

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ANALGÉSIQUE NUIT

Capsules de gel-liquide d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

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

Analgésique/Aide-sommeil

Marcan Pharmaceuticals Inc.,
77 Auriga Drive, Unité# 4,
Ottawa, Ontario
K2E 7Z7

Date de préparation :
Le 13 septembre, 2016.

Numéro de contrôle: 197397

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	28
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES.....	32
MICROBIOLOGIE	40
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	52

ANALGÉSIQUE NUIT

Capsules de gel-liquide d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Capsules de gel-liquide : 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine	Aucun. <i>Pour la liste complète des ingrédients, consulter Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Analgésique Nuit (capsule d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine) est un médicament en vente libre combinant un analgésique et un aide-sommeil à prendre en une seule dose de 1 ou 2 capsules au coucher.

Analgésique Nuit est indiqué pour :

Pour emploi occasionnel, pour une période limitée (cinq jours ou moins) pour le soulagement de douleurs nocturnes aiguës accompagnées d'insomnie et, dans de telles circonstances, pour améliorer la durée d'un sommeil ininterrompu par la douleur.

Personnes âgées (>65 ans) :

Les données provenant d'études cliniques et de l'expérience pratique suggèrent que l'emploi chez les personnes âgées est associé à certaines différences sur le plan de l'innocuité et l'efficacité. L'emploi d'Analgésique Nuit chez cette population ne doit être recommandé que lorsqu'un médecin aura évalué le patient souffrant d'insomnie en raison de douleurs aiguës.

Enfants (<16 ans) :

Analgésique Nuit n'est pas indiqué pour les enfants <16 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients présentant un ulcère peptique évolutif, des antécédents d'ulcération récurrente ou une maladie inflammatoire du système gastro-intestinal.
- L'ibuprofène et la diphénhydramine ont tous deux été associés à l'hypersensibilité. Les patients qui sont hypersensibles à ces médicaments ou à tout ingrédient entrant dans la composition du produit ou composant du contenant ne doivent pas utiliser ce produit.

Pour la liste complète, consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie de produit. On doit tenir compte de la possibilité de réactivité croisée entre les différents AINS.

- Les produits à base d'ibuprofène ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ou chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels individus. Par ailleurs, même s'ils ont déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables, les personnes présentant les problèmes de santé précités sont plus à risque de subir de graves réactions.
- Insuffisance hépatique significative ou hépatopathie évolutive.
- Fonction rénale gravement altérée ou qui s'aggrave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes dont l'insuffisance rénale est de plus faible intensité sont à risque d'aggraver l'état de leur fonction rénale lorsqu'on leur prescrit des AINS. On doit effectuer un suivi régulier dans de tels cas.
- Il n'est pas recommandé de prendre de l'ibuprofène avec d'autres AINS, en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergiques et du potentiel d'effets secondaires additifs.
- Les enfants souffrant de maladie rénale et les enfants qui sont déshydratés en raison de perte importante de liquides des suites de vomissements, diarrhée ou ingestion insuffisante de liquides, ne doivent pas prendre de l'ibuprofène.
- L'emploi de l'ibuprofène est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de lupus érythémateux disséminé, puisqu'une réaction de type anaphylactique accompagnée de fièvre peut survenir, surtout si l'ibuprofène a déjà été administré par le passé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Utiliser avec circonspection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres pathologies les prédisposant à la rétention liquidienne. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et équilibre hydroélectrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Faire preuve de prudence chez les patients qui sont susceptibles aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères peptiques (Voir *MISES*

EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants de type coumariniques).

- La prudence est de mise chez les patients qui sont le plus à risque de toxicité rénale, comme ceux qui souffrent d'insuffisance de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal*).
- Si des symptômes urinaires, d'hématurie et de cystite se présentent, on doit immédiatement cesser la prise du médicament. (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire*).
- On doit éviter l'emploi d'ibuprofène pendant la grossesse/l'allaitement (Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et femmes qui allaitent*).
- Analgésique Nuit provoque de la sédation ou de la somnolence. Ne pas utiliser le jour.

Généralités

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

Les patients qui souffrent d'insomnie sans douleur ou de douleur qui ne provoque aucune insomnie ne doivent pas prendre ce produit.

Les patients atteints de glaucome, de maladie pulmonaire chronique (emphysème ou bronchite chronique), ou ceux qui ont de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles de col vésical ne devraient pas prendre ce médicament, sauf sur indication d'un médecin [126].

Si les symptômes de douleur aiguë et d'insomnie causés par la douleur ne s'améliorent pas en 5 jours ou s'ils sont accompagnés de fièvre, on doit consulter un médecin.

Carcinogène et mutagène

Sans objet.

Cardiovasculaire

Ibuprofène : Insuffisance cardiaque congestive chez les patients présentant une fonction cardiaque marginale, une hypertension et des palpitations.

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

Dépendance/Tolérance

L'association de butorphanol et de diphénhydramine est de plus en plus utilisée en tant que drogue d'abus. La dépendance à la diphénhydramine a été documentée dans des rapports de cas impliquant des patients souffrant de maladies mentales. [17]

Oreilles/Nez/Gorge

Les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux ne devraient pas utiliser Analgésique Nuit (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

Endocrine et métabolisme

Les patients atteints de maladie thyroïdienne ne devraient pas prendre ce médicament, sauf sur indication d'un médecin.

Équilibre hydroélectrolytique

Rétention liquidienne et œdème ont été observés chez des patients traités par l'ibuprofène. Par conséquent, à l'instar de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit tenir compte de la possibilité de précipiter une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés ou ceux dont la fonction cardiaque est compromise. Analgésique Nuit doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'autres états de santé prédisposant à la rétention liquidienne.

Avec le traitement par inflammatoires non stéroïdiens, il y a un risque possible d'hyperkaliémie, surtout chez les patients souffrant de maladies comme le diabète sucré ou l'insuffisance rénale; les patients âgés, ou chez les patients recevant, en concomitance, un traitement par des inhibiteurs des récepteurs B-adrénergiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou de certains diurétiques. On doit procéder à la détermination des électrolytes sériques périodiquement pendant le traitement à long terme, surtout chez les patients à risque.

Système gastro-intestinal

Une grave toxicité gastro-intestinale (GI), comme une ulcération peptique, une perforation et une hémorragie gastro-intestinale, parfois grave et fatale dans certains cas, peut survenir en tout temps, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par les AINS, y compris l'ibuprofène.

Des troubles mineurs du tube digestif supérieur, comme la dyspepsie, sont courants, se manifestant généralement tôt après le début du traitement. Les médecins doivent demeurer aux aguets de tout signe d'ulcération et de saignement chez les patients traités par des AINS, même en l'absence de symptômes antérieurs du tube digestif.

Chez les patients observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur de tels produits, des ulcères gastro-intestinaux supérieurs symptomatiques, des saignements manifestes ou une perforation sont survenus chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se poursuit au-delà d'un an et peut possiblement augmenter. L'incidence de ces complications augmente avec l'augmentation de la dose.

On doit administrer Analgésique Nuit sous étroite surveillance médicale aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, surtout s'ils présentent des antécédents d'ulcère peptique, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tube digestif, comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit soupeser les bienfaits du traitement par rapport aux dangers possibles.

Le médecin doit informer les patients des signes et/ou symptômes de grave toxicité gastro-

intestinale et leur dire de communiquer sans tarder avec un médecin s'ils ressentent une dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes suggérant une ulcération ou un saignement de l'appareil digestif. Puisque de graves ulcérations et saignements du tube digestif peuvent survenir sans symptômes précurseurs, les médecins doivent suivre les patients sous traitement chronique en vérifiant leur taux d'hémoglobine à intervalle régulier et en demeurant vigilant pour déceler tout signe et symptôme d'ulcération et de saignement; ils doivent informer les patients de l'importance de ce suivi.

Si l'ulcération est soupçonnée ou confirmée, ou si des saignements gastro-intestinaux surviennent, on doit immédiatement cesser le traitement et instituer le traitement approprié tout en surveillant étroitement le patient.

À ce jour, aucune des études n'a identifié de groupe de patients qui ne soit pas à risque de développer une ulcération et un saignement. Les antécédents de graves manifestations gastro-intestinales et d'autres facteurs, comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le sexe féminin et l'emploi concomitant de stéroïdes et d'anticoagulants oraux ont été associés au risque accru. Jusqu'à maintenant, toutes les études démontrent que tous les AINS peuvent provoquer les effets indésirables du tube digestif. Même si les données existantes n'identifient par clairement les différences entre les divers AINS, il est possible qu'on en fasse état dans le futur.

Il n'existe aucune preuve définitive suggérant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H2 et/ou d'antiacides pourra soit prévenir la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine dans le cas où de telles réactions indésirables se manifesteraient.

Génito-urinaire

Certains AINS sont reconnus pour causer des symptômes urinaires persistants (douleur vésicale, dysurie, fréquence urinaire), hématurie ou cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après l'initiation du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lors de la poursuite du traitement.

Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit mettre fin immédiatement au traitement par Analgésique Nuit pour permettre au système de récupérer. On doit agir de la sorte avant d'effectuer des évaluations urologiques ou d'entamer tout traitement.

La diphénhydramine n'est pas recommandée pour les personnes atteintes d'obstruction du col vésical [17].

Hématologie

Les médicaments qui inhibent la biosynthèse des prostaglandines perturbent la fonction plaquettaire à divers degrés; par conséquent, les patients pouvant être affectés de façon défavorable par une telle action doivent être sous surveillance lorsqu'on leur administre de l'ibuprofène.

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais peuvent néanmoins entraîner des conséquences graves.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, des élévations à la limite de la normale d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement inchangées, ou s'avérer passagères avec la poursuite du traitement. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes suggérant une dysfonction hépatique, ou chez lequel une anomalie d'une épreuve de la fonction hépatique est survenue, doit être évalué pour déceler le développement d'une réaction hépatique grave pendant le traitement par ce médicament. De graves réactions hépatiques, y compris une jaunisse et des cas d'hépatite fatale, ont été signalées avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que de telles réactions soient rares, si les résultats anormaux des épreuves hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques et symptômes compatibles suggérant une hépatopathie apparaissent, ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), on doit mettre fin au traitement par ce médicament.

Des épreuves de la fonction hépatique devraient être effectuées périodiquement pendant le traitement à long terme. S'il est nécessaire de prescrire ce médicament en présence d'insuffisance hépatique, on doit le faire sous étroite surveillance.

On a examiné la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991 [73]. De ce nombre, 311 716 patients ont reçu une ordonnance d'ibuprofène. L'incidence de lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la plus faible incidence parmi les 8 AINS étudiés et cette incidence était significativement inférieure à l'incidence parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxican, de fenbrufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde. D'après ces données, l'emploi à court terme d'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique ne devrait pas être problématique quant à l'apparition d'une quelconque hépatopathie.

Système immunitaire

Ibuprofène : Les patients présentant un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, de rhinite ou d'autres manifestations allergiques ne devraient pas utiliser d'AAS ou d'autres anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes fatales sont survenues chez de tels individus même s'ils avaient déjà pris des AINS par le passé sans présenter d'effets indésirables. (Voir *Contre-indications*).

On a, à l'occasion, avec certains AINS, observé des symptômes de méningite aseptique (raideur au cou, maux de tête importants, nausée et vomissements, fièvre ou troubles de la conscience). Les patients souffrant de troubles auto-immuns (lupus érythémateux disséminé, maladies des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés. Le médecin traitant doit donc être vigilant chez

ces patients afin de déceler tout signe pouvant être indicateur de cette complication.

Diphénhydramine : Hypersensibilité et anaphylaxie sont survenues avec le traitement par diphénhydramine [17].

Système nerveux central

Certains patients peuvent ressentir une somnolence, des étourdissements, des vertiges, de l'insomnie ou une dépression avec la prise d'ibuprofène. Si les patients ressentent ces effets secondaires, ils devraient faire preuve de prudence s'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance.

La diphénhydramine exerce un effet sédatif. L'alcool et d'autres dépresseurs du SNC peuvent accroître cet effet. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on conduit un véhicule ou qu'on opère de la machinerie. (*Voir Interactions médicamenteuses*) [126]

L'insomnie peut être le symptôme d'une grave maladie. Si elle persiste pendant plus de 2 semaines, le patient devrait être évalué de nouveau. [130]

Ophthalmologie

Une vision trouble et/ou réduite a été observée avec l'administration d'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si ces symptômes surviennent, l'administration du médicament devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être effectué. Les patients recevant ce médicament pendant une période prolongée devraient subir un examen ophtalmologique à intervalles réguliers. Les patients souffrant de glaucome ne doivent pas utiliser les capsules Analgésique Nuit.

Considérations périopératoires

En règle générale, le traitement par les AINS est interrompu avant une chirurgie afin de réduire le risque de saignements postopératoires [112].

Psychiatrique

Voir *Mises en garde et précautions, Neurologique*.

Pour la diphénhydramine, on a signalé une psychose avec hallucinations. Des hallucinations visuelles et auditives, une élocution inintelligible et une agitation sont survenues. [17].

Fonction rénale

On a fait état de nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies anormales des reins après l'administration à long terme d'AINS aux animaux. Chez les humains, on a rapporté des cas de néphrite interstitielle avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez les patients présentant un état précurseur de troubles rénaux entraînant une réduction de la circulation sanguine ou du volume sanguin au niveau des reins, alors que les prostaglandines rénales jouent un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut provoquer une réduction liée à la dose de formation de prostaglandines et ainsi précipiter une décompensation rénale apparente. Les patients les plus à risque de présenter cette réaction sont

ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'abandon du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est généralement suivi d'un retour à l'état qui prévalait avant d'entamer le traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins; par conséquent, on doit faire preuve de grande prudence lors de l'emploi chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Les personnes dont la fonction rénale est altérée ou se détériore (clairance de la créatinine <30 mL/min) sont à risque. Les individus dont l'insuffisance rénale est moins importante risquent d'aggraver leur état lorsqu'on leur prescrit un AINS. Dans de tels cas, on doit envisager l'emploi de doses plus faibles d'Analgésique Nuit et les patients doivent être sous étroite surveillance.

Durant le traitement à long terme, on doit surveiller la fonction rénale périodiquement.

Appareil respiratoire

On a rapporté des cas d'épaississement des sécrétions bronchiques, de serrement thoracique, de respiration sifflante et de congestion nasale avec le traitement par la diphénhydramine. [17].

Sensibilité/Résistance

Les patients qui présentent une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Fonction sexuelle/Reproduction

Sans objet.

Peau

Sans objet.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Ibuprofène : Des études de reproduction sur les rats et les lapins n'ont mis en évidence aucune anomalie au niveau du développement. Par contre, les études sur la reproduction des animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez les humains. On doit éviter l'emploi d'ibuprofène pendant le troisième trimestre de la grossesse, en raison des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire du fœtus. À l'instar d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une incidence accrue de dystocie et un délai de parturition sont survenus chez le rat. L'administration d'ibuprofène n'est pas recommandée pendant la grossesse (Voir également *Contre-indications*).

Diphénhydramine : Aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez la femme ou sur les animaux. La diphénhydramine peut accroître le niveau d'activité utérine et entraîner un travail prématuré. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on emploie ce médicament pendant les derniers mois de grossesse [17].

Femmes qui allaitent :

Ibuprofène : La liaison protéinique élevée et le pH plus bas du lait maternel par rapport au plasma ont tendance à inhiber le transfert de l'ibuprofène vers le lait maternel [8]. Une étude a démontré une concentration d'ibuprofène de 13 ng/mL 30 minutes après l'ingestion de 400 mg [18]. Un rapport lait:plasma de 1:126 a été établi et selon les calculs, l'exposition du nourrisson se situait aux alentours de 0,0008 % de la dose maternelle. On ignore dans quelle mesure, si tel est le cas, l'ibuprofène traverse la barrière placentaire.

Diphénhydramine : Les résultats d'études suggèrent que la diphénhydramine pourrait altérer la production ou la composition du lait. À moins qu'un médicament ne soit prescrit, le nourrisson doit être suivi pour assurer une consommation adéquate de lait. On ne sait pas si la diphénhydramine est excrétée dans le lait [17].

Enfants : Les études réalisées à ce jour n'ont pas démontré de problèmes spécifiques aux enfants qui pourraient limiter l'utilité de l'ibuprofène chez les enfants de 6 mois et plus.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients de plus de 65 ans ou les patients frêles ou affaiblis sont plus susceptibles de présenter des réactions indésirables provoquées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la fréquence de ces réactions indésirables augmente avec la dose et la durée du traitement. De plus, ces patients sont moins tolérants à l'ulcération et aux saignements. La plupart des manifestations gastro-intestinales fatales concernent cette population de patients. Les patients plus âgés sont également plus à risque d'ulcération et de saignements de l'œsophage inférieur.

Les personnes âgées sont aussi plus sensibles aux effets secondaires de la diphénhydramine [17].

Chez ces patients, on doit envisager d'entamer le traitement avec une dose plus faible que la dose habituellement recommandée, avec ajustement individuel au besoin et sous étroite surveillance.

Surveillance et tests de laboratoire

Pour les *Mises en garde et précautions* en lien avec l'emploi d'Analgésique Nuit et la *Surveillance et tests de laboratoire*, voir *Équilibre hydroélectrolytique, Système gastro-intestinal (GI), Hématologie, Hépatique, Fonction rénale et Sous-populations : Personnes âgées*.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES**Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et à leurs taux approximatifs.

Études portant sur l'association ibuprofène et diphénhydramine

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité et l'efficacité de l'emploi maximal pendant 10 jours (AE-97-08), 1 016 patients âgés de 12 à >65 ans ont pris soit une capsule d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine (ibuprofène à 200 mg/chlorhydrate de diphénhydramine à 25 mg) (n=158), ou deux capsules d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine (ibuprofène à 400 mg/ chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg) (n=323), ou deux caplets Tylenol PM (acétaminophène à 1 000 mg/ chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg) (n=326) ou un placebo (N=167) pour 10 soirs consécutifs. On leur a indiqué de commencer à prendre le médicament à l'étude le premier soir où ils faisaient de l'insomnie associée à un mal de tête ou de légères douleurs ou courbatures. Ils ont continué de prendre le médicament à l'étude pour les 9 soirs consécutifs suivants, qu'ils éprouvent des symptômes ou pas. Même si la durée d'utilisation dépassait la durée maximale recommandée pour le médicament en vente libre (10 jours par rapport à 5 jours), la dose quotidienne était en deçà de la dose quotidienne maximale de 1 200 mg pour l'ibuprofène et de 150 mg pour la diphénhydramine. L'étude suggère donc qu'il n'y a aucune inquiétude en matière d'innocuité clinique associée à la prise univoquotidienne d'une dose d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine (400 mg/50 mg ou 200 mg/25 mg) [132].

Dans cette étude, bien qu'on ait observé une incidence accrue de l'ensemble des effets indésirables touchant le système nerveux central et la somnolence avec les deux doses de capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine comparativement au placebo, ces taux d'incidence étaient comparables aux taux observés avec Tylenol PM, un produit analgésique/aide-sommeil présentement commercialisé aux États-Unis composé d'acétaminophène à 1 000 mg/chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg. Les fréquences de ces symptômes étaient semblables pour les deux doses d'ibuprofène / diphénhydramine (400 mg/50 mg vs 200 mg/25 mg). Les effets indésirables dont l'incidence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au tableau 1. Ces observations étaient constantes dans tous les sous-groupes d'âge et de sexe. [132].

Tableau 1. AE-97-08 : Effets indésirables dont l'incidence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement

Système ou appareil de l'organisme	Nombre (%) de sujets présentant l'effet indésirable indiqué				Valeur p**
	Placebo (n=167)	1. Capsule d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine (n=158)	2. Capsule d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine (n=323)	Caplets Tylenol PM * (n=326)	
Nerveux	6 (3,6)	20 (12,7)	40 (12,4)	41 (12,6)	0,004
Somnolence	4 (2,4)	14 (8,9)	28 (8,7)	25 (7,7)	0,032
Étourdissements	2 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,5)	9 (2,8)	0,414
Digestif	21 (12,6)	16 (10,1)	39 (12,1)	50 (15,3)	0,411
Dyspepsie	15 (9,0)	11 (7,0)	16 (5,0)	25 (7,7)	0,315
Sécheresse buccale	1 (0,6)	1 (0,6)	7 (2,2)	5 (1,5)	0,514
Organisme dans son ensemble	30 (18,0)	25 (15,8)	57 (17,6)	50 (15,3)	0,818
Mal de tête	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
Respiratoire	7 (4,2)	9 (5,7)	9 (2,8)	10 (3,1)	0,377
Rhinite	5 (3,0)	5 (3,2)	7 (2,2)	7 (2,1)	0,815

* Produit disponible aux États-Unis, mais pas au Canada **Méthode exacte de Fisher; les valeurs p 0,05 sont en texte gras.

Deux essais contrôlés par placebo et menés à double insu (AE-98-01 et AE-98-02) ont étudié des sujets de 16 à 45 ans qui avaient subi une intervention chirurgicale pour extraire une ou deux molaires incluses, dont une était une mandibulaire osseuse au moins partiellement incluse, et qui ont reçu une dose unique de soit un placebo, de l'ibuprofène (400 mg) /diphénhydramine (50 mg) ou 400 mg d'ibuprofène (n=118), au coucher le jour de l'intervention.

L'étude AE-98-01 impliquait 281 sujets, dont 40 recevaient le placebo, 122 recevaient l'ibuprofène (400 mg) /diphénhydramine (50 mg) et 118 recevaient 400 mg d'ibuprofène.

Les traitements actifs ont été bien tolérés [123]. En tout, 29 effets indésirables (EI) ont été signalés par 25 (8,9 %) sujets : 15,0 % dans le groupe placebo, 9,8 % dans le groupe ibuprofène/diphénhydramine, et 5,9 % dans le groupe ibuprofène. Les EI dont l'incidence dépasse 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés dans le tableau 2. Les taux d'incidence étaient comparables parmi les trois groupes de traitement en ce qui a trait aux expériences indésirables, exception faite des maux de tête (placebo=10,0 %; ibuprofène/diphénhydramine=0,8 %; ibuprofène=0,8 %). On n'a observé aucun EI grave.

Tableau 2. AE-98-01 : Effets indésirables dont l'incidence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement

Système/appareil de l'organisme Effet indésirable	Placebo (n=40)	IBU400/DPH50 (n=122)	IBU400 (n=119)	Valeur p ++
Tout système/appareil de l'organisme Tout effet	6 (15,0 %)	12 (9,8 %)	7 (5,9 %)	0,175
Organisme entier Tout effet	4 (10,0 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	0,017*
Mal de tête	4 (10,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0,004*
Digestif Tout effet	1 (2,5 %)	6 (4,9 %)	5 (4,2 %)	1,000
Nausée	0 (0,0 %)	5 (4,1 %)	4 (3,4 %)	0,587
Vomissements	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,5 %)	0,129
Douleur abdominale	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,142
Nervosité Tout effet	1 (2,5 %)	5 (4,1 %)	0 (0,0 %)	0,069b
Étourdissements	1 (2,5 %)	4 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0,129

+: Méthode exacte de Fisher; *: Statistiquement significatif à p 0,05; b: Marginalement significatif (0,05 < p 0,10).

L'étude AE-98-02 impliquait 283 sujets, dont 40 recevaient un placebo, 120 recevaient l'ibuprofène (400 mg) /diphénhydramine (50 mg) et 123 recevaient 400 mg d'ibuprofène. En tout, 41 EI ont été signalés par 29 (10,2 %) sujets : 20,0 % dans le groupe placebo, 11,7 % dans le groupe ibuprofène/diphénhydramine, et 5,7 % dans le groupe ibuprofène [124]. Les EI dont l'incidence dépassait 2 %, tous groupes de traitement confondus, sont présentés dans le tableau 3. La différence entre les trois groupes de traitement pour l'ensemble des effets indésirables était significative. On a observé une différence significative entre les groupes en ce qui concerne les EI du système digestif, et plus spécifiquement les vomissements (placebo 5,0 %; ibuprofène/diphénhydramine 0,8 %; ibuprofène 0,0 %). Pour ce qui est des autres EI et appareils de l'organisme, tous les groupes de traitement étaient comparables. Aucun EI grave n'a été observé.

Tableau 3. AE-98-02 : Effets indésirables dont l'incidence dépassait 2 %, tous groupes confondus

Système/appareil de l'organisme Effet indésirable	Placebo (n=40)	IBU400/DPH50 (n=120)	IBU400 (n=123)	p-value+
Tout système/appareil de l'organisme Tout effet	8 (20,0 %)	14 (11,7 %)	7 (5,7 %)	0,027*
Organisme entier Tout effet	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Mal de tête	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Digestif Tout effet	6 (15,0 %)	5 (4,2 %)	5 (4,1 %)	0,038*
Nausée	5 (12,5 %)	5 (4,2 %)	5 (4,1 %)	0,111
Vomissements	2 (5,0 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0,028*
Nerveux Tout effet	1 (2,5 %)	2 (1,7 %)	1 (0,8 %)	0,519
Agitation	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141

Système/appareil de l'organisme Effet indésirable	Placebo (n=40)	IBU400/DPH50 (n=120)	IBU400 (n=123)	p-value+
Peau et annexes				
Tout effet	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141
Sudation	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141

+: Méthode exacte de Fisher

*: Statistiquement significatif p 0,05

Études sur l'innocuité de l'ibuprofène

Un chercheur a mené une analyse approfondie des données publiées concernant l'innocuité relative de doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène [87]. Des 96 essais randomisés, en insu, 10 d'entre eux ont été d'une durée de sept jours ou moins, alors que l'innocuité des deux médicaments a été directement comparée. Dans trois de ces essais, l'incidence des effets indésirables était plus élevée avec l'acétaminophène; on n'a rapporté aucun effet indésirable dans six essais; et un essai a signalé une incidence plus élevée avec l'ibuprofène. Dans ce sous-groupe de 10 études, on a signalé que les effets indésirables de nature gastro-intestinale étaient les plus fréquents, notamment la dyspepsie, les nausées ou les vomissements. Aucun de ses effets GI ne semblait justifier un suivi; l'auteur en a donc déduit qu'il n'y a eu aucun effet gastro-intestinal grave.

Il a été conclut : « Bien qu'on reconnait que les données précitées sont très sélectives et fondées sur de l'information découlant d'une variété de protocoles d'étude et de populations, elles sont néanmoins instructives pour indiquer une incidence relativement faible de graves réactions indésirables avec les deux médicaments lorsque ceux-ci sont pris selon leurs posologies sans ordonnance. »

Les résultats d'une étude contrôlée par placebo, menée à double insu, auprès de sujets en santé (N = 1 246) et représentatifs d'une population utilisant un analgésique en vente libre, indiquent que l'ibuprofène à la dose de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs, est bien toléré [85]. La fréquence des manifestations indésirables de nature gastro-intestinale a été semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (16 % avec le placebo vs 19 % avec l'ibuprofène). Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (ceux signalés par 1 % des sujets étaient : dyspepsie, douleur abdominale, nausée, diarrhée, flatulence, et constipation. On n'a observé aucune différence entre les deux groupes quant à la proportion de sujets ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. Dix-sept sujets (1,4 %) présentaient des résultats positifs aux épreuves de sang occulte : la fréquence était comparable pour les deux traitements. Lorsqu'il est utilisé tel qu'indiqué, l'ibuprofène sans ordonnance à la dose de 1 200 mg/jour pendant 10 jours consécutifs, est bien toléré.

Dans deux analyses regroupant plusieurs essais [89,90] une méta-analyse [91], et une analyse de littérature [87], l'ibuprofène présentait une faible incidence de réactions gastro-intestinales, comparables à celle de l'acétaminophène et du placebo.

Des rapports issus de systèmes de signalement spontané au Royaume-Uni [138], en France et aux États-Unis [139], là où il n'est pas nécessaire d'avoir une ordonnance pour l'ibuprofène à une dose quotidienne atteignant 1 200 mg, confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament.

Un essai randomisé de grande envergure comparant les doses sans ordonnance d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène, et d'ibuprofène chez 8 677 adultes ont fait état des taux suivants de réactions indésirables significatives : AAS 18,7 %, ibuprofène 13,7 %, et acétaminophène 14,5 % [97]. Du point de vue statistique, l'ibuprofène n'était pas différent de l'acétaminophène. Tous les effets GI (y compris la dyspepsie) et la douleur abdominale étaient moins fréquents avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou AAS (7,1 % et 6,8 %) [tous p, 0,035]. Il a été conclu que « La tolérabilité globale de l'ibuprofène dans cette étude de grande envergure était équivalente à celle du paracétamol et meilleure que celle de [AAS]. »

Dans les études épidémiologiques, l'ibuprofène a constamment présenté le risque relatif le plus faible de complications gastro-intestinales graves par comparaison aux autres AINS et à l'acide acétylsalicylique [92,93,94]. Aucun symptôme ou syndrome n'est ressorti dans le cadre des essais qui n'était pas déjà prévu de par la pharmacologie du médicament ou qui n'aurait pu être anticipé des suites de l'utilisation répandue de l'ibuprofène en tant qu'analgésique/antipyrétique chez les adultes.

Garcia-Rodriguez a rapporté la fréquence de lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes ayant reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991. De ce nombre, 311 716 patients ont reçu une ordonnance d'ibuprofène [73]. L'incidence de lésions hépatiques aiguës parmi les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6/100 000. Il s'agissait de la plus faible incidence parmi les huit AINS étudiés et cette incidence était significativement inférieure à l'incidence parmi les utilisateurs de kétoprofène, de piroxican, de fenbrufène ou de sulindac. Pour les utilisateurs d'AINS en tant que groupe, les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition de lésions hépatiques aiguës étaient l'emploi simultané de médicaments hépatotoxiques ou la présence d'arthrite rhumatoïde (Voir *Mises en garde et précautions, Hépatique/Biliaire/Pancréatique*).

Événements indésirables avec des doses d'ibuprofène ≥ 1 200 mg/jour :

Gastro-intestinal

Dans les essais cliniques sur les AINS, des ulcères des voies GI supérieures symptomatiques, des saignements manifestes ou des perforations sont survenus chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant 1 an. Le risque persiste au-delà d'un an; l'incidence des complications GI augmente proportionnellement à la dose.

Incidence de 3 à 9 % : nausée, douleur épigastrique, brûlements d'estomac. Incidence de 1 à 3 % : diarrhée, détresse abdominale, nausée et vomissements, indigestion, constipation, douleur ou crampes abdominales, plénitude du tube digestif (ballonnements ou flatulence). Incidence < 1 % : ulcère gastrique ou duodéal avec saignement et/ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, jaunisse, anomalies de la fonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline sériques).

Allergies

Incidence < 1 % : anaphylaxie (voir *Contre-indications*). Relation causale inconnue : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Systeme nerveux central

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements. Incidence de 1 à 3 % : mal de tête, nervosité. Incidence de moins de 1 % : dépression, insomnie. Relation causale inconnue : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

Méningite aseptique et méningo-encéphalite, dans un cas accompagnées d'éosinophilie dans le liquide céphalorachidien, ont été signalées chez des patients qui prenaient de l'ibuprofène par intermittence et qui ne présentaient aucune maladie des tissus conjonctifs.

Dermatologique

Incidence de 3 à 9 % : éruption cutanée (y compris de type maculopapuleuse). Incidence de 1 à 3 % : prurit. Incidence de moins de 1 % : éruptions vésiculobulleuse, urticaire, érythème polymorphe. Relation causale inconnue : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Cardiovasculaire

Incidence de moins de 1 % : insuffisance cardiaque congestive chez les patients dont la fonction cardiaque est marginale, hypertension, palpitations. Relation causale inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Organe des sens

Incidence de 1 à 3 % : acouphène. Incidence de moins de 1 % : amblyopie (vision brouillée et/ou diminuée, scotome et/ou changements dans la vision des couleurs). Tout patient se plaignant de troubles de l'œil pendant le traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique. Relation causale inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologique

Incidence de moins de 1 % : leucopénie, et réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Relation causale inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopenie, granulocytopenie, épisodes de saignement (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques peuvent survenir chez jusqu'à 15 % des patients traités par l'ibuprofène. Incidence de moins de 1 %. Hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique (SGOT, taux sériques de bilirubine et de phosphatase alcaline).

Rénal

On a fait état de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique. Une nécrose papillaire rénale a été signalée. Relation causale inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Comme d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène inhibe la synthèse des prostaglandines rénales, qui peuvent réduire la fonction rénale et cause de la rétention de sodium. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire ont diminué chez les patients atteints de légère insuffisance de la fonction rénale qui prenaient 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant une semaine. On a rapporté des cas de nécrose papillaire rénale. Bon

nombre de facteurs semblent accroître le risque de toxicité rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Endocrine

Relation causale inconnue : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels de jusqu'à deux semaines et des saignements utérins anormaux sont survenus chez neuf patientes prenant de l'ibuprofène à raison de 400 mg trois fois par jour pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolique

Incidence de 1 à 3 % : appétit réduit, œdème, rétention liquidienne.

La rétention liquidienne répond généralement rapidement à l'abandon du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Avec l'acide acétylsalicylique (AAS), et d'autres AINS y compris l'ibuprofène, peut potentiellement causer des effets secondaires additifs (Voir *Contre-indications*).
- Avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tranquillisants, aide-sommeils, autres analgésiques
- Avec l'acétaminophène, peut accroître le risque d'effets indésirables sur les reins.
- Avec les anticoagulants, peut accroître le risque d'effets indésirables GI (p. ex. ulcération et saignements).
- Avec les antihypertenseurs, on doit soupeser les bienfaits et les risques selon l'individu.
- Avec la digoxine, peut accroître la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité par la digoxine.
- Avec les diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec les hypoglycémiantes (insuline et agents oraux), peut accroître le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut accroître les concentrations plasmatiques de lithium, réduire la clairance rénale de lithium et augmenter le risque de toxicité par le lithium.
- Avec le méthotrexate, peut accroître le risque de toxicité par le méthotrexate.

Aperçu

L'emploi concomitant d'Analgésique Nuit avec d'autres AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé. Les médicaments dont l'interaction avec les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine Analgésique Nuit est possible ou documentée comprennent l'acétaminophène, le naproxène, l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC, les antihypertenseurs, les anticoagulants, la digoxine, les diurétiques, le lithium, le méthotrexate, les antidiabétiques oraux et l'insuline, et les autres médicaments qui se lient fortement aux protéines.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments dans cette section est fondée sur soit des interactions médicamenteuses figurant dans des rapports de cas ou provenant d'études, soit des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (*c.-à-d.*, celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'emploi concomitant avec les capsules Analgésique Nuit n'est pas conseillé. Il peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'emploi d'Analgésique Nuit en concomitance avec tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandé en raison de l'absence de données démontrant des bienfaits synergistes et la possibilité d'effets secondaires additifs. Les études chez l'animal ont démontré que l'acide acétylsalicylique donné avec un AINS, y compris l'ibuprofène, réduit nettement l'activité anti-inflammatoire et abaisse les concentrations sanguines du médicament qui n'est pas de l'acide acétylsalicylique. Les études de biodisponibilité portant sur une dose unique administrée à des volontaires normaux n'ont pas réussi à démontrer un quelconque effet de l'acide acétylsalicylique sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude corrélative n'a été menée (voir *Contre-indications*).

On n'a observé aucune perte significative de cardio-protection lorsque les patients traités par faible dose d'AAS (81 mg) se sont vu administrer 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour [141].

Aide acétylsalicylique (ASA) à faible dose

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (81 – 325 mg par jour). L'utilisation quotidienne d'ibuprofène à long terme peut rendre l'AAS moins efficace lorsque celui-ci est utilisé pour la cardio-protection et la prévention d'AVC. Afin de minimiser cette interaction, les utilisateurs réguliers d'ibuprofène et d'une faible dose d'AAS à libération immédiate devraient prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant de prendre la faible dose quotidienne d'AAS. L'emploi d'AAS à libération prolongée (p. ex. entérosoluble) n'est pas recommandé lors de l'emploi régulier d'ibuprofène. Les professionnels de la santé devraient aviser les consommateurs et les patients de l'utilisation concomitante appropriée d'ibuprofène et d'AAS.

Alcool et autres médicaments dépresseurs du SNC

En raison de la possibilité d'effets dépresseurs du SNC additifs, les patients devraient éviter les boissons alcoolisées lorsqu'ils prennent les capsules Analgésique Nuit (voir *Mises en garde et précautions, Neurologique*) [126,128]. Les antidépresseurs comme l'amitriptyline, l'amoxapine, les alcaloïdes de la belladone, la clomipramine, la procarbozine et la triflupromazine peuvent accroître la possibilité de sécheresse buccale, rétention urinaire, iléus adynamique, glaucome chronique et altération de l'état mental [17].

On doit faire preuve de prudence si les capsules Analgésique Nuit sont prises avec d'autres antihistaminiques, tranquillisants ou d'autres médicaments sédatifs (y compris tout autre produit

contenant de la diphényhydramine, incluant les préparations pour application topique) ou avec des médicaments sous ordonnance pour traiter la dépression [16,126,128].

Antiacides

Une étude de biodisponibilité a démontré qu'il n'y a aucune interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lorsque ce dernier est administré conjointement avec un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium [84].

Antihypertenseurs

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire et l'inhibition de leur synthèse par les AINS peut affecter le contrôle circulatoire. Les AINS peuvent provoquer une élévation de la tension artérielle chez les patients sous antihypertenseurs. Deux méta-analyses [77,78] ont observé cette relation pour les AINS en tant que classe de médicament et pour certains AINS en particulier, mais l'ibuprofène n'a pas significativement affecté la tension artérielle dans l'une ou l'autre des méta-analyses. Conformément au manque d'effet observé, une étude par Davies et coll. [79] a démontré que l'ibuprofène à 1 600 mg/jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertensif de deux inhibiteurs β -adrénergiques. Houston et coll. [80] ont démontré aucun effet d'un traitement de trois semaines par l'ibuprofène sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si ce manque d'interaction s'étend aux autres classes d'inhibiteurs calciques.

Lorsque la pression de la perfusion rénale est réduite, les prostaglandines et l'angiotensine II sont tous deux d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale. [81]. En tant que classe, l'association d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut théoriquement avoir le potentiel de réduire la fonction rénale. Une étude a révélé une diminution cliniquement significative de la fonction rénale chez 4 des 17 patients traités par l'hydrochlorothiazide et le fosinopril ayant reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois. [82]. [63]. Par contre, Minuz [83] n'a observé aucun effet sur les propriétés antihypertensives de l'énalapril ou sur la rénine plasmatique ou l'aldostérone après deux jours de traitement par l'ibuprofène à raison de 1 200 mg/jour.

La relation entre l'ibuprofène et les antihypertenseurs n'est clairement pas bien définie. On devrait analyser les bienfaits d'une médication concomitante et les comparer aux risques potentiels avant de prescrire une telle association. Si l'ibuprofène est recommandé pour un emploi à **long terme**, alors, une surveillance à intervalle régulier de la tension artérielle pourrait s'avérer utile. La surveillance de la tension artérielle n'est pas nécessaire si l'ibuprofène n'est recommandé que pour un emploi à **court terme** en tant qu'**analgésique**.

Apomorphine [134]

La diphényhydramine peut réduire la réponse émétique de l'apomorphine dans le traitement d'empoisonnements.

Coumariniques [75,76]

De nombreuses études ont démontré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'effets indésirables GI, comme l'ulcération, et les saignements. Puisque les prostaglandines jouent un rôle important dans l'hémostase, et que les AINS affectent la fonction

plaquettaire, le traitement concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite pour s'assurer qu'aucun changement de la posologie de l'anticoagulant n'est nécessaire. Plusieurs études contrôlées à court terme n'ont pas réussi à démontrer que l'ibuprofène affectait, de façon significative, le temps de prothrombine ou une variété d'autres facteurs de coagulation lorsqu'administré à des individus traités par des anticoagulants de type coumarinique. Le médecin doit toutefois demeurer prudent lorsqu'il administre les capsules Analgésique Nuit aux patients sous anticoagulants.

Digoxine [74]

Il a été démontré que l'ibuprofène augmente les concentrations sériques de digoxine. Il pourrait s'avérer nécessaire d'augmenter la surveillance et de procéder à des ajustements de la dose des glucosides digitaux pendant et après le traitement concomitant par l'ibuprofène.

Diurétiques

Des études cliniques, ainsi que des observations aléatoires, ont démontré que l'ibuprofène peut réduire l'effet natriurétique du furosémide et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. Pendant le traitement concomitant avec l'ibuprofène, le patient devrait être surveillé de près afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale et d'assurer l'efficacité diurétique.

Antagonistes de la H-2

Dans les études chez des volontaires humains, la coadministration de cimétidine ou de ranitidine avec de l'ibuprofène n'a eu aucun effet substantiel sur les concentrations sériques d'ibuprofène [95,96].

Hypoglycémisants

L'ibuprofène peut accroître les effets hypoglycémisants des antidiabétiques oraux et de l'insuline.

Lithium [86]

Dans une étude comptant onze volontaires normaux, l'ibuprofène a produit une élévation des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de la clairance rénale de l'ibuprofène. La concentration minimale de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale du lithium a diminué de 19 % pendant la période d'administration concomitante des médicaments. On attribue cet effet à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par l'ibuprofène. Ainsi, lorsque l'ibuprofène et le lithium sont administrés en concomitance, on doit surveiller étroitement les sujets pour déceler tout signe de toxicité du lithium.

Méthotrexate [85]

On a rapporté que l'ibuprofène, ainsi que d'autres AINS, inhibe de façon compétitive l'accumulation de méthotrexate dans les tranches de rein du lapin, ce qui peut indiquer que l'ibuprofène pourrait accroître la toxicité du méthotrexate. On doit faire preuve de circonspection lorsque l'ibuprofène est administré en concomitance avec le méthotrexate.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris la furazolidone et la procarbazine, peuvent prolonger et intensifier les effets anticholinergiques et déprimeurs du SNC de la

diphénhydramine [134].

On ne doit pas administrer de diphénhydramine aux patients qui prennent Eldepryl®, Marplan®, Nardil® ou Parnate® [17].

Naproxène

Bien qu'aucune interaction n'a été rapportée, l'emploi concomitant avec les capsules Analgésique Nuit n'est pas conseillé : il peut accroître le risque.

Autres médicaments

Bien que l'ibuprofène se lie largement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments à fixation protéinique surviennent rarement. Il faut néanmoins faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une forte affinité pour les sites de fixation protéinique, sont utilisés en concomitance. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé en conjonction avec la probénécide, la thyroxine, les stéroïdes, les antibiotiques (p.ex., cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines.

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-style de vie

Aucun paramètre de style de vie n'est suggéré pour l'emploi d'Analgésique Nuit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas prendre pendant plus de 5 jours pour le soulagement de la douleur, sauf sur indication d'un médecin.

Les problèmes d'innocuité que l'on doit considérer lorsqu'on établit un schéma posologique pour un patient individuel concernent :

Les patients âgés de plus de 65 ans qui sont frêles ou affaiblis. On doit envisager une dose de départ plus faible que la dose généralement recommandée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Posologie recommandée et ajustement de la dose

Adultes ≥ 16 à 65 ans : Prendre une dose unique de 1 à 2 capsules de gélatine souple, au coucher, en cas d'incapacité à s'endormir ou à se rendormir, en raison de douleur.

Ne pas dépasser 1 200 mg d'ibuprofène (incluant les 200-400 mg provenant de la dose d'Analgésique Nuit) et 300 mg de diphénhydramine (incluant les 25-50 mg provenant de la dose d'Analgésique Nuit, si pris pendant la journée en tant qu'antihistaminique) en 24 heures. Analgésique Nuit peut être pris 4 heures après la dernière dose d'ibuprofène et/ou de diphénhydramine. Ne pas recommander l'emploi d'Analgésique Nuit pour plus de 5 nuits consécutives sans évaluer les causes de la douleur provoquant l'insomnie.

Dose oubliée

Vous devez prendre la dose oubliée dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas deux fois la dose recommandée pour compenser une dose oubliée.

Administration

Voir *Posologie recommandée et ajustement de la dose*

SURDOSAGE

Symptômes de surdosage

Analgésique Nuit contient de l'ibuprofène et du chlorhydrate de diphénhydramine. La toxicité d'une surdose dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps écoulé depuis l'ingestion; les réponses peuvent varier selon l'individu; il est donc nécessaire d'évaluer chaque cas séparément.

Bien que peu fréquents, des cas de grave toxicité et de décès ont été rapportés avec le surdosage de l'ibuprofène. Les symptômes de surdose d'ibuprofène le plus fréquemment signalés comprennent la douleur abdominale, la nausée, les vomissements, la léthargie et la somnolence. D'autres symptômes du SNC incluent mal de tête, acouphène, dépression du SNC et convulsions. À l'occasion, une acidose métabolique, un coma, une insuffisance rénale aiguë et l'apnée (surtout chez les très jeunes enfants) peu survenir. Une toxicité cardiovasculaire, y compris hypotension, bradycardie, tachycardie et fibrillation auriculaire, a également été signalée. [102-104].

Les signes et symptômes d'une surdose par la diphénhydramine sont de nature anticholinergique et peuvent inclure, sécheresse des membranes muqueuses, diminution des bruits intestinaux, mydriase, peau rougie, hyperthermie, somnolence, tachycardie, rétention urinaire, coma, hallucinations et crises convulsives. Certains cas de crises convulsives et/ou d'arythmie cardiaque se sont soldés par des décès. Les arythmies cardiaques sont semblables à celles qui surviennent lors d'une surdose d'autres médicaments ou en réponse aux propriétés antiarythmiques des médicaments de la classe Ia et elles sont le résultat d'un blocage des canaux sodiques rapides [129,131].

Traitement de la surdose

En cas de surdose aiguë, on doit vider l'estomac en provoquant les vomissements (uniquement chez les patients alertes) ou procéder au lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de

l'ibuprofène de l'intestin, les vomissements sont plus efficaces s'ils sont initiés dans les 30 minutes après l'ingestion. L'administration orale de charbon activé peut aider à réduire l'absorption des médicaments si elle est entreprise moins de 2 heures après l'ingestion. Il semblerait, selon certaines données probantes, que l'administration répétée de charbon activé pourrait se lier au médicament déjà diffusé de la circulation. [112]. L'induction de diurèse pourrait être utile. Le traitement d'une surdose aiguë consiste principalement en un traitement de soutien. Il pourrait être nécessaire de prendre en charge l'hypotension, l'acidose et les saignements GI.

Chez les patients pédiatriques, la quantité estimée d'ibuprofène ingérée par rapport au poids corporel de l'enfant peut être utile pour prédire les effets potentiels de toxicité, mais chaque cas doit être évalué. Il est peu probable que l'ingestion de moins de 100 mg/kg produise une quelconque toxicité. Les patients pédiatriques ingérant de 100 à 200 mg/kg peuvent être pris en charge par vomissements provoqués et une période d'observation minimale d'au moins quatre heures. Les enfants ingérant de 200 à 400 mg/kg d'ibuprofène devraient subir un lavage gastrique immédiat et demeurer sous observation pendant au moins quatre heures. Les patients pédiatriques ingérant plus de 400 mg/kg exigent une recommandation médicale immédiate, une observation étroite et un traitement de soutien. Il n'est pas recommandé de provoquer les vomissements dans les cas de surdose de plus de 400 mg/kg en raison du risque de convulsions et du potentiel d'aspiration du contenu gastrique.

Chez les patients adultes, il semblerait que la dose rapportée ingérée ne soit pas prédictive de la toxicité. Le besoin de recommandation médicale et de suivi doit être jugé selon les circonstances au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes qui présentent des symptômes doivent être examinés avec soin et gardés sous observation avec traitement de soutien.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquer immédiatement avec le centre antipoison régional.

Exemples de surdoses d'ibuprofène :

Un homme de 41 ans souffrant de multiples problèmes médicaux, y compris une insuffisance rénale à long terme, a développé une insuffisance rénale aiguë quasi fatale après l'ingestion d'une dose massive (36 g) d'ibuprofène [1]. Il a dû être dialysé pendant plusieurs mois, après quoi sa fonction rénale s'est améliorée.

Chez les enfants, il est peu probable que les surdoses d'ibuprofène inférieures à 100 mg/kg produisent une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène rapportée ingérée ne semble pas être prédictive de toxicité.

Suite à un remplacement d'électrolytes et d'autres mesures invasives, un enfant de 21 mois a récupéré dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [2]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité par le charbon activé, a développé une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë, et s'est rétabli dans les 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 diverses autres mesures et s'est rétabli dans les 24 heures.

Exemples de surdose de chlorhydrate de diphénhydramine

Chez les adultes, l'ingestion de 25 mg/kg de chlorhydrate de diphénhydramine s'est avérée fatale [129].

Chez les patients de six ans et plus, des doses aussi faibles que 300 mg de diphénhydramine ont provoqué une toxicité modérée (hallucinations), tandis que des doses de 1 000 mg ou plus ont été documentées causer de graves toxicités (délire/psychose, convulsions, coma) ou la mort. Une rhabdomyolyse est survenue en l'absence de grave toxicité [131].

Dans un rapport de cas, une dose de 25 mg chez un homme de 26 ans a donné lieu à de l'agitation, de la confusion et de la paranoïa; la réaction est réapparue lorsqu'il a pris 50 mg la nuit suivante. Il ne souffrait d'aucune autre pathologie médicale ou psychiatrique; le seul autre médicament administré était de l'acétaminophène [131].

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène :

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

Les prostaglandines sont des dérivés d'acides gras d'origine naturelle qui sont largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun dans la production de la douleur, la fièvre et l'inflammation. La croyance veut que les prostaglandines sensibilisent les tissus aux médiateurs de la douleur et de l'inflammation, tels que l'histamine, la 5-hydroxytryptamine, et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape de la biosynthèse des prostaglandines est la prostaglandine-endoperoxyde synthase, ou cyclo-oxygénase. Il existe d'abondantes preuves montrant que le principal mécanisme de l'action analgésique/antipyrétique des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [3]. D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation des membranes du plasma et du lysosome ont été observés, mais la pertinence possible de ces effets avec l'analgésie et l'effet antipyrétique de l'ibuprofène demeure nébuleuse.

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

La plupart des antihistaminiques traversent la barrière hématoencéphalique et produisent de la sédation en raison de l'inhibition de l'histamine *N*-méthyltransférase et du blocage des récepteurs histaminergiques centraux. L'antagonisme d'autres sites de récepteurs du système nerveux central, comme ceux de la sérotonine, de l'acétylcholine, et de la stimulation alpha-adrénergique,

pourrait également être impliqué. [127].

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'énantiomères R(-) ibuprofène et S(+) ibuprofène. Chez les humains, le R(-) ibuprofène subit une importante (53 % à 65 %) conversion énantiomère en S(+) ibuprofène [9]. L'énantiomère S(+) de l'ibuprofène est le plus actif sur le plan pharmacologique.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après administration par voie orale. Les concentrations sériques maximales sont atteintes dans un intervalle de 1 à 2 heures chez les adultes [4] et chez les enfants [5,6,7]. Les aliments réduisent la vitesse, mais non le degré d'absorption [4].

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

Distribution :

Ibuprofène

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

La distribution de la diphénhydramine dans les tissus et les fluides de l'organisme humain n'a pas été complètement caractérisée. À la suite de l'administration i.v. chez le rat, les concentrations les plus élevées du médicament sont atteintes dans les poumons, la rate et le cerveau, avec les concentrations les plus faibles dans le cœur, les muscles, et le foie. Après l'administration i.v. chez des adultes en santé, la diphénhydramine aurait un volume de distribution apparent de 188 à 366L [16]. Le volume de distribution du médicament serait plus important chez les adultes asiatiques (environ 480 L) que chez les caucasiens [16,17]. Le médicament traverse le placenta et a été détecté dans le lait, quoique l'ampleur de la distribution

dans le lait n'ait pas été quantifiée. [16].

La diphénhydramine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 80 % à 85 % *in vitro*. Selon les rapports, la fixation protéinique du médicament serait moins importante chez les adultes asiatiques en santé que chez les adultes atteints de cirrhose du foie. [16].

Métabolisme :

Ibuprofène

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'ibuprofène chez l'adulte et chez l'enfant est de 1,5 à 2,0 heures [6,10,14]. Aucune accumulation appréciable de l'ibuprofène ou de ses métabolites n'a été observée après l'administration de doses répétées [4]. Deux principaux métabolites, soit 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 l'urine [10]. De très petites concentrations des métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été retrouvées dans les urines. [11,12]. La bile et les fèces sont des voies d'élimination relativement mineures. Environ 80 % de la dose d'ibuprofène sont récupérés dans les urines dans les 24 heures, principalement sous forme de métabolites de type carboxyliques et hydroxyliques, conjugués et non conjugués [8].

Le cytochrome P450 (CYP) 2C9 a été identifié comme étant le plus important catalyseur pour la formation de tous les métabolites oxydatifs des énantiomères S-(+) et R-(-) de l'ibuprofène [13]. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez le rat [10].

Rien n'indique de différence sur le plan du métabolisme ou de l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une évaluation comparant la pharmacocinétique de l'ibuprofène chez des sujets âgés (65 à 78 ans) à celle de jeunes adultes (22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence significative des profils cinétiques de l'ibuprofène dans ces deux groupes d'âge [15]. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre ces deux populations quant au profil d'excrétion urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

Chlorhydrate de diphénhydramine

La diphénhydramine est rapidement et, apparemment, presque complètement métabolisée. À la suite de l'administration par voie orale, le médicament subit un métabolisme substantiel de premier passage dans le foie [16,17]. La diphénhydramine semble être métabolisée principalement en acide diphénylméthoxyacétique, qui peut, à son tour, subir une conjugaison. Le médicament subit également une désalkylation pour former les dérivés *N*-déméthyl et *N*, *N*-didéméthyl. La diphénhydramine et ses métabolites sont excrétés principalement par l'urine.

Excrétion :

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. Trente minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration dans le lait maternel était de 13 ng/mL [18]. Le rapport lait:plasma était de 1:126, et selon les calculs, l'exposition du nourrisson à l'ibuprofène était

équivalente à environ 0,0008 % de la dose maternelle [18]. Les études sur les animaux indiquent que l'ibuprofène traverse la barrière placentaire.

Chlorhydrate de diphénhydramine

Les concentrations plasmatiques de diphénhydramine semblent décliner de manière monophasique, quoique certaines données pharmacocinétiques suggèrent une élimination polyphasique. La demi-vie terminale de la diphénhydramine n'a pas été complètement élucidée, mais semble osciller de 2,4 à 9,3 heures chez les adultes en santé. La demi-vie d'élimination terminale est, selon les rapports, prolongée chez les adultes atteints de cirrhose du foie. [16].

Après administration orale d'une dose unique de 100 mg de diphénhydramine chez des adultes sains, environ 50 % à 75 % de la dose est excrétée dans l'urine en 4 jours, presque complètement sous forme de métabolites, avec la majeure partie de l'excrétion urinaire survenant dans les premières 4 à 48 heures. Seulement environ 1 % d'une dose unique par voie orale est excrété inchangé dans l'urine [16].

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Analgésique Nuit doit être conservé dans des contenants hermétiquement fermés, à température ambiante (15 °C-30 °C).

Autres :

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule de gélatine souple Analgésique Nuit renferme 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide et de sel potassique) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine.

Les capsules de gélatine souple Analgésique Nuit sont des capsules de gel-liquide de couleur violet et de forme ovale remplies d'un liquide visqueux incolore à violacé, transparent. La tunique de la capsule porte l'inscription '162' en blanc. Offertes en plaquettes alvéolées de 4x10 capsules et en flacons de 10 et de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : polyéthylène glycol, povidone k-30, hydroxyde de potassium, eau purifiée, gélatine, solution spéciale de sorbitol sorbitan, FD&C bleu n° 1, D&C rouge n° 33, alcool isopropylique, encre pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

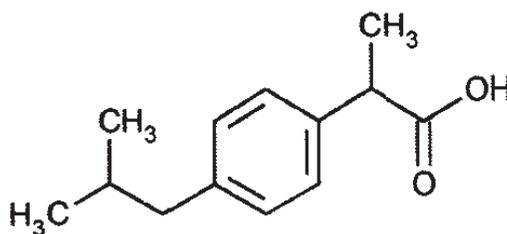
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Ibuprofène

Nom commun :	Ibuprofène
Nom chimique :	acide propionique (±)-2-(p-isobutylphenyl)
Autres noms :	benzène acétique α -méthyle-4-(2-méthylpropyl) (±) (±) acide p-isobutylhydratropique Brufen
Formule et masse moléculaires :	$C_{13}H_{18}O_2$ 206,28 daltons

Formule développée :

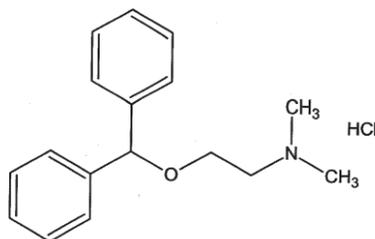


Aspect physique :	Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé dotés d'une odeur caractéristique.
Solubilité :	Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chloroforme; légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle.

Chlorhydrate de diphénhydramine [130]

Nom propre :	Chlorhydrate de diphénhydramine
Nom chimique :	Chlorhydrate d'éthanamine, 2-(diphénylméthoxy)- N,N-diméthyl-
	Chlorhydrate 2-(Diphénylméthoxy)-N,N- diméthyléthylamine
Formule et masse moléculaires :	C ₁₇ H ₂₁ NO·HCl, 291.82

Formule développée :



Aspect physique :	Une poudre cristalline blanche, inodore. Fonce tranquillement lorsqu'exposée à la lumière.
Solubilité :	Aisément soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme; peu soluble dans l'acétone; très peu soluble dans le benzène et dans l'éther éthylique. Solubilité de 1 g/mL dans l'eau et de 0,5 g/mL dans l'alcool à 25 °C
Valeur pKa :	pKa = 9
Point de fusion :	167 °-172 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée à double insu auprès de 25 adultes asiatiques des deux sexes, en bonne santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence des capsules de gélatine souples Analgésique Nuit (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine à 200 mg/25 mg) (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et Advil Nighttime Liqui-Gels® (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine à 200 mg/25 mg) (Wyeth Consumer Healthcare Inc.).

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ibuprofène (1 x 200 mg d'ibuprofène/25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (µg*h/mL)	56,6 57,7 (22,2)	55,8 56,9 (20,9)	101,4	98,6- 104,3
ASC _{0-inf} (µg*h/mL)	58,8 60,1 (22,2)	57,7 58,8 (20,7)	102,0	99,2- 104,8
C _{max} (µg/mL)	18,6 19,4 (28,3)	18,2 18,7 (25,1)	102,5	90,5- 116,1
T _{max} ^ε (h)	1,5 (54,0)	1,6 (68,3)		
T _{1/2} ^ε (h)	2,0 (19,4)	1,9 (19,8)		

* Capsules de gélatine souple Analgésique Nuit (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine à 200 mg/25 mg) (Marcan Pharmaceuticals Inc.).

† Advil Nighttime Liqui-Gels® (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine à 200 mg/25 mg) (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada) achetés au Canada.

ε Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Diphénhydramine (1 x 200 mg d'ibuprofène/25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	362,7 377,1 (27,8)	371,2 383,7 (25,0)	97,7	92,6- 103,1
ASC _{0-inf} (ng*h/mL)	391,3 404,7 (26,5)	396,3 408,5 (24,4)	98,7	93,6- 104,9
C _{max} (ng/mL)	36,9 37,9 (22,8)	38,0 38,9 (20,9)	97,2	92,3- 102,3
T _{max} ^ε (h)	3,3 (36,6)	3,3 (28,7)		
T _{1/2} ^ε (h)	10,6 (14,9)	10,3 (15,8)		

* Capsules de gélatine souple Analgésique Nuit (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine à 200 mg/25 mg) (Marcan Pharmaceuticals Inc).

† Advil Nighttime Liqui-Gels® (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine à 200 mg/25 mg) (Wyeth Consumer Healthcare Inc., Canada) achetés au Canada.

^ε Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Résultats d'études

Études avec l'ibuprofène

Des études publiées ont documenté l'efficacité des doses de 200 mg et 400 mg d'ibuprofène dans le traitement de la douleur légère à modérée, y compris la douleur liée au mal de gorge [19], le mal de tête [20-22], la douleur dentaire [23-30], les courbatures [31], et la dysménorrhée [32-37] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée chez les adultes aux doses de 200 mg et 400 mg [28, 38-40].

Douleur dentaire

Une étude à répartition aléatoire menée à double insu a démontré que l'ibuprofène à 400 mg soulageait la douleur dentaire après l'extraction d'une troisième molaire incluse significativement mieux que l'acétaminophène et le placebo [23].

Plusieurs autres études dentaires comparatives ont décrit des résultats semblables [24-30].

De multiples études publiées ont démontré l'efficacité de l'ibuprofène à 400 mg par comparaison au placebo, à différents inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (COX-2), et d'autres AINS dans le traitement de patients souffrant de douleur modérée ou grave à la suite de l'extraction de deux ou plusieurs troisièmes molaires [26-27, 150-157].

Les résultats des essais ont utilisé les paramètres principaux de soulagement complet de la douleur après 8 heures (TOTPAR8) [150-152, 155, 156], la différence d'intensité de la douleur (PID) [26, 153], et la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) [27, 154-155, 157] pour mesurer le soulagement de la douleur. La durée de l'effet était évaluée selon le temps médian ou moyen (heures) avant le recours à un médicament de secours. L'évaluation globale de soulagement de la douleur à 8 heures a également été utilisée avec les sujets qui devaient rapporter le niveau de leur douleur après 8 heures.

La durée de l'effet était de 8 heures (marge de 6 à 10 heures).

Dans quatre études semblables à répartition aléatoire, à dose unique, contrôlées par placebo ou par comparateur actif, en groupes parallèles, l'efficacité analgésique de l'ibuprofène à 400 mg a été comparée au placebo et à divers inhibiteurs de la COX-2 à différentes doses [150-152, 156] pour le traitement de douleur dentaire postopératoire. Les études ont établi que l'effet de l'ibuprofène à 400 mg avait une durée médiane (en heures) de 8,9, 10,0, 10,1, et 6,1, respectivement, tandis que la durée médiane de l'effet du placebo était, respectivement, de 1,5, 1,6, 2,1 et 2,4. Dans les 4 études, la mesure de soulagement de la douleur du TOTPAR8 a révélé que l'ibuprofène à 400 mg était significativement supérieur au placebo, sur la plan statistique, avec une valeur $p < 0,001$. Dans trois de ces études, l'évaluation globale du soulagement de la douleur à 8 heures a été rapportée et 73 %, 74 %, et 78 % des patients traités par l'ibuprofène à 400 mg ont évalué le soulagement de leur douleur à 8 heures comme bon, très bon ou excellent par comparaison à 19 %, 7 %, et 19 % des patients sous placebo. Le temps médian avant de ressentir le soulagement de la douleur (minutes) s'est également avéré significativement différent sur le plan statistique pour le placebo (>240 minutes) par rapport à l'ibuprofène à 400 mg (24, 30, 30 minutes, respectivement) [150-152].

Dans une autre étude à répartition aléatoire et à dose unique, contrôlée par placebo et comparateur actif, avec groupes parallèles, menée à double insu, l'efficacité analgésique du lumiracoxib à 100 mg ($n=51$) et à 400 mg ($n=50$) a été comparée à l'ibuprofène à 400 mg ($n=51$) et au placebo ($n=50$). Le paramètre principal était la différence d'intensité de la douleur (PID) et les mesures secondaires comprenaient le temps écoulé avant de ressentir l'analgésie et la durée de l'effet. Les résultats ont démontré que les scores PID pour l'ibuprofène à 400 mg étaient statistiquement supérieurs au placebo pour tous les points de mesure entre 1 et 12 heures [153]. Le temps médian pour ressentir un soulagement de la douleur était de 12 heures ou plus pour le placebo et de 41,5 minutes pour l'ibuprofène, ce qui représente une différence statistiquement significative par rapport au placebo. La durée de l'effet était ~ 2 heures pour le placebo et ~ 8 heures pour l'ibuprofène ($p < 0,001$ vs placebo) [153].

Plusieurs autres études à répartition aléatoire et à dose unique, contrôlées par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles, menées à double insu, l'efficacité analgésique de l'ibuprofène à 400 mg a été comparée au placebo et à divers AINS. Les études ont rapporté que la durée de l'effet analgésique, telle que mesurée par le temps médian avant de recourir à un médicament de secours, était de 8,5, 5,7, 6,3, 6 et 5,8 heures chez des patients prenant 400 mg d'ibuprofène, tandis que la durée de l'effet analgésique du placebo était de 4,5, 2,8, 2,7, 1,1, 1,4 heures, respectivement. Les études utilisaient soit les PID, la SPID ou le soulagement de la douleur combiné à la différence d'intensité de la douleur (PRID) comme mesures de soulagement

de la douleur. Tous les résultats ont démontré que les groupes ibuprofène à 400 mg étaient significativement différents, sur le plan statistique, à 8 heures par rapport au placebo ($p < 0,05$) [26-27, 154-155, 157]

Courbatures

Une étude à répartition aléatoire, menée à double insu, a démontré que l'ibuprofène à 400 mg toutes les quatre heures pour un total de trois doses soulageait les muscles endoloris des suites d'exercices significativement mieux que l'acétaminophène à 1 000 mg et le placebo toutes les quatre heures [31]

Mal de tête

Une étude à répartition aléatoire, menée à double insu, a démontré que l'ibuprofène à 400 mg procurait un soulagement significativement meilleur du mal de tête que l'acétaminophène à 1 000 mg et que le placebo [20]. Une autre étude à double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, a démontré que l'ibuprofène à 400 mg avait commencé à exercer un effet analgésique significatif sur le mal de tête dans les 30 minutes suivant l'administration [21]. Une troisième étude à double insu, à répartition aléatoire, a confirmé que l'ibuprofène à 400 mg procurait un soulagement significativement plus rapide, tel que mesuré par le premier signe perceptible de soulagement, et une efficacité analgésique globale supérieure par comparaison à l'acétaminophène à 1 000 mg pour le soulagement de maux de tête épisodiques de type tensionnel [22].

Dysménorrhée

Plusieurs études ont démontré l'effet significatif de l'ibuprofène par rapport au placebo ou à d'autres analgésiques actifs dans le soulagement de la douleur utérine ou des crampes [32-37].

Fièvre

L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée pour la fièvre chez l'adulte [38-40].

Douleur liée à l'arthrose

Des études cliniques contrôlées ont fourni des preuves substantielles de l'innocuité et de l'efficacité de l'ibuprofène aux doses de 1 200 mg ou moins par jour dans le soulagement de la douleur liée à l'arthrose [148-149].

Ces études supportent une indication pour le soulagement de la douleur liée à l'inflammation associée à certaines situations, y compris :

- arthrite
- surmenage physique ou athlétique (p.ex. foulures ou entorses).

Études avec le chlorhydrate de diphényhydramine

Les études publiées ont documenté l'efficacité de la diphényhydramine pour soulager l'insomnie occasionnelle [17]. Les essais cliniques ont démontré qu'une dose unique de 50 mg ou 150 mg de diphényhydramine est comparable à 60 mg de pentobarbital en tant qu'hypnotique [17].

Études avec l'ibuprofène et le chlorhydrate de diphényhydramine

L'efficacité des capsules d'ibuprofène et diphényhydramine a été démontrée dans trois études cliniques portant sur la chirurgie dentaire (AE-98-01, AE-98-02, AE-04-14A) auprès de sujets

âgés de 16 à 45 ans, qui avaient subi l'extraction chirurgicale de troisièmes molaires incluses, dont au moins une était une mandibulaire osseuse au moins partiellement incluse et, si deux molaires étaient extraites, l'autre était la molaire maxillaire correspondante. Chacune d'entre elles était une étude unicentrique à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à groupes parallèles, menée à double insu auprès de patients hospitalisés dans le cadre desquelles les sujets ont reçu une dose unique du médicament à l'étude en soirée, le jour de l'intervention. Les sujets étaient hébergés dans une clinique pour la nuit et devaient se coucher plus tôt que d'habitude. On imposait d'avancer la phase de sommeil pour mieux évaluer la sensibilité du médicament. On a donc administré le médicament aux sujets en leur demandant de se mettre au lit alors que leurs douleurs étaient au moins d'intensité modérée, entre environ 18 h 30 et 20 h, ce qui était au moins 3 heures plus tôt que leur heure de coucher habituelle.

L'étude AE-98-01, impliquant 281 sujets, a démontré que l'association ibuprofène à 400 mg / chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg et la monothérapie par l'ibuprofène à 400 mg ont toutes deux été efficaces pour réduire le délai d'endormissement à moins de 60 minutes (latence du sommeil), soulager la douleur et améliorer la qualité du sommeil comparativement au placebo [123]. Cette différence entre les deux groupes de traitement et le groupe placebo a également été observée pour les scores de la somme du soulagement et de l'intensité de la douleur pondérés en fonction du temps après 2 heures (SPRID2) qui étaient de 1,3, 7,7 et 7,7, respectivement pour le placebo, l'association ibuprofène à 400 mg/chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg et l'ibuprofène à 400 mg. Les résultats pour les principales variables d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. De plus, l'ibuprofène à 400 mg / chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg a démontré procurer un sommeil significativement plus long par comparaison à l'ibuprofène à 400 mg (tableau 5). Ce résultat était fondé sur une échelle de temps nominal ordonné qui divisait la durée du sommeil en : < 5 heures, 5-6 heures, 6-7 heures, 7-8 heures, 8-9 heures, et > 9 heures et la durée du sommeil était fournie par les patients lorsque, le matin suivant, on leur demandait, « Combien d'heures avez-vous dormi? »

Tableau 4. AE-98-01 : Étude I sur les capsules d'ibuprofène et diphénhydramine en chirurgie orale -- Principaux paramètres d'efficacité : Sommeil et douleur (sujets en intention de traiter) [122]

	Placebo n = 40	IBU400/DPH50 n = 122	IBU400 n = 118	Erreur quadratique moyenne	Valeurs p		
					Trt@	Trt*Sexe\$	Trt*Base&
% cumulatif endormis à 60 min+ Nombre (%)	16 (40,0 %)	78 (63,9 %)	76 (64,4%)	s. o.	0,014*	0,786	0,403
SPRID2++							
MOYENNE	1,33	7,67	7,63	4,164	< 0,001*	0,207	0,656
STD	3,02	4,26	4,39				
MÉDIAN	0,00	8,00	8,00				
MARGE	(-2,10)	(-2,14)	(-2,14)				
Valeur p @ de la comparaison par paires							
		IBU400/DPF50 vs placebo	IBU400/DPH50 vs IBU400	IBU400 vs placebo			
% cumulatif endormis à 60 min+		0,08F	0,915	0,006f			
SPRID2++		< 0,001F	0,952	< 0,001f			

* : $p \leq 0,05$ pour l'effet de traitement ou $p \leq 0,15$ pour effets d'interaction.
+ : @ : valeurs p à partir du test Cochran-Mantel-Haenszel, variables des valeurs de référence pour PSR et sexe
\$, & : The interactions p-values from the pseudo-homogeneity Cochran-Mantel-Haenszel test using the method of Kock et al., Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences Chapter 13 :405-406. 1990. Édité par Berry.
++ : @ : valeurs p du modèle ANOVA avec termes de traitement, valeurs de référence du PSR, et sexe
\$: valeur p de l'ajout d'interactions trt-par-sexe au modèle dans @.
& : valeur p de l'ajout d'interactions trt-par-valeurs de référence du PSR au modèle dans @.
Les comparaisons par paires ont été évaluées séquentiellement dans l'ordre présenté (voir section VII.D.4 du rapport).
F : premier traitement significativement supérieur au niveau 0,05.
f : premier traitement significativement supérieur que le deuxième mais techniquement inadmissible.
S : deuxième traitement significativement supérieur au niveau 0,05.
s : deuxième traitement significativement supérieur que le premier mais techniquement inadmissible.

Tableau 5. AE-98-01 : Étude I sur les capsules d'ibuprofène et diphénhydramine en chirurgie orale – Durée du sommeil (sujets en intention de traiter) [122]

	Placebo n = 40	IBU400/DPH50 n = 122	IBU400 n = 118	Erreur quadratique moyenne	Valeurs p		
					Trt@	Trt*Sexe&	Trt*Ba
< 5 heures (0)	34 (85,0 %)	30 (25,2 %)	37 (31,6 %)				
5 à 6 heures (1)	4 (10,0 %)	13 (10,9 %)	21 (17,9 %)				
6+ à 7 heures (2)	0 (0 %)	7 (5,9 %)	10 (8,5 %)				
7+ à 8 heures (3)	1 (2,5 %)	12 (10,1 %)	7 (6,0 %)				
8+ à 9 heures (4)	1 (2,5 %)	11 (9,2 %)	9 (7,7 %)				
> 9 heures (5)	0 (0 %)	46 (38,7 %)	33 (28,2 %)				
Manquante	0	3	1				
MOYENNE	0,28	2,83	2,25	1,930	< 0,001*	0,624	0,678
STD	0,82	2,10	2,08				
MÉDIAN	0,00	3,00	2,00				
MARGE	(0,4)	(0,5)	(0,5)				
Valeur p @ de la comparaison par paires							
		IBU400/DPF50 vs placebo	IBU400/DPH50 vs IBU400	IBU400 vs placebo			
Valeurs p		< 0,001F	0,022F	< 0,001F			
ANOVA&		< 0,001F	0,042F	< 0,001F			
CMH@@		< 0,001F	0,042F	< 0,001F			

* : $p \leq 0,05$ pour l'effet de traitement ou $p \leq 0,15$ pour effets d'interaction.
@ : valeurs p du modèle ANOVA avec termes de traitement, valeurs de référence du PSR, et sexe
\$: valeur p de l'ajout d'interactions trt-par-sexe au modèle ANOVA dans @.
& : valeur p de l'ajout d'interactions trt-par-valeurs de référence du PSR au modèle ANOVA dans @.
@@ : valeur p du CMH, variables des valeurs de référence pour PSR et sexe, au moyen de scores RIDIT modifiés.
Les comparaisons par paires (1) et (2) ont été évaluées séquentiellement; (3) a été présentée pour compléter le tout.
F : premier traitement significativement supérieur au niveau 0,05.
f : premier traitement significativement supérieur que le deuxième mais techniquement inadmissible.
S : deuxième traitement significativement supérieur au niveau 0,05.
s : deuxième traitement significativement supérieur que le premier mais techniquement inadmissible.
Remarque : Les pourcentages sont fondés sur les données non manquantes.

La deuxième étude, AE-98-02, impliquait 283 sujets et démontrait que l'association ibuprofène à 400 mg / diphénhydramine à 50 mg et la monothérapie par l'ibuprofène à 400 mg étaient tous deux efficaces pour réduire le délai d'endormissement (latence du sommeil), soulager la douleur et améliorer la qualité du sommeil par comparaison au placebo [124]. L'étude a également démontré que les échelles moyennes (échelle à 5 points) pour la durée du sommeil étaient 0,05, 2,61 et 1,98 dans les groupes placebo, ibuprofène à 400 mg / diphénhydramine à 50 mg et ibuprofène à 400 mg respectivement. Le pourcentage cumulatif de sujets qui se sont endormis en moins de 60 minutes dans les groupes correspondants était 27,5 %, 66,4 % et 75,6 % et les scores SPRID sur 3 heures étaient de 0,3, 7,0 et 7,8. Tant le groupe ibuprofène à 400 mg/diphénhydramine à 50 mg, que le groupe ibuprofène à 400 mg étaient significativement supérieurs au placebo quant aux paramètres de sommeil ainsi qu'au paramètre de la douleur.

En ce qui concerne le comparatif des deux médicaments actifs, les sujets sous ibuprofène à 400 mg / diphénhydramine à 50 mg ont connu une durée de sommeil significativement plus longue que les sujets sous ibuprofène à 400 mg seul (p=0,005). Les résultats pour les principales variables d'efficacité sont présentés dans le tableau 6 [124]. Pour cette étude, tout comme pour l'étude AE-98-01 précitée, la durée du sommeil était évaluée sur une échelle de temps nominal ordonné qui divisait la durée du sommeil en : < 5 heures, 5-6 heures, 6-7 heures, 7-8 heures, 8-9 heures, et > 9 heures et la durée du sommeil était fournie par les patients lorsque, le matin suivant, on leur demandait, « Combien d'heures avez-vous dormi? »

Tableau 6. AE AE-98-01 : Étude I sur les capsules d'ibuprofène et diphénhydramine en chirurgie orale -- Principaux paramètres d'efficacité : Sommeil et douleur (sujets en intention de traiter) [124]

	Placebo n = 40	IBU400/DPH50 n = 119	IBU400 n = 123	Erreur quadratique moyenne	Valeurs p		
					Trt@	Trt*Sexe\$	Trt*Base&
Durée du sommeil+							
< 5 heures (0)	39 (97,5 %)	26 (21,8 %)	41 (33,3 %)				
5 à 6 heures (1)	0 (0 %)	18 (15,1 %)	18 (14,6 %)				
6+ à 7 heures (2)	1 (2,5 %)	12 (10,1 %)	15 (12,2 %)				
7+ à 8 heures (3)	0 (0 %)	12 (10,1 %)	14 (11,4 %)				
8+ à 9 heures (4)	0 (0 %)	23 (19,3 %)	22 (17,9 %)				
> 9 heures (5)	0 (0 %)	28 (23,5 %)	13 (10,6 %)				
MOYENNE	0,05	2,61	1,98	1,711	< 0,001*	0,885	0,424
STD	0,32	1,92	1,81				
MÉDIAN	0,00	3,00	2,00				
MARGE	(0,2)	(0,5)	(0,5)				
% cumulatif endormis à 60 min+							
Nombre (\$)	11 (27,5 %)	79 (66,4 %)	93 (75,6 %)	s. o.	< 0,001*	0,405	0,619
SPRID2+							
MOYENNE	0,26	7,03	7,81	3,012	< 0,001*	0,966	0,962
STD	2,07	3,47	2,87				
MÉDIAN	0,00	7,00	8,00				
MARGE	(+2,6)	(-2,14)	(-2,14)				

* : p ≤ 0,05 pour l'effet de traitement ou p ≤ 0,15 pour effets d'interaction.

+ : @ : valeurs p du modèle ANOVA avec termes de traitement, valeurs de référence du PSR, et sexe

\$: valeur p de l'ajout d'interactions trt-par-sexe au modèle dans @.

& : valeur p de l'ajout d'interactions trt-par-valeurs de référence du PSR au modèle dans @.

++ : @ : valeur p du TEST DE Cochran-Mantel-Haenszel, variables des valeurs de référence pour PSR et sexe.

\$, & : The interactions p-values from the pseudo-homogeneity Cochran-Mantel-Haenszel test using the method of Kock et al., Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences Chapter 13 :405-406. 1990. Édité par Berry.

La troisième étude, AE-04-14A [125] impliquait 329 sujets, dont 165 ont pris l'ibuprofène (400 mg)/diphénhydramine (50 mg) et 164 ont pris l'ibuprofène (400 mg) seul. Il n'y avait aucun groupe placebo. L'association 400 mg d'ibuprofène / 50 g de chlorhydrate de diphénhydramine s'est révélée plus efficace que 400 mg d'ibuprofène seul pour améliorer la durée du sommeil. Dans cette étude, la durée du sommeil était mesurée à l'aide d'un actigraph ainsi que selon l'évaluation subjective des sujets. De plus, cette étude a démontré que l'association améliorait significativement l'efficacité du sommeil et réduisait le temps de réveil une fois endormi par rapport à l'ibuprofène seul. Bien que le soulagement de la douleur n'ait pas été évalué directement, cette étude a démontré que le produit d'association réduisait le besoin de recourir à un médicament de secours comparativement au traitement par l'ibuprofène seul.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale :

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et d'autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂, réduisant, par le fait même, l'agrégation plaquettaire [105]. À l'instar de plusieurs autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que démontré *in vivo* par la prévention de la disposition plaquettaire dans les pontages aorto-pulmonaires par greffe chez le chien [106]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire fatale chez les lapins auxquels on a injecté de l'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition plaquettaire [107,108]. La réduction de l'agrégation plaquettaire peut être due, en partie, à une réduction de fluidité membranaire [109]. L'ibuprofène peut également réduire la fluidité des plaquettes membranaires, ce qui réduit l'agrégation [110], mais la portée de l'inhibition de la synthèse TXA₂ dans cet effet demeure inconnue.

On a étudié la pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapins et de rats. Des lapines et des rates en fin de parturition ont reçu une dose unique orale de 60 et 20 mg/kg respectivement d'ibuprofène marqué au C¹⁴ [105]. Les lapines ont été tuées trois heures après l'administration et les rates, 1,5 heure après l'administration, alors que le sang maternel et le sang fœtal ont été recueillis. Des concentrations semblables d'ibuprofène radioactif ont été détectées tant chez la mère que chez le fœtus, indiquant que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire jusqu'à la circulation fœtale.

Pharmacologie humaine

Deux métabolites de l'ibuprofène ont été isolés de l'urine des patients traités par le médicament depuis un mois. Les métabolites ont été identifiés comme étant de l'acide phénylpropionique 2-4', (2-hydroxy-2- methylpropyl) (métabolite A) et de l'acide phénylpropionique 2 -4' (2-carboxpropyl) (métabolite B). Environ 1/3 de la dose a été excrétée dans l'urine des patients sous forme de métabolite B, 1/10 sous forme inchangée d'ibuprofène et 1/10 sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pu être identifiée dans l'urine [105].

Chez des volontaires sains, l'agrégation plaquettaire a chuté significativement à la posologie de 1 800 mg par jour d'ibuprofène administré pour une période de 28 jours. L'ibuprofène s'est avéré influencer l'agrégation induite par l'ADP dans une moindre mesure que celle influencée par le

collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a pas influencé l'agrégation plaquettaire induite par la recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction induite par la thrombine). De la même façon, l'ibuprofène n'a pas affecté le temps de coagulation du sang total lors de la recalcification ou le temps de prothrombine. Lorsque le temps de saignement a été mesuré deux heures après l'administration de l'ibuprofène, on a observé une augmentation significative, liée à la dose, de celui-ci.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet de l'AAS à faible dose (81 – 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Dans une étude, lorsqu'une dose unique d'ibuprofène à 400 mg a été prise dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration de l'AAS à libération immédiate, on a remarqué une réduction de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limitations de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation de données *ex vivo* à la situation clinique suggèrent qu'on ne peut en venir à une conclusion ferme concernant ceux qui utilisent couramment de l'ibuprofène, mais qu'il est peu probable qu'il y ait un effet clinique pertinent chez l'utilisateur occasionnel.

Chlorhydrate de diphénhydramine

Pharmacologie humaine

Sept patients aux soins intensifs ont participé à une étude visant à déterminer les effets de la cimétidine, un antagoniste des récepteurs H₂, sur les paramètres cardiovasculaires, avec et sans prémédication. Au jour 1, on leur a administré 200 mg de cimétidine par voie intraveineuse. La tension artérielle moyenne a chuté en 2 minutes et est demeurée sous la valeur de référence pour la période de mesure de 8 minutes. Une dose de 40 mg de diphénhydramine, un antagoniste des récepteurs H₁, a été administrée par voie intraveineuse 5 minutes avant d'administrer 200 mg de cimétidine par voie intraveineuse le jour 2. La tension artérielle moyenne n'a pas changé. Les auteurs en ont conclu que la cimétidine possède suffisamment de récepteurs H₁ pour affecter la tension artérielle [17].

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

Des études de toxicité à dose unique ont été menées sur des souris, des rats, et des chiens [105]. Les valeurs DL₅₀ pour l'ibuprofène chez les souris et les rats, exprimées sous forme de mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

Souris	Orale	800 mg/kg
	Intrapéritonéale	320 mg/kg
Rats	Orale	1 600 mg/kg
	Sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez les souris et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats. Les

décès sont survenus au cours d'une période de 3 jours des suites d'ulcères gastriques perforés chez la souris et d'ulcération intestinale chez le rat, sans égard à la voie d'administration. Des doses uniques d'ibuprofène à 125 mg/kg et plus chez des chiens ont provoqué des vomissements, une albuminurie passagère, une perte de sang fécal, et des érosions dans l'antrum gastrique et le pyllore. Aucun effet nocif n'a été observé avec les doses de 20 ou 50 mg/kg.

Le principal effet toxique de l'ibuprofène lors de l'administration de doses répétées chez le rat est les lésions intestinales [105]. À la posologie de 180 mg/kg/jour pendant 26 semaines, l'ibuprofène altère le rapport organe:poids corporel de certains organes, comme le foie, les reins, les gonades, les organes sexuels secondaires, bien qu'aucune anomalie histologique n'ait été observée et les effets sont réversibles. L'hypertrophie du foie et des reins pourrait être le reflet d'une hypertrophie associée au métabolisme et à l'excrétion du composé, tandis que la signification des effets sur les autres organes est inconnue. Lorsqu'il est administré à des doses létales (540 mg/kg/jour), l'ibuprofène produit de légères lésions rénales en plus de lésions intestinales.

Chez les rats qui ont reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pour les prochaines 60 semaines, le seul effet pathologique spécifique observé était l'ulcération intestinale [111]. Il n'y a eu aucun signe d'induction de tumeurs, indiquant que l'ibuprofène n'est pas carcinogène chez le rat. L'ibuprofène n'est pas tératogène lorsque des doses toxiques (60 mg/kg/jour) sont administrées aux lapins ou à des doses ulcérogènes (180 mg/kg/jour) aux rats [105].

Chlorhydrate de diphénhydramine

La DL₅₀ pour le chlorhydrate de diphénhydramine chez le rat est de 500 mg/kg [135].

Les études de reproduction réalisées sur les rats et les lapins recevant jusqu'à cinq fois la dose recommandée chez l'humain de chlorhydrate de diphénhydramine n'a mis en évidence aucune lésion chez le fœtus ni altération sur le plan de la fertilité [16].

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

Études de toxicité aiguë [113]

Les DL₅₀ pour l'ibuprofène, la diphénhydramine et l'association ibuprofène/diphénhydramine chez le rat, exprimés en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

		DL₅₀
Ibuprofène		1 225 mg/kg
Diphénhydramine		275 mg/kg
Association Ibu/DPH	2:1	700 mg/kg
	4:1	840 mg/kg
	8:1	880 mg/kg

On n'a observé aucune interaction toxicologique entre les deux médicaments. [113].

Études de toxicité à doses répétées

Dans les études de toxicité à doses répétées de 2 et 13 semaines, les rats auxquels on avait donné de l'ibuprofène seul ou en association avec de la diphénhydramine n'ont montré aucune différence définitive des résultats du rapport des médicaments dans le traitement d'association soit à 4:1 ou à 8:1 [114,115]. Dans l'étude de 2 semaines, la dose sans effets observables (DSEO) pour le médicament d'association ibuprofène et diphénhydramine a été déterminée à 24 mg/kg/jour et à 6 mg/kg/jour, respectivement [114].

Dans l'étude de 13 semaines, les rats recevant l'ibuprofène seul (16 mg/kg/jour) ou en association avec la diphénhydramine (50:12,5 et 100:25 mg/kg/jour) ont démontré une nécrose papillaire rénale ou un œdème, ou les deux. De plus, les rats de ces groupes démontraient une toxicité gastro-intestinale (GI) caractéristique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dérivés de l'acide propionique. Les effets secondaires comprenaient des diminutions des hémogrammes suggérant des saignements GI, ce qui est un effet indésirable caractéristique du traitement par les AINS. Il n'y avait aucune indication que l'effet de l'ibuprofène puisse être potentialisé par l'ajout de diphénhydramine. Une DSEO a été calculée pour le médicament d'association, soit 25:6,25 mg/kg/jour [115].

Chez le chien, les données provenant de tous les paramètres et examens n'ont pas suggéré de différences entre les effets indésirables observés avec l'association médicamenteuse et ceux observés avec les deux composants individuels [116, 117]. Toutefois, les doses d'ibuprofène et diphénhydramine, seuls et en association, administrées aux chiens étaient considérablement plus faibles que celles qu'on a administrées aux rats. On sait que les chiens sont beaucoup plus sensibles que les rats aux effets indésirables des AINS, particulièrement de l'ibuprofène; par conséquent, il était approprié d'utiliser des doses plus faibles chez le chien. Dans l'étude de 2 semaines, aucun résultat d'aucun examen n'a révélé aucune observation qui pouvait être attribuable à l'ibuprofène ou la diphénhydramine, seuls ou en association [116]. Dans les études chez le chien, la dose maximale tolérée était la dose la plus élevée (16:4 mg/kg/jour) administrée dans l'étude de 13 semaines [117].

Études de tératologie

Dans les études de tératologie sur les rats et les lapins, à la dose élevée (60:15 mg/kg/jour, ibuprofène: diphénhydramine), on a observé une réduction du gain pondéral chez les deux espèces pendant les périodes de traitement, mais pas tout au long de la durée de l'étude [118,119,120,121,122]. Aucune des doses, y compris la dose élevée, n'a provoqué d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques ou tératogènes.

Dans l'ensemble, l'ibuprofène a causé des lésions GI prototypiques caractérisées par des érosions et des ulcères. De plus, plusieurs animaux aux doses plus élevées ont présenté une nécrose papillaire rénale et/ou un œdème. Les rats et les chiens sont très sensibles aux AINS comparativement aux humains et, par conséquent, ont présenté ces observations. La diphénhydramine est un antihistaminique doté de propriétés sédatives. Les animaux qui ont reçu de fortes doses de ce médicament présentaient un noircissement ou rougissement des principaux organes du thorax et de l'abdomen. Ces observations pourraient être causées par une dépression physiologique entraînant une diminution de la circulation sanguine qui provoquerait une stase veineuse dans ces tissus. Les rats qui ont reçu de la diphénhydramine dans les études aiguës sont

généralement morts au cours de la première journée suivant l'administration, soit plus rapidement que chez les rats sous ibuprofène. Il n'y avait aucune indication d'interaction médicament-médicament dans aucune des études réalisées avec le médicament d'association proposé.

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: 359379.
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: 8893.
10. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, et al: The metabolism of ibuprofène. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolò 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_{TB} (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*, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Paul A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofène. *Am J Med* 1984; 77: 47-50.
16. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: First Generation Antihistamines – Chlorhydrate de diphénhydramine. 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: 6470.
 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, McMahan FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C: Analgesic efficacy of low-dose ibuprofène in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 318-322.
 29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of 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, McMahan 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, Kopecna 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 adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998; 59: 579-588.
 70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofène versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811-814.
 71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of 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, Kathleen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of

- patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1049-1054.
81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987; 22: 183-189.
 82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and 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: 854859.
 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 PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982; 28: 581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with 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 toxicology 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 Toxicology. 2006; 44: 205-23.
132. AE-97-08. Clinical Study Report: Advil PM Maximum Use Safety and Efficacy Study. Whitehall-Robins Inc. (on file) August 20, 2001.
133. WM-716. Summary Report No. 931164: Single Dose, Open Label, randomized, 3-Way Crossover Pharmacokinetic Interaction Study Comparing Ibuprofène / Diphénhydramine Combination to Individual Doses of Ibuprofène and Diphénhydramine. Whitehall-Robins Inc. (on file).
134. USPDI 25TH Edition, 2005
135. Merck Index , Fourteenth Edition, 2006.
136. Walson PD: Ibuprofène versus paracetamol for the treatment of fever in children. Br J Clin Pract 1990; 70: 19-21.
137. Albert KS, Gernaat RN: Pharmacokinetics of ibuprofène. Am J Med 1984; 77: 40-46.
138. Committee on Safety of Medicines (CSM) Update: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions. Br Med J 1986; 2: 292.
139. Ewell A, Toth F, Wolfe B, Perelson A, Paul K: Thirteen year secular trend analysis of manufacturer-received Advil[®] spontaneous adverse experience reports. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1998; 7: S101.
140. USP I: 2002: p.426-427.
141. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB: Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofène for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial. Headache 2001; 41: 665-679
142. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Gobel H,

- Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzoni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M: Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofène in the treatment of migraine attacks. *Cephalgia* 2004; 24: 947-954.
143. Misra UK, Jose M, Kalita J: Rofecoxib versus ibuprofène for acute treatment of migraine: a randomised placebo-controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80: 720-723.
 144. Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, Barraclough E, Klipfel M, Lines C, Visser H, Reines S, Yuen E: Rofecoxib in the Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Headache* 2006; 46: 264-275.
 145. Suthisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P: Efficacy of Low-Dose Ibuprofène in Acute Migraine Treatment: Systemic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782-1791.
 146. Misra UK, Kalita J, Yadav RK: Rizatriptan vs. ibuprofène in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8: 175-179.
 147. Rabie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Ibuprofène with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (review). *The Cochrane Collaboration*. 2010; Issue 10.
 148. Schiff M, Minic M: Comparison of the Analgesic Efficacy and Safety of Nonprescription Doses of Naproxen Sodium and Ibuprofène in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *J Rheumatol* 2004; 31: 1373-1383.
 149. Boureau F, Schenid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P: The IPSO study: ibuprofène, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofène and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep; 63: 1028-1034.
 150. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: A randomized, placebo active comparator controlled clinical trial. *Clin Therap* 1999; 21 (10): 1653-63
 151. Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group single dose study using the dental impaction pain model. *Clin Therap* 2002; 24(10):1549-60
 152. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, Agrawal NGB, Mazenko RS, Fricke Jr. JR. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double blind, placebo and active comparator controlled dose ranging study. *Clin Therap* 2004;26(5):667-79
 153. Zelenakas K, Fricke Jr. JR, Jayawardene S, Kellstein D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofène in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract* 2004;58(3):251-6
 154. Forbes JA, Barkaszi BA, Ragland RN, Hankle JJ. Analgesic effect of fendosal, ibuprofène and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1984;4:385-391.
 155. Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA. Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofène for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Research* 1993; 54(6):619-27
 156. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomised, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21(6): 943-53
 157. Whitehall-Robins Healthcare Study AI-95-01: A double blind, placebo controlled, parallel study of ibuprofène 600 mg and ibuprofène 400 mg in the treatment of dental pain
 158. Advil Nighttime Product monograph submission control# 164294, Date of Preparation: August 14, 2013

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR****Analgésique Nuit****Capsules de gel liquide d'ibuprofène et de chlorhydrate de
diphénhydramine**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Analgesique Nuit 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'Analgesique 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 :**

Analgesique Nuit

Pour le soulagement rapide et efficace de la douleur occasionnelle légère à modérée ressentie pendant la nuit et de l'insomnie associée causées par les douleurs et courbatures articulaires et musculaires ainsi que les maux de dos, de tête, de dents, la migraine et l'arthrite.

Pour une nuit de sommeil plus longue, ininterrompue par la douleur temporaire.

N'utilisez **que** pour la douleur temporaire légère à modérée causant de l'insomnie. Ne pas prendre ce produit si tel n'est pas le cas.

Les effets de ce médicament :

Ce produit renferme deux médicaments : de l'ibuprofène (un analgésique à usage de courte durée) et du chlorhydrate de diphénhydramine (un aide-sommeil pour les cas d'insomnie).

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

Ne pas utiliser si :

- Vous souffrez d'ulcère gastroduodénal, ou vous avez des antécédents d'ulcération récurrente ou de maladie inflammatoire active du système gastro-intestinal;
- Vous souffrez de polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez), ou présentez des manifestations allergiques comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine menaçant la vie); urticaire, rhinite (nez congestionné ou écoulement nasal pouvant être causés par des allergies), éruption cutanée ou autres symptômes allergiques;

- Vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS), de l'acétaminophène, ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), tel que le naproxène ou un autre produit contenant de l'ibuprofène.
- Vous avez une hypersensibilité ou une allergie connue ou soupçonnée à l'ibuprofène ou à d'autres AINS, à l'AAS ou à d'autres salicylates, à la diphénhydramine ou à tout ingrédient de la formulation;
- Vous êtes déshydraté (perte importante de liquides) des suites de vomissements, diarrhée ou de consommation insuffisante de liquides.
- Vous avez reçu un diagnostic de grave hypertension ou vous souffrez de grave coronaropathie, hépatopathie ou maladie rénale, ou lupus érythémateux disséminé.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- La douleur dont vous souffrez ne cause pas d'insomnie.
- Vous faites de l'insomnie mais ne ressentez aucune douleur.

Les ingrédients médicinaux :

Ibuprofène (présente sous forme d'acide libre et de sel potassique) et chlorhydrate diphénhydramine.

Les ingrédients non médicinaux :

Polyéthylène glycol, povidone K-30, hydroxyde de potassium, eau purifiée, gélatine, solution spéciale sorbitol sorbitan, FD& C bleu n° 1, D& C rouge n° 33, alcool isopropylique et encre pharmaceutique.

Les formes posologiques :

Chaque capsule molle (capsule de gélatine) renferme 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel potassique) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les patients prédisposés aux irritations de tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui présentent des antécédents d'ulcère peptique, doivent utiliser ce produit avec circonspection.
- L'Analgesique Nuit cause de la sédation ou de la somnolence. Ne pas utiliser en journée.

AVANT d'utiliser ce produit, consultez un médecin ou un pharmacien si vous :

- faites du diabète
- avez une maladie pulmonaire chronique
- faites du glaucome
- avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate.
- avez une maladie auto-immune (p.ex., lupus)
- faites de l'hypertension
- avez une maladie cardiaque

- souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'une maladie de la thyroïde
- vous souffrez d'ulcères gastroduodénaux
- vous faites de l'asthme
- vous souffrez de trouble de la coagulation (comme l'hémophilie)
- avez une maladie rénale ou hépatique
- avez toute autre maladie grave
- prenez tout autre médicament sous ordonnance ou en vente libre
- avez plus de 65 ans
- êtes enceinte ou vous allaitez
- faites de l'insomnie causée par une douleur légère à modérée qui persiste pendant plus de 5 jours.

L'insomnie peut être un symptôme d'un problème médical sous-jacent plus grave que la douleur seule.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas Analgésique Nuit si vous prenez :

- de l'AAS à faible dose (81-325 mg), sans en parler avec un médecin ou un pharmacien. L'ibuprofène peut nuire aux bienfaits préventifs de l'AAS.
- de l'AAS ou d'autres médicaments anti-inflammatoires.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Analgésique Nuit incluent :

- les anticoagulants (pour éclaircir le sang)
- les antihistaminiques, les tranquillisants, l'alcool ou d'autres sédatifs
- la digoxine
- les diurétiques (p.ex., pour les ballonnements et les maladies cardiaques)
- l'insuline
- le lithium
- les médicaments pour traiter l'hypertension ou la dépression, y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- le méthotrexate
- les antidiabétiques oraux
- les autres AINS
- les autres analgésiques, aides-sommeil ou médicaments pour le rhume
- Les médicaments qui se lient aux protéines, y compris le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques, la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines.

Ne pas prendre ce produit avec d'autres médicaments renfermant un analgésique (comme de l'ibuprofène, de l'AAS, de l'acétaminophène, du naproxène, etc.) ou de la diphénhydramine (par ex., les médicaments contre les allergies, les médicaments sédatifs, les médicaments contre la toux, le rhume ou la grippe, les

antinauséux,) etc.

Informez votre médecin ou pharmacien des médicaments d'ordonnance que vous prenez ou avez l'intention de prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes ≥ 16 à 65 ans : Prendre 1 ou 2 capsules le soir, 4 à 6 heures après la dernière dose d'ibuprofène ou de diphénhydramine prise en journée. Ne pas prendre pendant plus de 5 nuits consécutives, sauf sur l'avis d'un médecin. **Ne pas dépasser un total combiné d'Analgésique Nuit en 24 heures, sauf sur indication d'un médecin.**

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

Surdose :

En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, sauter la dose oubliée et poursuivre avec le schéma habituel. Ne prenez pas deux fois la dose recommandée pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Consultez votre médecin si les symptômes de la douleur ou l'insomnie persistent pendant plus de 5 jours.

Les effets secondaires peuvent être minimisés en utilisant la plus petite dose pour la période la plus courte possible.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

CESSEZ DE PRENDRE CE MÉDICAMENT et consultez immédiatement votre médecin en cas de douleurs abdominales, de réaction allergique (démangeaisons, cloques, éruptions cutanées, rougeurs, etc.), de changements de la vision, de sang dans les vomissements, de selles noires ou de sang dans les selles, de douleurs au niveau de la vessie, d'hallucinations ou de troubles d'élocution.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'Analgésique Nuit, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15 °C-30 °C).

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

Signalez la réaction en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
Appelez sans frais au 1-866-234-2345

Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :

- Télécopiez-le sans frais au 1-866-678-6789, ou
- Postez-le à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web Medeffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document ainsi que la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur Marcan Pharmaceuticals Inc.

au 1-613-228-2600.

Ce dépliant a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date de préparation : Le 13 septembre, 2016.