être étroitement surveillé.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée [135].

### **Appareil respiratoire**

Dans le cadre d'un traitement par la diphénhydramine, un épaississement 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 [135].

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Sans objet

### **Peau**

Des réactions cutanées graves (comme la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) peuvent se produire chez les patients recevant des AINS. Ces réactions graves peuvent survenir sans signe avant-coureur; il faut donc dire aux patients de consulter leur médecin traitant en présence d'éruptions cutanées, de cloques, de fièvre ou d'autres signes d'hypersensibilité (comme le prurit). La prise d'AINS doit être interrompue dès l'apparition d'éruptions cutanées ou d'autres signes d'hypersensibilité [137]. La diphenhydramine peut provoquer une photosensibilité ainsi qu'une sudation excessive [16] (voir *EFFETS INDÉSIRABLES, Peau*).

### **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 [135] (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

Diphenhydramine : Aucune étude comparative n'a été effectuée après de femmes ou d'animaux. La diphenhydramine peut causer une augmentation de l'activité utérine et provoquer un accouchement prématuré. Il importe donc de faire preuve de prudence 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 [136].

Diphenhydramine : Des données indiquent que la diphenhydramine 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 diphenhydramine est excrétée dans le lait [17]. Comme les antihistaminiques posent généralement un risque accru pour les nourrissons, les nouveau-nés et les prématurés, Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit sont contre-indiqués chez les mères qui allaitent.

**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 [135].

Les personnes âgées sont également plus sensibles aux effets indésirables de la diphenhydramine : étourdissements, sédation, troubles de la coordination et hypotension [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 [135].

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pour les *Mises en garde* et *précautions* associées à l'utilisation d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et

rhume de cerveau 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 [138].*

### **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 de l'association ibuprofène-diphénhydramine administrée 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 de l'association ibuprofène-diphénhydramine 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/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 les sous-groupes établis selon l'âge et le sexe; ainsi, l'emploi de l'association ibuprofène-diphénhydramine chez les patients âgés ne soulève pas de préoccupations particulières quant à l'innocuité [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)	
<b>Système nerveux</b>	6 (3,6)	20 (12,7)	40 (12,4)	41 (12,6)	<b>0,004</b>
Somnolence	4 (2,4)	14 (8,9)	28 (8,7)	25 (7,7)	<b>0,032</b>
Étourdissements	2 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,5)	9 (2,8)	0,414
<b>Appareil digestif</b>	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
<b>Organisme dans son ensemble</b>	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
<b>Appareil respiratoire</b>	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.

Remarque : les Liqui-Gels Advil Nuit renferment 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine.

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)	$p^+$
<b>Tout appareil ou système</b> Toutes	6 (15,0 %)	12 (9,8 %)	7 (5,9 %)	0,175
<b>Organisme dans son ensemble</b> Toutes	4 (10,0 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	0,017*
Céphalée	4 (10,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0,004*
<b>Appareil digestif</b> 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
Douleurs abdominales	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,142
<b>Système nerveux</b> Toutes	1 (2,5 %)	5 (4,1 %)	0 (0,0 %)	0,069 <sup>b</sup>
Étourdissements	1 (2,5 %)	4 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0,129

+ Test exact de Fisher; \* Statistiquement significatif ( $p \leq 0,05$ ); <sup>b</sup> 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 diphenhydramine 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/diphenhydramine 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/diphenhydramine : 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)	$p^+$
<b>Tout appareil ou système</b> Toutes	8 (20,0 %)	14 (11,7 %)	7 (5,7 %)	0,027*
<b>Organisme dans son ensemble</b> Toutes	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Céphalée	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
<b>Appareil digestif</b> 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*
<b>Système nerveux</b> Toutes	1 (2,5 %)	2 (1,7 %)	1 (0,8 %)	0,519
Agitation	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141
<b>Peau et annexes cutanées</b> 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 sévères pour les deux médicaments lorsqu'ils sont pris aux posologies indiquées pour la vente libre [87].

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 %) [toutes les valeurs  $p < 0,035$ ]. 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 sévères 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 [136].

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 duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, dysfonctionnement hépatique (ASAT, bilirubine sérique et phosphatase alcaline) [135].

### **Allergies**

Fréquence < 1 % : anaphylaxie (voir *CONTRE-INDICATIONS*). Relation de cause à effet inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux [135].

### **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 [135].

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 [135].

### **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 : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson [135].

### **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) [135].

### **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 [135].

### **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) [135].

### **Foie**

Jusqu'à 15 % des patients traités par l'ibuprofène peuvent présenter une élévation des enzymes hépatiques [135].

### **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 [135].

**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 [135].

**Métabolisme**

Fréquence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention liquidienne [135].

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

- Acétaminophène : augmentation possible du risque d'effets indésirables rénaux.
- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS, notamment l'ibuprofène : peut causer des effets indésirables additifs (voir *CONTRE-INDICATIONS*).
- Anticoagulants : augmentation possible du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex., saignements et ulcérations).
- Antihypertenseurs : les bienfaits et les risques doivent être soupesés chez chaque patient.
- Digoxine : augmentation possible de la concentration de digoxine dans le sang et du risque de toxicité de la digoxine.
- Diurétiques : réduction possible de l'effet diurétique.
- Hypoglycémiant (agents oraux et insuline) : augmentation possible du risque d'hypoglycémie.
- Lithium : possibilité d'accroissement des taux de lithium dans le plasma, de réduction de la clairance rénale du lithium et d'augmentation du risque de toxicité du lithium.
- Méthotrexate : augmentation possible du risque de toxicité du méthotrexate.

### Aperçu

Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit ne sont pas recommandés pour une utilisation concomitante avec un autre AINS, y compris l'AAS. Les médicaments qui interagissent ou pourraient interagir avec Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit comprennent l'acétaminophène, le naproxène, l'alcool et autres déprimeurs 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 rapports de cas, des études sur les interactions médicamenteuses ou un risque d'interaction grave ou intense (p. ex., médicaments identifiés comme étant contre-indiqués) [138].

### **Acétaminophène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'utilisation concomitante avec Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit n'est pas conseillée puisque cela peut accroître le risque d'effets indésirables touchant les reins [135].

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

L'utilisation concomitante d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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 la 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 [135,136] (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

### **Alcool et autres médicaments déprimeurs du SNC**

En raison de la possibilité d'effets additifs déprimeurs sur le SNC, les patients doivent éviter les boissons alcoolisées lors de la prise d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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 1600 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 2400 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 1200 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** [135].

### **Apomorphine** [134]

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

### **Anticoagulants coumariniques** [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. Plusieurs des nombreuses études comparatives de courte durée n'ont pas pu montrer que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de prothrombine ni différents autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent lorsqu'il administre Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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 [135].

### **Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>**

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 [135].

### **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 de 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 diphényhydramine sur le SNC [134].

La diphényhydramine ne doit pas être administrée aux patients prenant Eldepryl<sup>®</sup>, Marplan<sup>®</sup>, Nardil<sup>®</sup> ou Parnate<sup>®</sup> [17].

### **Naproxène**

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation simultanée avec Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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 antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), de la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines [135].

### **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 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour la douleur, sauf sur l'avis d'un médecin.

Les problèmes d'innocuité à prendre en considération pour déterminer le schéma posologique d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe ou d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit pour chaque patient s'appliquent aux :

- Patients de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis, chez qui Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit ne sont pas recommandés (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

Adultes (≥ 16 à 65 ans) : Prendre 1 ou 2 caplets toutes les 6 heures. Ne pas prendre plus de 6 caplets par jour.

### **Dose oubliée**

Continuer à prendre 1 ou 2 caplets toutes les 6 heures au besoin après avoir oublié une dose. Ne pas doubler la dose recommandée en cas d'oubli d'une dose [136].

### **Administration**

Voir *Posologie recommandée et réglage posologique*.

## SURDOSAGE

### Symptômes de surdosage [135]

Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit contiennent de l'ibuprofène et de la 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 convulsions et/ou des arythmies cardiaques ont causé des décès. 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 [135]

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.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquer avec votre centre antipoison régional.

### **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 diphenhydramine**

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

Une dose maximale tolérée de 16 g (environ 177 mg/kg) a été rapportée en 1999 chez une femme de 35 ans. La femme s'est rétablie par suite d'une hémoperfusion au charbon et d'une hémodialyse [139].

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

Selon un rapport 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].

On a rapporté qu'une surdose de diphenhydramine pendant la grossesse produisait des effets semblables à ceux de l'ocytocine sur la sensibilité utérine (contractions régulières, fortes et transitoires de l'utérus), traitables par perfusion intraveineuse de magnésium [140].

## **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.

#### **Diphenhydramine**

La diphenhydramine est un antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> 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].

#### **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].

#### **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.

### **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.

#### **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<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit doivent être conservés à la température ambiante (15-30 °C), dans un contenant bien fermé.

**Autre :** Conserver dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque caplet Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe et Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit contient 200 mg d'ibuprofène et 38 mg de citrate de diphénhydramine.

Ingrédients non médicinaux : stéarate de calcium, cire de carnauba, silice colloïdale, amidon de maïs, croscarmellose sodique, bleu n° 2 FD&C, bécénate de glycérol, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, polydextrose, amidon pré-gélatinisé, propylène glycol, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon de sodium, acide stéarique, dioxyde de titane.

Les caplets sont offerts dans des flacons de 20, 40, 72, 80 et 180 unités, dans des plaquettes alvéolées de 10 unités et dans des sachets de 2 unités



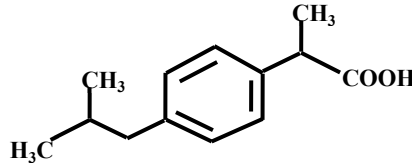
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

#### Ibuprofène [135]

Dénomination commune :	ibuprofène
Nom chimique :	acide alpha-méthyle-4-(2-méthylpropyl) benzène-thanoïque
Autres dénominations :	acide p-isobutylhydratropique acide 2-(4-isobutyphényl) propionique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{13}H_{18}O_2$ 206,28 daltons
Formule développée :	

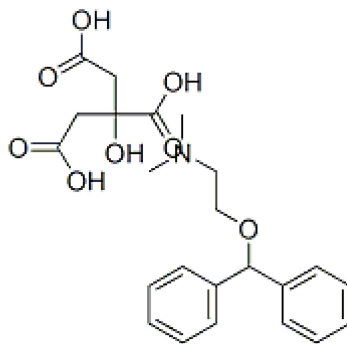


Propriétés physicochimiques :	Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dégageant une odeur caractéristique.
Solubilité :	Faible solubilité dans l'eau (< 0,1 mg/mL), soluble dans 1 part pour 1,5 part d'alcool, 1 part pour 1 de chloroforme, 1 part pour 2 d'éther et 1 part pour 1,5 d'acétone. L'ibuprofène est aussi soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.
Valeur de pKa :	pKa = 4,43
Point de fusion :	75-78 °C

#### Citrate de diphénhydramine

Dénomination commune :	citrate de diphénhydramine
Nom chimique :	monocitrate de 2-(diphénylméthoxy)-N,N-diméthyléthanamine
Formule moléculaire :	$C_{17}H_{21}NO \cdot C_6H_8O_7$
Masse moléculaire :	447,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche

Solubilité dans l'eau : 0,5 %

Point de fusion : 146-150 °C (écarts de 2 °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 [142-144]. 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 [144]. À la suite de l'administration par voie orale et intraveineuse de 50 mg de diphénhydramine, une concentration plasmatique entre 25 et 50 ng/mL a été observée; dans cette plage de concentrations plasmatiques, la diphénhydramine a produit un effet antihistaminique important sans sédation notable [142]. 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, de 88 et de 40 mg/kg, respectivement) a produit une réponse antihistaminique plus prononcée chez les enfants que chez les jeunes adultes et les personnes âgées. Les valeurs  $E_{\max}$  (effet maximum attribuable au médicament) 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  $EC_{50}$  (concentration du médicament produisant 50 % de la valeur  $E_{\max}$ ) étaient respectivement de 7,8, de 8,0 et de 38,7 ng/mL [143].

#### **Études portant sur l'ibuprofène et le citrate de diphénhydramine**

Lors d'une étude de pharmacocinétique préliminaire, on a comparé les propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène (2 capsules à 200 mg) et du citrate de diphénhydramine (2 capsules à 38 mg) administrés simultanément à celles qu'on a observées avec l'administration de chaque médicament seul chez des sujets à jeun [133]. L'étude a démontré qu'il n'y a pas d'interaction entre l'ibuprofène et la diphénhydramine lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément à des sujets à jeun. Comme l'indiquent les tableaux 3 et 4, les paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments sont semblables, que ceux-ci soient administrés seuls ou en association.

**Tableau 3. WM-716 : Paramètres pharmacocinétiques de la diphenhydramine : moyenne ± écart-type [133]**

Traitement (taille de l'échantillon)	C <sub>max</sub>	ASCI ng-h/mL	T <sub>max</sub> (h)	t ½	Kel (1/h)
Citrate de DPH 76 mg (A) (n = 23)	56,3 ± 15,9	598,8 ± 199,0	2,95 ± 1,00	9,64 ± 2,08	0,08 ± 0,02
Citrate de DPH 76 mg + IBU 400 mg (C) (n = 23)	61,7 ± 23,9	608,7 ± 211,9	2,76 ± 0,69	10,10 ± 2,36	0,07 ± 0,02
Coefficient C/A <sup>+</sup>	107,4 %	101,4 %	--	--	--
C/A, IC à 90 % <sup>+</sup>	99,7-115,7 %	95,9-107,3 %	--	--	--

DPH = diphenhydramine

IBU = ibuprofène

<sup>+</sup> dérivé de données transformées par logarithme

-- = Non effectué

**Tableau 4. WM-716 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène : moyenne ± écart-type [133]**

Traitement (taille de l'échantillon)	C <sub>max</sub>	ASCI ng-h/mL	T <sub>max</sub> (h)	t ½	Kel (1/h)
IBU 400 mg (B) (n = 23)	36,1 ± 7,4	112,7 ± 24,9	1,42 ± 1,13	1,83 ± 0,30	0,39 ± 0,06
Citrate de DPH 76 mg + IBU 400 mg (C) (n = 23)	36,4 ± 7,0	109,5 ± 27,6	1,35 ± 0,99	1,82 ± 0,29	0,39 ± 0,06
Coefficient C/B <sup>+</sup>	101,2 %	96,5 %	--	--	--
C/B, IC à 90 % <sup>+</sup>	94,8-108,2 %	92,6-100,6 %	--	--	--

DPH = diphenhydramine

IBU = ibuprofène

<sup>+</sup> dérivé de données transformées par logarithme

-- = Non effectué

**Étude de biodisponibilité comparative (volume 4, section 11.4.1.3 et volume 2, section 2.5)**

Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité avec répartition aléatoire et triple permutation menée auprès de volontaires sains à jeun, on a comparé la rapidité et le taux d'absorption de l'ibuprofène et de la diphenhydramine à la suite d'une dose orale unique de 2 caplets d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe/Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit (ibuprofène à 200 mg et citrate de diphenhydramine à 38 mg), de 2 caplets Advil (ibuprofène à 200 mg; un produit de Wyeth Soins de santé inc.) et de 2 comprimés Dimetane Allergie (citrate de diphenhydramine à 38 mg; un produit de Wyeth Soins de santé inc.). Les résultats issus des données quantitatives provenant de 28 sujets (15 hommes et 13 femmes) sont résumés dans les tableaux 5 et 6.

**Tableaux résumant les données comparatives**

**Tableau 5**

Ibuprofène (2 x 200 mg) Données quantitatives				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit étudié* (n = 28)	Témoin† (n = 28)	Coefficient en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	147,77 151,32 (23,56)	149,88 153,07 (21,09)	98,59 %	De 95,97 % à 101,28 %
ASC <sub>I</sub> (µg h/mL)	152,64 156,48 (23,84)	155,49 159,41 (23,43)	98,19 %	De 95,69 % à 100,75 %
C <sub>max</sub> (µg/mL)	37,14 37,59 (15,11)	37,54 37,92 (14,17)	99,01 %	De 94,68 % à 103,52 %
T <sub>max</sub> § (h)	1,50 (0,50 – 5,00)	1,75 (0,50 – 4,00)		
T <sub>½</sub> € (h)	2,21 (17,97)	2,20 (17,32)		

\* 2 caplets Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe/Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit (ibuprofène à 200 mg et citrate de diphenhydramine à 38 mg; Wyeth Soins de santé, Mississauga, ON, Canada)

† 2 caplets/comprimés Advil<sup>MD</sup> (ibuprofène à 200 mg; Wyeth Soins de santé, Mississauga, ON, Canada)

§ Exprimé comme médiane (min.-max.) seulement

€ Exprimé comme moyenne arithmétique (CV en %) seulement

**Tableau 6**

Diphénhydramine (2 x 38 mg) Données quantitatives Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit étudié* (n = 28)	Témoin† (n = 27)	Coefficient en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	657,10 705,69 (38,86)	635,09 681,93 (36,98)	103,71 %	De 98,85 % à 108,82 %
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	705,41 764,61 (41,07)	684,21 741,92 (39,61)	103,29 %	De 98,55 % à 108,26 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	81,74 87,13 (37,70)	73,17 77,83 (35,83)	112,55 %	De 103,48 % à 122,42 %
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,78 (0,75 – 5,00)	2,25 (1,00 – 5,00)		
T <sub>½</sub> <sup>ε</sup> (h)	9,40 (18,42)	9,48 (19,04)		

\* 2 caplets Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe/Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit (ibuprofène à 200 mg et citrate de diphénhydramine à 38 mg; Wyeth Soins de santé, Mississauga, ON, Canada)

† 2 comprimés Dimetane Allergie (citrate de diphénhydramine à 38 mg; Wyeth Soins de santé, Mississauga, ON, Canada)

§ Exprimé comme médiane (min.-max.) seulement

ε Exprimé comme moyenne arithmétique (CV en %) seulement

**On a observé que l'ibuprofène et la diphénhydramine, administrés à jeun sous forme de caplets Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe/Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit, sont bioéquivalents à l'ibuprofène administré sous forme de caplets Advil seuls et à la diphénhydramine administrée sous forme de comprimés Dimetane Allergie seuls.**

## 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<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), 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 aorto-pulmonaire 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 réduction 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<sub>2</sub> 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 marqué au 14C en fin de gestation [105]. Les lapines ont été tuées 3 heures après l'administration de la dose et les rates, 1,5 heure après. Des échantillons sanguins ont été prélevés des mères et des fœtus. On a observé que les concentrations de matériel radiomarqué étaient semblables dans le sang des mères et des fœtus, ce qui indique que l'ibuprofène et ses métabolites traversent facilement le placenta pour passer 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 détecté dans l'urine [105].

Chez des volontaires sains 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 eu un effet moindre sur l'agrégation provoquée par l'ADP que sur l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet 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 [136].

### **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 H<sub>2</sub>, sur les paramètres cardiovasculaires avec et sans médication préalable. On a administré 200 mg de cimétidine par voie intraveineuse le 1<sup>er</sup> jour. La tension artérielle moyenne a chuté en moins de 2 minutes et est restée inférieure à la tension artérielle initiale pendant la période de mesure de 8 minutes. La diphénhydramine, un antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub>, 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<sup>e</sup> jour. La tension artérielle moyenne n'a pas changé. Les auteurs ont conclu que la cimétidine avait suffisamment de caractéristiques des récepteurs H<sub>1</sub> pour avoir un effet sur la tension 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 doses létales médianes (DL<sub>50</sub>) de l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Voie orale	800 mg/kg
	Voie intrapéritonéale	320 mg/kg
Rats	Voie orale	1600 mg/kg
	Voie 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 de 125 mg/kg et plus d'ibuprofène chez les chiens ont causé des

vomissements, une albuminurie transitoire, des pertes de sang dans les selles et l'érosion de l'antra pylorique et du pylore. Des doses de 20 ou de 50 mg/kg n'ont causé aucun effet indésirable [105].

Les lésions intestinales sont le principal effet toxique de l'ibuprofène administré en doses répétées à des 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 soient 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].

### **Citrate de diphénhydramine**

La DL<sub>50</sub> de la diphénhydramine chez les rats est de 500 mg/kg.

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études de reproduction menées sur des animaux recevant du citrate de diphénhydramine.

### **Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine**

#### **Études de toxicité aiguë**

Les DL<sub>50</sub> 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 :

		<b>DL<sub>50</sub></b>
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. Rien n'indiquait 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 pas observé de signe 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: Ibuprofène 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 Ibuprofène and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of Ibuprofène in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofène, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of Ibuprofène. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of Ibuprofène 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 Ibuprofène. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolo G, Canali S: Topical administration of Ibuprofène 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<sub>TB</sub> (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 189-195.
14. Dollery C: Ibuprofène. In *Therapeutic Drugs*, 1<sup>st</sup> 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 Ibuprofène. *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: Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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: Ibuprofène 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 Ibuprofène in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7(8): 578-597.
25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT: Evaluation of ketorolac, Ibuprofène, 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 Ibuprofène 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, Ibuprofène, 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 Ibuprofène in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 318-322.
29. Mehlich DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of Ibuprofène 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 Ibuprofène 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: Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène, 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 Ibuprofène for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980; 73(8):999-1002.
38. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of Ibuprofène 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 Ibuprofène in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of Ibuprofène 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 Ibuprofène suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994; 35: 141A.
42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of Ibuprofène vs acetaminophen. *AJDC* 1992; 146: 622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV: effect of age on Ibuprofène pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992; 121: 969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990; 27: 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of Ibuprofène and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996; 74: 164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A: Efficacy of Ibuprofène 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 Ibuprofène and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991; 70: 22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopečna L, Brazdova L, Vintrova O: Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991; 119: 803-811.
62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofène 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 Ibuprofène 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: Ibuprofène 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 Ibuprofène (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: Ibuprofène prophylaxis for ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES 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 Ibuprofène versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991; 119: 811-814.
71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1): 108-110.
75. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between Ibuprofène and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
76. Slattery JT, Levy G: Effect of Ibuprofène 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 Ibuprofène on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988; 16: 173-181.
80. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kathlenen 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène. *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: Ibuprofène can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 161-163.
87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofène 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 Ibuprofène maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription Ibuprofène: 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 Ibuprofène 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 Ibuprofène. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Low-dose diclofenac, naproxen, and Ibuprofène cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199; 19: 854-859.
95. Forsyth, DR, Jayasinghe, KSA, Roberts, CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with Ibuprofène? *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 Ibuprofène 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 Ibuprofène new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of Ibuprofène suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, in press.
99. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric Ibuprofène. 1995; 273(12): 929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term Ibuprofène use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100: 954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and Ibuprofène 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 Ibuprofène concentrations and toxicity in acute Ibuprofène overdose. *Human Toxicol* 1988; 7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE: A prospective, population-based study of acute Ibuprofène 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 Ibuprofène. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of Ibuprofène. *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 Ibuprofène dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI<sub>2</sub> 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 Ibuprofène. *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 TOXICOLOGIE of Ibuprofène. *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 TOXICOLOGIE*. 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 Ibuprofène / Diphénhydramine Combination to Individual Doses of Ibuprofène and Diphénhydramine. Whitehall-Robins Inc. (on file).
134. USPDI 25<sup>TH</sup> Edition, 2005.
135. Wyeth Consumer Healthcare Inc. Advil Adults Product Monograph. January 13, 2005.
136. Wyeth Consumer Healthcare Inc. Advil Cold & Sinus Daytime Product Monograph. May 16, 2005.
137. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: Ibuprofène. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2006.
138. Health Canada. Product Monograph Guidance. October 1, 2004.
139. Mullins ME, Pinnick RV, Terhes JM. Life threatening Diphénhydramine overdose treated with charcoal hemoperfusion and hemodialysis. *Ann Emerg Med* 1999;33:104-107.
140. Brost BC, Scardo JA, Newman RB. Diphénhydramine overdose during pregnancy: lessons learned from the past. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1376-1377.
141. RTECS. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH. Micromedia, Inc., Denver, Colorado, 1992.
142. Carruthers SG, Shoeman DW, Hignite CE, Azarnoff DL. Correlation between plasma Diphénhydramine level and sedative and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32:387-391.
143. 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.
144. Bilzer W, Gundert-Remy U, Weber E. Relationship between antihistaminic activity and plasma level of Diphénhydramine. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:293-395.
145. Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinetics* 1981;6:429-453.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

**Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe**

**Caplets d'ibuprofène et de citrate de diphénhydramine**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe. 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<sup>MD</sup> Rhume et grippe est utilisé pour le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume et à la grippe (influenza) :

- douleurs et courbatures
- maux de gorge
- fièvre
- maux de tête
- écoulement nasal
- larmolement et picotements des yeux
- éternuements

**Les effets de ce médicament :**

L'ibuprofène soulage la douleur et abaisse la fièvre. Le citrate de diphénhydramine, un antihistaminique, soulage les symptômes du rhume et de la grippe.

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

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous :

- souffrez d'hypersensibilité ou d'une allergie à l'ibuprofène ou à d'autres AINS, à l'AAS ou à d'autres salicylates, à la diphénhydramine, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux composants du contenant (voir la section des ingrédients non médicinaux de la boîte ou la section sur la composition);
- avez un ulcère gastroduodéal, une maladie gastro-intestinale ou des saignements gastro-intestinaux;
- avez une maladie grave touchant les reins ou le foie;
- avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez);
- faites de l'asthme;
- faites de l'emphysème;
- souffrez de rhinite allergique (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies);
- prenez l'un des médicaments suivants :
  - acétaminophène;
  - acide acétylsalicylique (AAS);
  - produits renfermant des antihistaminiques ou de la diphénhydramine (p. ex., produits contre la toux et le rhume, aide-sommeil);
  - inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO);
  - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

comme le naproxène et l'ibuprofène;

- êtes déshydraté (importante perte de liquides);
- avez des problèmes cardiaques, comme l'hypertension ou une maladie coronarienne sévère;
- souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- êtes enceinte ou allaitez.

**Les ingrédients médicinaux :**

Ibuprofène et citrate de diphénhydramine

**Les ingrédients non médicinaux :**

Stéarate de calcium, cire de carnauba, silice colloïdale, amidon de maïs, croscarmellose sodique, bleu n° 2 FD&C, béhénate de glycérol, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, polydextrose, amidon prégélatinisé, propylèneglycol, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon de sodium, acide stéarique, dioxyde de titane.

**La présentation :**

Chaque caplet contient 200 mg d'ibuprofène et 38 mg de citrate de diphénhydramine.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

La prudence est de mise chez les patients sujets à une irritation de l'appareil digestif.

La prudence est de mise chez les patients qui risquent de souffrir de troubles rénaux, y compris les personnes âgées et celles prenant des diurétiques.

Évitez d'utiliser ce produit si vous êtes enceinte ou allaitez.

Cessez immédiatement d'utiliser ce produit si vous avez de la difficulté à uriner ou ressentez de la douleur lorsque vous urinez.

Ce produit peut causer une somnolence importante.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **AVANT** d'utiliser Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe si vous :

- êtes atteint de diabète;
- être atteint d'un trouble thyroïdien
- vous avez une maladie des reins légère ou modérée;
- vous avez une maladie du foie légère ou modérée;
- vous avez des troubles respiratoires ou une maladie pulmonaire chronique (comme la bronchite chronique);
- vous avez des troubles de la coagulation (comme l'hémophilie);
- avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, y compris d'autres anti-inflammatoires.

Évitez de consommer de l'alcool, de conduire un véhicule ou d'être aux commandes d'une machine lorsque vous prenez ce produit. Administrer avec prudence aux personnes âgées.

Consultez un médecin si la fièvre ou la douleur dure plus de 3 jours ou si les symptômes de la grippe durent plus de 5 jours.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas ce produit si vous prenez de l'AAS.

Les substances qui peuvent interagir avec Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe incluent :

- l'acétaminophène
- les anticoagulants
- l'apomorphine
- l'alcool
- la digoxine
- les antidiabétiques (oraux) et l'insuline
- les diurétiques
- le méthotrexate
- le lithium
- le probénécide
- la thyroxine
- les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine)
- la phénytoïne
- les corticostéroïdes
- les benzodiazépines
- les médicaments contre l'hypertension
- les médicaments contre la dépression
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- les antihistaminiques (comme les médicaments contre les allergies)
- les tranquillisants ou autres sédatifs
- les AINS (y compris le naproxène et l'ibuprofène)
- les aide-sommeil
- les médicaments contre le rhume

N'utilisez pas de produit topique renfermant de la diphénhydramine si vous prenez Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe.

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

## **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

### **Posologie habituelle :**

Adultes (≥ 16 à ≤ 65 ans) : prendre 1 ou 2 caplets toutes les 6 heures sans dépasser 6 caplets par jour. Ne pas dépasser la dose unique ou quotidienne maximale recommandée.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 16 ans ni aux adultes de plus de 65 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne pas utiliser plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour la douleur et les symptômes du rhume.

### **Surdose :**

**En cas de surdose accidentelle, appelez un médecin ou un centre antipoison immédiatement, même en l'absence de symptômes.**

### **Dose oubliée :**

Continuer de prendre 1 ou 2 caplets toutes les 6 heures. Après une dose oubliée, ne pas doubler la dose recommandée.

## **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements, des changements de la vision, de la rétention liquidienne, des démangeaisons, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans les vomissements, des selles noires ou du sang dans les selles, ou tout autre effet indésirable ou symptôme inexpliqué se manifestent pendant la prise d'Advil<sup>MD</sup> Rhume et grippe, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

On peut réduire le risque d'effets secondaires en prenant la dose la plus faible le moins longtemps possible.

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

## **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante (15-30 °C) dans un contenant hermétiquement fermé.

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

**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](http://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 0701D  
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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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.*

**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.

Dernière révision : 22 juin 2011

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOmmATEUR**

**Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit  
Caplets d'ibuprofène et de citrate de diphénhydramine**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau 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<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit est utilisé pour le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume et à la grippe (influenza) :

- douleurs et courbatures
- maux de gorge
- fièvre
- maux de tête
- écoulement nasal
- larmolement et picotements des yeux
- éternuements

**Les effets de ce médicament :**

L'ibuprofène soulage la douleur et abaisse la fièvre. Le citrate de diphénhydramine, un antihistaminique, soulage les symptômes du rhume et de la grippe.

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

Vous ne devez pas utiliser Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit si vous :

- souffrez d'hypersensibilité ou d'une allergie à l'ibuprofène ou à d'autres AINS, à l'AAS ou à d'autres salicylates, à la diphénhydramine, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux composants du contenant (voir la section des ingrédients non médicinaux de la boîte ou la section sur la composition);
- avez un ulcère gastroduodéal, une maladie gastro-intestinale ou des saignements gastro-intestinaux;
- avez une maladie grave touchant les reins ou le foie;
- avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez);
- faites de l'asthme;
- faites de l'emphysème;
- souffrez de rhinite allergique (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causé par des allergies);
- prenez l'un des médicaments suivants :
  - acétaminophène;
  - acide acétylsalicylique (AAS);
  - produits renfermant des antihistaminiques ou de la diphénhydramine (p. ex., produits contre la

- toux et le rhume, aide-sommeil);
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme le naproxène et l'ibuprofène;
- êtes déshydraté (importante perte de liquides);
- avez des problèmes cardiaques, comme l'hypertension ou une maladie coronarienne sévère;
- souffrez de lupus érythémateux disséminé;
- êtes enceinte ou allaitez.

**Les ingrédients médicinaux :**

Ibuprofène et citrate de diphénhydramine

**Les ingrédients non médicinaux :**

Stéarate de calcium, cire de carnauba, silice colloïdale, amidon de maïs, croscarmellose sodique, bleu n° 2 FD&C, bécénate de glycérol, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, polydextrose, amidon prégélatinisé, propylèneglycol, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon de sodium, acide stéarique, dioxyde de titane.

**La présentation :**

Chaque caplet contient 200 mg d'ibuprofène et 38 mg de citrate de diphénhydramine.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

La prudence est de mise chez les patients sujets à une irritation de l'appareil digestif.

La prudence est de mise chez les patients qui risquent de souffrir de troubles rénaux, y compris les personnes âgées et celles prenant des diurétiques.

Évitez d'utiliser ce produit si vous êtes enceinte ou allaitez.

Cessez immédiatement d'utiliser ce produit si vous avez de la difficulté à uriner ou ressentez de la douleur lorsque vous urinez.

Ce produit peut causer une somnolence importante.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT**

d'utiliser Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit si vous :

- êtes atteint de diabète;
- être atteint d'un trouble thyroïdien
- vous avez une maladie des reins légère ou modérée;
- vous avez une maladie du foie légère ou modérée;
- vous avez des troubles respiratoires ou une maladie pulmonaire chronique (comme la bronchite chronique);
- vous avez des troubles de la coagulation (comme l'hémophilie);
- avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, y compris d'autres anti-inflammatoires.

Évitez de consommer de l'alcool, de conduire un véhicule ou d'être aux commandes d'une machine lorsque vous prenez ce produit. Administrer avec prudence aux personnes âgées.

Consultez un médecin si la fièvre ou la douleur dure plus de 3 jours ou si les symptômes de la grippe durent plus de 5 jours.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas ce produit si vous prenez de l'AAS.

Les substances qui peuvent interagir avec Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit incluent :

- l'acétaminophène
- les anticoagulants
- l'apomorphine
- l'alcool
- la digoxine
- les antidiabétiques (oraux) et l'insuline
- les diurétiques
- le méthotrexate
- le lithium
- le probénécide
- la thyroxine
- les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine)
- la phénytoïne
- les corticostéroïdes
- les benzodiazépines
- les médicaments contre l'hypertension
- les médicaments contre la dépression
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- les antihistaminiques (comme les médicaments contre les allergies)
- les tranquillisants ou autres sédatifs
- les AINS (y compris le naproxène et l'ibuprofène)
- les aide-sommeil
- les médicaments contre le rhume

N'utilisez pas de produit topique renfermant de la diphénhydramine si vous prenez Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit.

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

## **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

### **Posologie habituelle :**

Adultes (≥ 16 à ≤ 65 ans) : prendre 1 ou 2 caplets toutes les 6 heures sans dépasser 6 caplets par jour. Ne pas dépasser la dose unique ou quotidienne maximale recommandée.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 16 ans ni aux adultes de plus de 65 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

Ne pas utiliser plus de 3 jours pour la fièvre ou plus de 5 jours pour la douleur et les symptômes du rhume.

### **Surdose :**

**En cas de surdose accidentelle, appelez un médecin ou un centre antipoison immédiatement, même en l'absence de symptômes.**

### **Dose oubliée :**

Continuer de prendre 1 ou 2 caplets toutes les 6 heures. Après une dose oubliée, ne pas doubler la dose recommandée.

## **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Si des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la nervosité, de l'insomnie, des étourdissements, des changements de la vision, de la rétention liquidienne, des démangeaisons, des éruptions cutanées, des rougeurs, des cloques, du sang dans les vomissements, des selles noires ou du sang dans les selles, ou tout autre effet indésirable ou symptôme inexpliqué se manifestent pendant la prise d'Advil<sup>MD</sup> Douleur et rhume de cerveau Nuit, cessez immédiatement l'utilisation du produit et communiquez avec un médecin.

On peut réduire le risque d'effets secondaires en prenant la dose la plus faible le moins longtemps possible.

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

### **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](http://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 0701D  
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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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.*

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante (15-30 °C) dans un contenant hermétiquement fermé.

Garder 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.

Dernière révision : 22 juin 2011