

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit

Capsules de gel liquide d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine
200 mg/25 mg

Analgésique/Antipyrétique et Antihistaminique/Antitussif

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

DATE DE RÉDACTION : 13 avril 2016

DATE DE RÉVISION : 15 septembre 2016

Numéro de contrôle : 192563

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
ESSAIS CLINIQUES.....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
MICROBIOLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	47

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit

Capsules de gel liquide d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

200 mg/25 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule de gel liquide : 200 mg d'ibuprofène (sous forme d'acide libre et de sel de potassium); 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine	Chaque capsule de gel liquide contient du rouge n° 33 D&C, du bleu n° 1 FD&C, de la gélatine, du mannitol, du polyéthylène glycol, de l'hydroxyde de potassium, de l'eau purifiée, du sorbitane et du sorbitol. Les enveloppes des capsules portent une mention imprimée à l'encre comestible blanche et contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxyde d'ammonium, propylène glycol, gomme laque, siméticone et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit (capsules de gel liquide d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine) est une préparation vendue sans ordonnance renfermant un analgésique, un antipyrétique, un antihistaminique et un antitussif. Il doit être pris en dose unique d'une ou de deux capsules au coucher.

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit est indiqué pour soulager les symptômes du rhume et de la grippe, notamment la toux sèche, les éternuements, l'écoulement nasal, la fièvre et les frissons, les maux de tête, les courbatures, la douleur et le mal de gorge.

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 16 ans)

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 16 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients ayant un ulcère gastroduodéal en poussée évolutive, des antécédents d'ulcérations récurrentes ou une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif.
- L'ibuprofène et la diphénhydramine ont été associés à une hypersensibilité. Les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à toute substance entrant dans la composition de la préparation ou du contenant ne doivent pas utiliser ce produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section *Présentation, composition et conditionnement* de la monographie. Il faut tenir compte du risque de réaction croisée entre différents AINS.
- Les produits contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux, ni chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. Les patients qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus courent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu de réaction indésirable.
- Insuffisance hépatique importante ou hépatopathie évolutive.
- Insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale de moindre gravité, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale; une surveillance étroite s'impose.
- L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS n'est pas conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.
- Les enfants qui souffrent de maladies rénales ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne devraient pas prendre d'ibuprofène.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie avec de la fièvre peut survenir, notamment si de l'ibuprofène a déjà été administré.
- Hyperkaliémie connue (voir la section Mises en garde et précautions – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique).
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé juste avant ou après une chirurgie cardiaque.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne (voir les sections *Mises en garde et précautions*, *Système cardiovasculaire et Équilibre hydroélectrolytique*; et *Interactions médicamenteuses*, *Antihypertenseurs*).
- Utiliser avec prudence chez les patients qui sont sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux (voir les sections *Mises en garde et précautions*, *Appareil digestif* et *Interactions médicamenteuses*, *Anticoagulants coumariniques*).
- Le risque de toxicité rénale est le plus élevé chez les patients qui présentent une dysfonction rénale, de l'insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ou qui prennent des diurétiques ainsi que chez les personnes âgées (voir la section *Mises en garde et précautions*, *Fonction rénale*).
- Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite (voir la section *Mises en garde et précautions*, *Appareil génito-urinaire*).
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène (voir la section *Mises en garde et précautions*, *Populations particulières : Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).
- Ce produit cause de la sédation ou de la somnolence. Ne pas l'utiliser pendant la journée.

Généralités

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

L'utilisation concomitante d'ibuprofène et de tout autre AINS n'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs (voir la section **Interactions médicamenteuses – Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS**).

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

Consulter un médecin si la fièvre et la douleur associées aux symptômes du rhume ou de la grippe ne s'améliorent pas dans un délai de cinq jours.

Cancérogénicité et mutagenèse

Sans objet

Appareil cardiovasculaire

Ibuprofène : Insuffisance cardiaque chez les patients dont la fonction cardiaque se situe aux limites de la normale, hypertension artérielle et palpitations.

Une utilisation continue sur le long terme peut augmenter le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral [139].

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

Dépendance/tolérance

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

Oreille/nez/gorge

Les patients atteints d'un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux ne doivent pas prendre Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit) (voir la section *Contre-indications*).

Système endocrinien et métabolisme

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

Équilibre hydroélectrolytique

On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par l'ibuprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par l'ibuprofène précipite une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit doit être utilisé avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de toute affection prédisposant à une rétention liquidienne.

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

Appareil gastro-intestinal

Des effets toxiques gastro-intestinaux importants, tels que des ulcères gastroduodénaux, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois graves et quelquefois mortels, peuvent se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

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

Lors d'essais cliniques menés auprès de sujets à qui ces agents ont été administrés, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Le risque se maintient au-delà

d'un an et pourrait augmenter. L'augmentation de la dose entraîne une hausse de la fréquence de ces complications.

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

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

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou en cas de saignements gastro-intestinaux, il faut cesser immédiatement de prendre Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit. Un traitement approprié doit être entrepris, et le patient doit être étroitement surveillé.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a permis de déterminer des groupes de patients ne présentant pas de risque d'ulcération ou de saignements. Des antécédents de manifestations gastro-intestinales graves et d'autres facteurs comme la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'âge, le fait d'être une femme ou l'usage concomitant d'anticoagulants et de stéroïdes oraux ont été associés à une augmentation du risque. Jusqu'à maintenant, les études ont montré que tous les AINS pouvaient causer des manifestations indésirables gastro-intestinales. Bien qu'on ne dispose toujours pas de données faisant nettement état de différences entre les divers AINS au chapitre du risque, il est possible que de telles différences soient démontrées dans le futur.

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

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à l'hématurie ou à la cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Certains cas se sont aggravés lorsque le traitement n'a pas été interrompu. Si des symptômes urinaires se manifestent, on doit interrompre immédiatement le traitement par Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit pour favoriser le rétablissement. Cette mesure doit précéder tout examen urologique ou traitement.

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

Hématologie

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, le patient chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses doit faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'il reçoit de l'ibuprofène. De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante avec de la warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des saignements peut survenir (voir la section Interactions médicamenteuses).

Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme les autres AINS, l'ibuprofène peut entraîner des augmentations à la limite de la normale dans les résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique chez une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 15 %. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, rester pratiquement inchangées ou disparaître. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique ou de résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique survenant pendant le traitement, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. Des manifestations hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles manifestations soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les anomalies fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une dysfonction hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées).

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

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

Système immunitaire

Ibuprofène : Les patients ayant un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux, une rhinite ou toute autre manifestation allergique ne doivent pas prendre d'AINS ni d'autres agents anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoides mortelles se sont produites chez de tels sujets,

même s'ils avaient pris des AINS dans le passé sans aucun effet indésirable (voir la section *Contre-indications*).

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

Diphénhydramine : Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été observés dans le cadre du traitement par la diphénhydramine [17].

Systeme nerveux

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

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

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

Ophthalmologie

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

Considérations périopératoires

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

Psychiatrie

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

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

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite

interstitielle aiguë accompagnée d'une hématurie, d'une protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

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

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

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

Appareil respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, mais peu fréquent, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

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

Sensibilité/résistance

Les patients présentant une hypersensibilité à un AINS donné peuvent également être hypersensibles à tout autre AINS.

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex., syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Le taux de ces réactions est faible et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées pendant la phase de pharmacovigilance chez des patients prenant d'autres médicaments également associés à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves. La causalité n'est donc PAS encore clairement établie. Ces réactions présentent un danger de mort, mais elles peuvent être réversibles, pourvu que l'agent en cause

cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit adopté. Les patients doivent être avisés de cesser le traitement par les AINS et de communiquer avec leur médecin en cas d'éruption cutanée. Après avoir examiné le patient, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'utilisation d'ibuprofène est CONTRE-INDIQUÉE pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée (voir la section Pharmacologie animale).

Il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit de l'ibuprofène pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse (voir la section Pharmacologie animale).

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

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

Femmes qui allaitent

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

Diphénhydramine : Des données indiquent que la diphénhydramine pourrait modifier la production ou la composition du lait. À défaut de prescrire un autre médicament, il faut s'assurer que le nourrisson reçoit suffisamment de lait. On ne sait pas si la diphénhydramine est excrétée dans le lait [17].

Gériatrie (> 65 ans) : Les AINS risquent davantage de causer différentes manifestations indésirables chez les patients de plus de 65 ans et les patients fragiles ou affaiblis; l'incidence de ces manifestations indésirables augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles touchant le tractus gastro-intestinal surviennent dans cette

population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcération ou de saignements de l'œsophage inférieur.

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

Pour ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pour connaître les *Mises en garde et précautions* associées à l'utilisation de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit et les renseignements relatifs à la surveillance et aux épreuves de laboratoire, voir les sections *Équilibre hydroélectrolytique, Appareil gastro-intestinal, Hématologie, Fonction hépatique, Fonction rénale et Sous-populations : Personnes âgées*.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

Études portant sur l'association d'ibuprofène et de diphénhydramine

Une étude de dix jours portant sur l'innocuité et l'efficacité de la dose maximale (AE-97-08) a été effectuée sur un échantillon de 1 016 patients âgés de 12 à > 65 ans qui ont reçu soit une capsule de 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 158), ou deux capsules de 400 mg d'ibuprofène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 323), ou deux caplets de 1 000 mg d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 326), ou un placebo (n = 167) dix soirs de suite. On leur a demandé de commencer à prendre le médicament à l'étude lors du premier épisode d'insomnie associée à une céphalée ou à des douleurs ou courbatures. Ils ont pris le médicament à l'étude les neuf soirs suivants, qu'ils aient des symptômes ou non. Bien que la durée d'utilisation ait été supérieure à celle indiquée pour l'ibuprofène en vente libre (dix jours au lieu de cinq), la dose quotidienne était inférieure à la dose quotidienne maximale de 1 200 mg d'ibuprofène et de 150 mg de diphénhydramine. Les résultats de l'étude portent à croire qu'il n'y a pas de préoccupation importante du point de vue clinique concernant l'innocuité des capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine administrées une fois par jour à raison de 400/50 mg ou de 200/25 mg [132].

Bien qu'on ait noté une augmentation de la fréquence des manifestations indésirables touchant le système nerveux central et de la somnolence avec les deux doses d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine comparativement au placebo, les taux étaient semblables à ceux observés avec les comprimés d'acétaminophène et de diphénhydramine, un analgésique/aide-sommeil actuellement commercialisé aux États-Unis qui renferme 1 000 mg

d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine. La fréquence de ces symptômes était semblable pour les deux doses d'ibuprofène et de diphénhydramine (400 mg/50 mg et 200 mg/25 mg). Les manifestations indésirables dont la fréquence dépassait 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentées dans le tableau 1. Ces résultats demeurent constants dans tous les sous-groupes établis selon l'âge et le sexe [132].

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

Appareil/système	Nombre (%) de sujets ayant présenté la manifestation indésirable indiquée				Valeur p**
	Placebo (n = 167)	1 capsule de gel liquide contenant 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 158)	2 capsules de gel liquide contenant 400 mg d'ibuprofène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 323)	2 comprimés contenant 1 000 mg d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine* (n = 326)	
Système nerveux	6 (3,6)	20 (12,7)	40 (12,4)	41 (12,6)	0,004
Somnolence	4 (2,4)	14 (8,9)	28 (8,7)	25 (7,7)	0,032
Étourdissements	2 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,5)	9 (2,8)	0,414
Appareil digestif	21 (12,6)	16 (10,1)	39 (12,1)	50 (15,3)	0,411
Dyspepsie	15 (9,0)	11 (7,0)	16 (5,0)	25 (7,7)	0,315
Sécheresse de la bouche	1 (0,6)	1 (0,6)	7 (2,2)	5 (1,5)	0,514
Organisme entier	30 (18,0)	25 (15,8)	57 (17,6)	50 (15,3)	0,818
Maux 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
Appareil respiratoire	7 (4,2)	9 (5,7)	9 (2,8)	10 (3,1)	0,377
Rhinite	5 (3,0)	5 (3,2)	7 (2,2)	7 (2,1)	0,815

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

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

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

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

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

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

Appareil/système Manifestation indésirable	Placebo (n = 40)	IBU400/DPH50 (n = 122)	IBU400 (n = 119)	Valeur p ⁺
Tout appareil ou système				
Tous	6 (15,0 %)	12 (9,8 %)	7 (5,9 %)	0,175
Organisme entier				
Tous	4 (10,0 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	0,017*
Maux de tête	4 (10,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0,004*
Appareil digestif				
Tous	1 (2,5 %)	6 (4,9 %)	5 (4,2 %)	1,000
Nausées	0 (0,0 %)	5 (4,1 %)	4 (3,4 %)	0,587
Vomissements	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,5 %)	0,129
Douleurs abdominales	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,142
Système nerveux				
Tous	1 (2,5 %)	5 (4,1 %)	0 (0,0 %)	0,069 ^b
Étourdissements	1 (2,5 %)	4 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0,129

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

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

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

Appareil/système	Placebo (n = 40)	IBU400/DPH50 (n = 120)	IBU400 (n = 123)	Valeur p ⁺
Manifestation indésirable				
Tout appareil ou système				
Tous	8 (20,0 %)	14 (11,7 %)	7 (5,7 %)	0,027*
Organisme entier				
Tous	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Maux de tête	2 (5,0 %)	9 (7,5 %)	5 (4,1 %)	0,461
Appareil digestif				
Tous	6 (15,0 %)	5 (4,2 %)	5 (4,1 %)	0,038*
Nausées	5 (12,5 %)	5 (4,2 %)	5 (4,1 %)	0,111
Vomissements	2 (5,0 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0,028*
Système nerveux				
Tous	1 (2,5 %)	2 (1,7 %)	1 (0,8 %)	0,519
Agitation	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141
Peau et annexes cutanées				
Tous	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141
Transpiration	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,141

+ : Test exact de Fisher.

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

Études sur l'innocuité de l'ibuprofène

Un chercheur a effectué une analyse très complète des données publiées concernant l'innocuité relative des doses sans ordonnance d'ibuprofène et d'acétaminophène [87]. Sur un total de 96 essais à répartition aléatoire et à double insu, on dénombre dix essais comparant directement l'innocuité des deux médicaments sur une période de sept jours ou moins. Les manifestations indésirables étaient plus fréquentes avec l'acétaminophène dans trois de ces essais, elles étaient plus fréquentes avec l'ibuprofène dans un essai, et on n'a signalé aucune manifestation indésirable dans six essais. Dans ce sous-ensemble de dix études, les manifestations indésirables gastro-intestinales, surtout la dyspepsie, les nausées et les vomissements, étaient plus fréquentes que tout autre type de manifestation indésirable. Il semble qu'aucun des événements gastro-intestinaux n'ait nécessité de suivi, ce qui a porté l'auteur à conclure qu'aucune manifestation gastro-intestinale grave n'avait été observée.

La conclusion de l'analyse est la suivante : « Même si les données précédentes sont très sélectives et qu'elles sont fondées sur des renseignements provenant d'une variété de types d'études et de populations, elles indiquent néanmoins une fréquence relativement faible de réactions indésirables graves pour les deux médicaments lorsqu'ils sont pris aux posologies indiquées pour la vente libre. »

Les résultats d'une étude comparative avec placebo menée à double insu chez des sujets en santé (n = 1 246) représentant une population d'utilisateurs d'analgésiques en vente libre indiquent qu'une posologie de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant dix jours consécutifs est bien tolérée [88]. La fréquence des manifestations indésirables gastro-intestinales était semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (16 % avec le placebo et 19 % avec l'ibuprofène). Les

manifestations indésirables gastro-intestinales les plus fréquentes (rapportées par 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion de sujets ayant cessé le traitement en raison de manifestations indésirables gastro-intestinales. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs à un test de détection du sang occulte dans les selles; la fréquence était comparable entre les deux traitements. Lorsqu'il est utilisé selon les directives pour traiter la douleur épisodique, l'ibuprofène pris selon la dose maximale recommandée en vente libre de 1 200 mg/jour pendant dix jours est bien toléré.

Selon deux analyses à essais multiples [89,90], une méta-analyse [91] et une revue de la littérature [87], l'ibuprofène était associé à une faible fréquence de réactions gastro-intestinales, qui était comparable à celle de l'acétaminophène et d'un placebo. Des rapports provenant de systèmes de déclarations spontanées au Royaume-Uni [138], en France et aux États-Unis [139], où l'ibuprofène est vendu sans ordonnance (dose quotidienne allant jusqu'à 1 200 mg), confirment l'innocuité et l'acceptabilité gastro-intestinales du médicament.

Une vaste étude à répartition aléatoire comparant les doses indiquées pour la vente libre d'acide acétylsalicylique, d'acétaminophène et d'ibuprofène auprès de 8 677 adultes a révélé que les taux d'effets indésirables significatifs étaient les suivants : 18,7 % pour l'AAS, 13,7 % pour l'ibuprofène et 14,5 % pour l'acétaminophène [97]. On note que l'ibuprofène n'était pas statistiquement différent de l'acétaminophène. L'étude a révélé que les manifestations gastro-intestinales (y compris la dyspepsie) et les douleurs abdominales étaient moins fréquentes avec l'ibuprofène (4 % et 2,8 %, respectivement) qu'avec l'acétaminophène (5,3 % et 3,9 %) ou l'AAS (7,1 % et 6,8 %) [toutes les valeurs $p = 0,035$]. On a conclu que, dans l'ensemble, la tolérabilité de l'ibuprofène dans le cadre de cette étude à grande échelle équivalait à celle du paracétamol et était supérieure à celle de l'AAS.

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

Garcia-Rodriguez a étudié la fréquence des lésions hépatiques aiguës chez 625 307 personnes qui ont reçu des AINS en Angleterre et au pays de Galles entre 1987 et 1991, dont 311 716 avaient reçu de l'ibuprofène sur ordonnance [73]. L'étude a révélé que l'incidence des lésions hépatiques aiguës chez les utilisateurs d'ibuprofène était de 1,6 cas sur 100 000, soit la plus faible parmi les huit AINS étudiés. De plus, cette incidence était considérablement inférieure à celle observée chez les sujets qui avaient pris du kétoprofène, du piroxicam, du fenbufène ou du sulindac. Pour ce qui est du groupe d'utilisateurs d'AINS dans l'ensemble, l'utilisation simultanée d'un médicament hépatotoxique et la présence de polyarthrite rhumatoïde étaient les seuls facteurs qui avaient un effet indépendant sur l'apparition d'une lésion hépatique aiguë (voir la section *Mises en garde et précautions, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique*).

Manifestations indésirables associées à des doses d'ibuprofène \geq 1 200 mg/jour

Appareil gastro-intestinal

Lors d'essais cliniques portant sur des AINS, on a observé des ulcères symptomatiques du tractus gastro-intestinal supérieur, des saignements macroscopiques ou des perforations chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois et chez 2 à 4 % des patients traités

pendant une année. Le risque se maintient au-delà d'un an. L'augmentation de la dose entraîne une augmentation de l'incidence de ces complications.

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

Allergies

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

Système nerveux central

Incidence de 3 à 9 % : étourdissements. Incidence de 1 à 3 % : maux de tête, nervosité. Incidence < 1 % : dépression, insomnie. Lien de causalité inconnu : paresthésie, hallucinations, rêves anormaux.

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

Peau

Incidence de 3 à 9 % : éruption cutanée (notamment de type maculopapulaire). Incidence de 1 à 3 % : prurit. Incidence < 1 % : éruption vésiculo-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe. Lien de causalité inconnu : alopecie, syndrome de Stevens-Johnson.

Appareil cardiovasculaire

Incidence < 1 % : insuffisance cardiaque chez les patients dont la fonction cardiaque se situe aux limites de la normale, hypertension artérielle et palpitations. Relation de cause à effet inconnue : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Organes sensoriels

Incidence de 1 à 3 % : acouphène. Incidence < 1 % : amblyopie (vision floue ou baisse de l'acuité visuelle, scotomes et/ou modifications de la perception des couleurs). Tout patient qui se plaint de troubles visuels pendant un traitement par l'ibuprofène devrait subir un examen ophtalmologique. Relation de cause à effet inconnue : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologie

Incidence < 1 % : leucopénie, diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Relation de cause à effet inconnue : anémie hémolytique, thrombocytopénie, granulocytopénie, épisodes hémorragiques (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Fonction hépatique

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

Incidence de moins de 1 % : hépatite, jaunisse, dysfonction hépatique (SGOT, bilirubine et phosphatase alcaline).

Fonction rénale

Des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et, occasionnellement, syndrome néphrotique, ont été observés. Un cas de nécrose papillaire rénale a été signalé. Relation de cause à effet inconnue : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Comme les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène bloque la synthèse des prostaglandines rénales, ce qui peut compromettre la fonction rénale et causer une rétention sodique. Le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire diminuent chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et qui ont pris 1 200 mg d'ibuprofène par jour pendant une semaine. Un cas de nécrose papillaire rénale a été signalé. Différents facteurs semblent augmenter le risque de toxicité rénale (voir la section *Mises en garde et précautions*).

Système endocrinien

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

Métabolisme

Incidence de 1 à 3 % : diminution de l'appétit, œdème, rétention liquidienne.

Généralement, la rétention liquidienne répond rapidement à l'arrêt du traitement (voir la section *Mises en garde et précautions*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

- La prise concomitante d'acétaminophène peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.
- La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS, dont l'ibuprofène, peut entraîner des effets indésirables additifs (voir la section *Mises en garde et précautions*).
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), tranquillisants, aide-sommeil et autres analgésiques
- La prise concomitante d'acétaminophène peut augmenter le risque d'effets indésirables rénaux.
- La prise concomitante d'anticoagulants peut augmenter le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (p. ex., saignements et ulcérations).
- Avec des antihypertenseurs, les bienfaits et les risques doivent être évalués individuellement.
- Avec la digoxine, peut augmenter la concentration sérique de digoxine et le risque de toxicité de la digoxine.
- Avec des diurétiques, peut réduire l'effet diurétique.
- Avec des agents hypoglycémiant (agents oraux et insuline), peut augmenter le risque d'hypoglycémie.
- Avec le lithium, peut accroître les taux plasmatiques de lithium, réduire la clairance rénale du lithium et augmenter le risque de toxicité du lithium.
- Avec le méthotrexate, peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate.

Aperçu

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit n'est pas recommandé pour usage concomitant avec d'autres AINS, y compris l'AAS. Les médicaments qui interagissent ou pourraient interagir avec les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine comprennent l'acétaminophène, le naproxène, l'alcool et d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central, les antihypertenseurs, les anticoagulants, la digoxine, les diurétiques, le lithium, le méthotrexate, les agents antidiabétiques oraux, l'insuline et d'autres médicaments qui se fixent aux protéines.

Interactions médicament-médicament

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

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'utilisation concomitante avec Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit n'est pas conseillée puisque cela peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation concomitante de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs. Des études sur des animaux ont montré que l'AAS, pris avec des AINS, y compris l'ibuprofène, entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse de la concentration sanguine du médicament autre que l'AAS. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires en bonne santé n'ont pas montré d'effet de l'AAS sur les concentrations sanguines d'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée (voir également la section *Contre-indications*).

Aucune perte d'importance clinique de l'effet cardioprotecteur n'a été observée chez des patients prenant de l'AAS à faible dose (81 mg) ayant reçu 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour [141]. Il convient toutefois de garder à l'esprit qu'un traitement d'association par des AINS est associé à des effets indésirables additifs.

Acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour). L'utilisation quotidienne à long terme de l'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS administré à des fins de cardioprotection et pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Pour réduire cette interaction au minimum, les utilisateurs réguliers d'ibuprofène et de faibles doses d'AAS à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant l'AAS. L'utilisation d'AAS à libération retardée (p. ex., entérosoluble) n'est pas recommandée pour les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène. Les professionnels de la santé doivent aviser les consommateurs et les patients de l'utilisation concomitante appropriée de l'ibuprofène et de l'AAS.

Alcool et autres déprimeurs du SNC

En raison de la possibilité d'effets déprimeurs additifs sur le SNC, les patients doivent éviter les boissons alcoolisées lors de la prise de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit (voir la section *Mises en garde et précautions, Système nerveux*) [126,128]. Les antidépresseurs comme l'amitriptyline, l'amoxapine, les alcaloïdes de belladone, la clomipramine, la procarbazine et la triflupromazine peuvent augmenter le risque de sécheresse buccale, de rétention urinaire, d'iléus adynamique et de glaucome chronique, et altérer l'état mental [17].

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

Antiacides

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

Antihypertenseurs

Les associations d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être étroitement

surveillées dans ces cas, car il peut arriver que la tension artérielle augmente de façon substantielle.

Les prostaglandines sont un facteur important de l'homéostasie cardiovasculaire, et l'inhibition de leur synthèse par des AINS peut interférer avec la régulation de la circulation. Les AINS peuvent augmenter la tension artérielle des patients qui prennent des antihypertenseurs. Deux méta-analyses [77,78] ont fait état de cette relation pour la classe des AINS et pour certains AINS en particulier, mais ni l'une ni l'autre des méta-analyses n'a permis de conclure à un effet significatif de l'ibuprofène sur la pression artérielle. De même, une étude de Davies et ses collaborateurs [79] a montré que la prise de 1 600 mg d'ibuprofène par jour pendant 14 jours n'a pas atténué l'effet antihypertenseur de deux bêtabloquants. Dans le cadre d'une étude menée par Houston et ses collaborateurs [80], un traitement de trois semaines par l'ibuprofène n'a pas eu d'effet sur l'efficacité antihypertensive du vérapamil, mais on ignore si cette absence d'interaction concerne aussi d'autres catégories de bloqueurs des canaux calciques.

En cas de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale [81]. La combinaison d'un médicament de la catégorie des AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait théoriquement entraîner une baisse de la fonction rénale. Une diminution significative de la fonction rénale a été observée chez quatre patients parmi les 17 qui prenaient de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois [82]. Par contre, dans le cadre d'une étude de Minuz [83], l'administration de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant deux jours n'a pas eu d'impact sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ni sur la rénine ou l'aldostérone plasmatique.

La relation entre l'ibuprofène et les médicaments antihypertenseurs n'est pas clairement définie. Avant de prescrire ces médicaments, il faut donc évaluer et soupeser les avantages et les risques d'une administration concomitante. Si l'ibuprofène est recommandé pour un traitement à **long terme**, une vérification périodique de la tension artérielle est de mise. Il n'est pas nécessaire de surveiller la tension artérielle si l'ibuprofène est prescrit pour un traitement à **court terme**, en tant qu'**analgésique**.

Apomorphine [134]

La diphénhydramine peut diminuer l'effet émétique de l'apomorphine utilisée pour le traitement de l'empoisonnement.

Anticoagulants coumariniques [75,76]

Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales, telles que les ulcérations et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, l'emploi concomitant d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la dose d'anticoagulant n'est nécessaire. Aucune des nombreuses études comparatives de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de prothrombine ni différents autres facteurs de coagulation lorsqu'il était administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent en ce qui a trait à l'administration de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit à des patients prenant des anticoagulants.

Digoxine [74]

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

Diurétiques

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

Antagonistes des récepteurs H₂

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

Agents hypoglycémiants

L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiants de l'insuline et des agents antidiabétiques administrés par voie orale.

Lithium [86]

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

Méthotrexate [85]

Il a été rapporté que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, avait provoqué une inhibition compétitive de l'accumulation du méthotrexate dans des coupes rénales de lapins. Cela peut indiquer que l'ibuprofène est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence aux patients qui reçoivent du méthotrexate.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

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

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

Naproxène

Bien qu'aucune interaction n'ait été rapportée, l'utilisation concomitante avec Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit n'est pas conseillée en raison de la possibilité d'augmentation du risque d'interactions.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) [140,141]

Des études ont montré un risque accru d'ulcérations et de saignements gastro-intestinaux lorsque l'ibuprofène et d'autres AINS sont pris en concomitance avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comparativement à l'une de ces classes de médicaments prises en monothérapie (voir la section *Mises en garde et précautions – Appareil gastro-intestinal*).

Autres médicaments

Bien que l'ibuprofène se lie de façon substantielle aux protéines plasmatiques, des interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines surviennent rarement. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une grande affinité avec des sites de fixation des protéines, sont utilisés en même temps. Aucune interaction n'a été rapportée lorsque l'ibuprofène a été utilisé avec le probénécide, la thyroxine, des antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, des corticostéroïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-examens de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

Aucun paramètre de style de vie n'est suggéré quant à l'utilisation de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas prendre pendant plus de trois soirs consécutifs pour le soulagement de la fièvre et pendant plus de cinq soirs consécutifs pour le soulagement de la douleur et des symptômes du rhume, sauf sur l'avis d'un médecin.

Un schéma d'administration personnalisé de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit doit être envisagé chez les personnes suivantes en raison des problèmes d'innocuité possibles :

patients de plus de 65 ans qui sont fragiles ou affaiblis; on devrait songer à commencer par une dose plus faible que celle qui est habituellement recommandée (voir la section *Mises en garde et précautions, Personnes âgées*).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes ≥ 16 à 65 ans : Prendre une dose unique de une ou deux capsules de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit le soir.

Ne pas prendre plus de 1 200 mg d'ibuprofène, y compris les 200 ou 400 mg de la dose de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit, et plus de 300 mg de diphénhydramine, y compris les

25 ou 50 mg de la dose de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit, sur une période de 24 heures si de l'ibuprofène et de la diphénhydramine sont également pris pendant la journée pour soulager la toux et d'autres symptômes du rhume ou de la grippe. Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit peut être pris de quatre à six heures après la dernière dose d'ibuprofène et/ou de diphénhydramine.

Dose oubliée

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit doit être pris uniquement une fois par jour, le soir ou la nuit. Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose recommandée.

Administration

Voir la section *Posologie recommandée et ajustement posologique*.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes de surdose

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

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

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

Traitement du surdosage

En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par l'utilisation d'un émétique (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de l'ibuprofène dans l'intestin, les vomissements seront plus efficaces s'ils sont provoqués moins de 30 minutes après l'ingestion. L'administration de charbon activé par voie orale moins de deux heures après l'ingestion peut aider à réduire l'absorption du médicament. Il existe des données indiquant qu'une administration répétée de charbon activé peut lier le médicament ayant diffusé dans la circulation [112]. Il peut aussi être utile de provoquer une diurèse. Une

surdose aiguë nécessite principalement un traitement de soutien. La prise en charge de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux peut être indiquée.

Chez les adultes, la dose ingérée ne semble pas permettre de prédire la toxicité. La nécessité de voir un médecin et d'effectuer un suivi du patient doit être évaluée selon le cas, au moment de l'ingestion de la surdose. Les adultes qui présentent des symptômes doivent être soigneusement évalués, observés et traités.

Exemples de surdose d'ibuprofène

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

Chez les enfants, un surdosage d'ibuprofène de moins de 100 mg/kg est peu susceptible de produire une toxicité. Chez les adultes, la dose d'ibuprofène qui aurait été ingérée ne semble pas être un facteur prédictif de la toxicité.

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

Exemples de surdose de chlorhydrate de diphénhydramine

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

Chez des patients de six ans ou plus, des doses aussi faibles que 300 mg de diphénhydramine ont causé une toxicité modérée (hallucinations) alors que des doses de 1 000 mg ou plus ont causé une toxicité grave (délire/psychose, convulsions, coma) ou la mort. Une rhabdomyolyse s'est produite en l'absence de toxicité grave [131].

Selon un rapport de cas, une dose de 25 mg a provoqué de l'agitation, de la confusion et de la paranoïa chez un homme de 26 ans. La réaction s'est produite de nouveau lorsqu'il a pris 50 mg le soir suivant. Le sujet ne présentait aucun trouble médical ou psychiatrique sous-jacent; le seul autre médicament qu'il avait pris était l'acétaminophène [131].

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène

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

Les prostaglandines sont des dérivés d'acide gras naturellement présents et largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun de la production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit également que les prostaglandines

sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. La cyclo-oxygénase est l'enzyme qui déclenche l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines. Des données probantes indiquent que le principal mode d'action analgésique/antipyrétique des AINS repose sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandine [3]. D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation du lysosome et de la membrane cytoplasmique ont été observés, mais le lien éventuel de ces effets avec l'action analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène n'est pas clairement établi.

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

Pharmacocinétique

Absorption

Ibuprofène

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

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

Le chlorhydrate de diphénhydramine est bien absorbé après administration orale, mais il subit une première biotransformation hépatique (effet de premier passage), et seulement de 40 à 60 % d'une dose orale atteint la circulation générale sous forme de diphénhydramine inchangée [16].

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

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

Distribution

Ibuprofène

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

Métabolisme

Ibuprofène

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'ibuprofène chez l'adulte et chez l'enfant est comprise entre 1,5 et 2,0 heures [6,10,14]. L'ibuprofène et ses métabolites ne s'accumulent pas de manière appréciable dans le plasma lors de l'administration de doses répétées [4]. Deux principaux métabolites, l'acide propionique 2-[4-(2-carboxypropyl)phényl] et l'acide propionique 2-[4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)], ont été observés dans le plasma et dans l'urine [10]. Les métabolites 1-hydroxyibuprofène et 3-hydroxyibuprofène ont également été observés dans l'urine en très petites concentrations [11,12]. La bile et les fèces sont des voies d'élimination relativement peu importantes. Environ 80 % de la dose d'ibuprofène est récupérée dans l'urine en l'espace de 24 heures, principalement sous forme de carboxymétabolites et d'hydroxymétabolites conjugués et non conjugués [8].

L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 est l'enzyme la plus importante du métabolisme oxydatif de l'ibuprofène R(-) et de l'ibuprofène S(+) [13]. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes responsables de la biotransformation des médicaments chez les rats [10].

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

La diphénhydramine est rapidement et apparemment presque complètement métabolisée. Après l'administration orale, le médicament subit une importante biotransformation hépatique (effet de premier passage) [16,17]. La diphénhydramine semble être métabolisée principalement en acide diphénylméthoxyacétique, qui peut ensuite être conjugué. Elle peut aussi subir une désalkylation pour former des dérivés N-diméthyle et N, N-diméthyle. La diphénhydramine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine.

Excrétion

Ibuprofène

L'ibuprofène est rapidement excrété dans le lait maternel. En effet, on a observé que 30 minutes après l'ingestion orale de 400 mg d'ibuprofène, la concentration du médicament dans le lait maternel était de 13 ng/ml [18]. Le rapport lait/plasma était de 1:126 et l'exposition de l'enfant allaité à l'ibuprofène correspondait, d'après les calculs, à environ 0,0008 % de la dose maternelle [18]. Des études chez les animaux indiquent que l'ibuprofène traverse le placenta.

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un contenant bien fermé et à l'abri de la lumière.

Autres

Conserver ce médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit : Chaque capsule molle transparente, de couleur bleue et de forme ovale, marquée du logo « IBU PM » à l'encre blanche, contient 200 mg d'ibuprofène (sous la forme d'acide libre et de sel de potassium) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine. Les capsules de gel liquide sont disponibles en plaquettes alvéolées de 18 et 36 capsules et en flacons de 100 capsules.

Outre les ingrédients actifs, l'ibuprofène et le chlorhydrate de diphénhydramine, chaque capsule de gel liquide contient également des ingrédients non médicinaux (dans l'ordre alphabétique) : bleu n° 1 FD&C, eau purifiée, gélatine, hydroxyde de potassium, mannitol, polyéthylèneglycol, rouge n° 33 D&C, sorbitane et sorbitol.

Les enveloppes des capsules portent une mention imprimée à l'encre comestible blanche et contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxyde d'ammonium, propylèneglycol, gomme laque, siméticone et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Ibuprofène

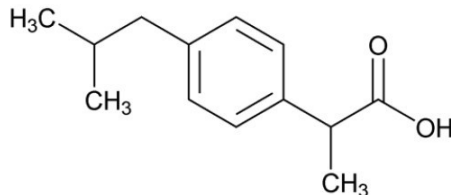
Nom propre : Ibuprofène

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

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

Formule moléculaire : $C_{13}H_{18}O_2$
Masse moléculaire : 206,28 g/mol

Formule développée :



Caractéristiques physiques : Poudre ou cristaux blancs à blanc cassé dégageant une odeur caractéristique.

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

Valeur pKa : pKa = 4,43

Point de fusion : 75 °C – 77 °C

Chlorhydrate de diphényldramine [130]

Nom propre : Chlorhydrate de diphényldramine

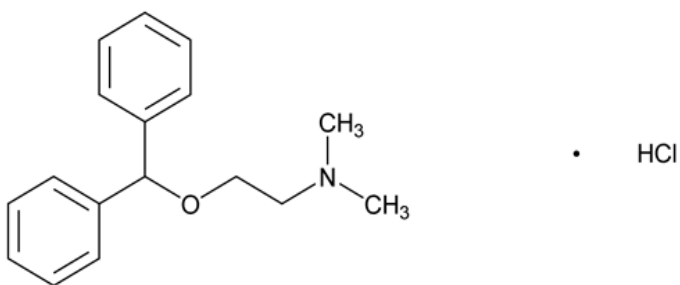
Nom chimique : Éthanamine, 2-(diphénylméthoxy)- *N,N*-diméthyléthanamine, chlorhydrate

Autres dénominations : Chlorhydrate de 2-(diphénylméthoxy)- *N,N*-diméthyléthanamine

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

Masse moléculaire : 291,82 g/mol

Formule développée :



Caractéristiques physiques : Poudre cristalline ou cristaux blancs ou blanc cassé

Solubilité : Très soluble dans l'eau; librement soluble dans l'alcool.

Point de fusion : 167 °C - 172 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, croisée en deux phases, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins et féminins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 24 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'ibuprofène et de la diphénhydramine ont été mesurées et comparées après l'administration d'une dose orale unique (1 x 200 mg/25 mg) de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit (Apotex Inc.) et d'Advil^{MD} Nuit (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine) en capsules Liqui-Gel^{MD} de 200 mg/25 mg (Wyeth Consumer Healthcare Inc.).

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative				
Ibuprofène				
(une dose unique de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit* : une capsule contenant 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine)				
À partir de paramètres mesurés/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (mcg•h/ml)	70,370 72,287 (23,4)	72,846 74,485 (22,1)	96,6	93,2 – 100,2
ASC _∞ (mcg•h/ml)	71,830 73,907 (24,2)	74,332 76,122 (23,0)	96,6	93,1 – 100,3
C _{max} (mcg/ml)	25,170 25,615 (18,3)	22,659 23,446 (25,5)	111,1	102,1 – 120,9
T _{max} [#] (h)	0,63 (0,33 – 1,00)	0,67 (0,50 – 4,00)		
T _{1/2el} [§] (h)	2,13 (15,0)	2,08 (14,4)		

* Capsules de gel liquide Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit* (200 mg/25 mg), Apotex Inc., Canada.
[†] Les capsules Advil^{MD} Nuit Liqui-Gel^{MD} (200 mg/25 mg), Wyeth Consumer Healthcare Inc., ont été achetées au Canada.
[#] Exprimée sous forme de médiane (plage).
[§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative				
Diphénhydramine				
(une dose unique de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit* : une capsule contenant 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine)				
À partir de paramètres mesurés/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/ml)	284,785 303,449 (38,4)	286,461 307,444 (38,8)	99,4	95,0 – 104,0
ASC _∞ (ng•h/ml)	297,304 317,850 (39,8)	299,958 322,199 (39,5)	99,1	94,8 – 103,7
C _{max} (ng/ml)	27,893 29,202 (31,4)	28,251 29,698 (31,7)	98,7	93,7 – 104,0
T _{max} [#] (h)	3,00 (1,50 – 4,50)	3,17 (2,00 – 4,50)		
T _{1/2el} [§] (h)	10,33 (14,5)	10,25 (15,1)		
* Capsules de gel liquide Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit* (200 mg/25 mg), Apotex Inc., Canada.				
[†] Les capsules Advil ^{MD} Nuit Liqui-Gel ^{MD} (200 mg/25 mg), Wyeth Consumer Healthcare Inc., ont été achetées au Canada.				
[#] Exprimée sous forme de médiane (plage).				
[§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

Résultats des études

Études sur l'ibuprofène

Des études publiées attestent de l'efficacité des doses de 200 et 400 mg d'ibuprofène dans le traitement de la douleur d'intensité légère à modérée, notamment celle liée au mal de gorge [19], aux maux de tête [20-22], aux maux de dents [23-30], aux douleurs musculaires [31] et à la dysménorrhée [32-37] chez les adultes. L'efficacité antipyrétique de l'ibuprofène a été démontrée aux doses de 200 et 400 mg chez les adultes [28, 38-40].

Études sur le chlorhydrate de diphénhydramine

L'activité antihistaminique de la diphénhydramine a été évaluée en mesurant la suppression des réactions (papules œdémateuses et éruption) après un test cutané à l'histamine [142-144]. Les taux plasmatiques de diphénhydramine supérieurs à 20 ng/ml se sont montrés être associés à une suppression des papules œdémateuses et de l'éruption après l'administration d'une dose unique orale de 50 mg. L'antagonisme lié à la formation de papules œdémateuses a disparu lorsque les taux plasmatiques de diphénhydramine sont passés en dessous de 20 ng/ml [144]. Des sujets ont reçu 50 mg de diphénhydramine par voie orale ou intraveineuse. Une corrélation positive a été observée entre le taux plasmatique de diphénhydramine et les effets sédatifs et antihistaminiques. Toutefois, une grande différence a été notée au niveau de l'importance et du

taux de variation de ces effets entre les sujets. Quelle que soit la voie d'administration, la plage de concentration plasmatique semble varier entre 25 et 50 ng/ml, plage caractérisée par un effet antihistaminique significatif sans sédation significative [142]. Une dose unique orale de 1,25 mg/kg de diphénhydramine administrée à des personnes âgées, à des jeunes adultes et à des enfants (dose moyenne de 86, 88 et 40 mg, respectivement) a entraîné une réponse antihistaminique plus prononcée chez les enfants que les jeunes adultes et les personnes âgées. Les valeurs de l' E_{max} ont été de 35,3, 45,7 et 99,8 % chez les personnes âgées, les jeunes adultes et les enfants, respectivement, tandis que les valeurs de la CE_{50} ont été de 7.8, 8,0 et 38,7 ng/ml, respectivement [143]. La valeur de l' E_{max} correspond à l'effet maximal attribuable au médicament, tandis que la valeur de la CE_{50} correspond à la concentration de médicament produisant 50 % de l' E_{max} [145].

Il a été établi que le chlorhydrate de diphénhydramine était un antitussif efficace en raison d'un mécanisme central associé à un centre de la toux médullaire. Une action périphérique pourrait également contribuer à son efficacité, mais d'autres études s'imposent pour définir cette action [136].

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale

Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase comme l'ibuprofène et les autres AINS réduisent la production et la libération de thromboxane A₂ (TXA₂) ce qui diminue l'agrégation plaquettaire [105]. Comme de nombreux autres AINS, l'ibuprofène inhibe l'agrégation plaquettaire, tel que montré par la prévention d'un dépôt plaquettaire *in vivo* chez le chien ayant subi un pontage aorto-pulmonaire par greffe [106]. L'action protectrice du médicament contre l'embolie pulmonaire chez des lapins ayant reçu une injection intraveineuse d'acide arachidonique peut également être liée à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire [107,108]. La réduction de l'agrégation plaquettaire peut être en partie attribuable à une diminution de la fluidité des membranes [109]. L'ibuprofène peut également réduire la fluidité des membranes plaquettaires, ce qui réduit l'agrégation [110], mais on ne sait pas dans quelle proportion l'inhibition de la synthèse de la TXA₂ participe à cet effet.

On a examiné la pénétration de l'ibuprofène dans les foetus de lapines et de rates. Les lapines et les rates ont respectivement reçu des doses orales uniques de 60 et 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C en fin de gestation [105]. Les lapines ont été tuées trois heures après l'administration de la dose, et les rates ont été tuées 1,5 heure après l'administration de la dose. Des échantillons sanguins ont été prélevés des mères et des foetus. On a observé que les concentrations de matériel radiomarké étaient semblables dans le sang des mères et des foetus, ce qui indique que l'ibuprofène et ses métabolites traversent facilement le placenta pour passer dans la circulation foetale.

Pharmacologie humaine

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

dixième sous forme de métabolite A. Le reste de la dose n'a pas pu être détecté dans l'urine [105].

Chez des volontaires en bonne santé qui ont pris 1 800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours, on a observé une diminution considérable de l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène a eu un effet moindre sur l'agrégation provoquée par l'ADP que sur l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification, ni sur le temps de prothrombine. Une augmentation significative et fonction de la dose du temps de saignement mesuré deux heures après l'administration de l'ibuprofène a été observée.

Des données expérimentales indiquent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet d'une faible dose d'AAS (de 81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire, lorsque ces deux médicaments sont utilisés en concomitance. Une étude a montré qu'une seule dose de 400 mg d'ibuprofène prise huit heures avant ou dans les 30 minutes suivant la dose d'AAS à libération immédiate entraînait une diminution de l'effet de l'AAS sur la formation du thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* sur la situation clinique portent à croire qu'aucune conclusion ferme ne peut être tirée quant à l'utilisation régulière de l'ibuprofène, et aucun effet cliniquement important n'est considéré comme étant susceptible de survenir si l'ibuprofène est pris occasionnellement.

Chlorhydrate de diphénhydramine

Pharmacologie humaine

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

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

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

La prostration chez les souris, et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats sont les signes aigus d'empoisonnement qui ont été observés. La mort est survenue dans les trois jours en raison d'ulcères gastriques perforés chez les souris et d'une ulcération intestinale chez les rats, quelle que soit la voie d'administration. Des doses uniques de 125 mg/kg et plus d'ibuprofène chez les chiens ont causé des vomissements, une albuminurie transitoire, des pertes de sang dans les selles et l'érosion de l'antra pylorique et du pylore. Aucun effet nocif n'a été observé avec l'administration de doses de 20 mg/kg ou 50 mg/kg.

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

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

Études de toxicité aiguë [113]

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

		DL₅₀
Ibuprofène		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

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

Études de toxicité de doses répétées

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

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

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

Études de tératologie

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

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

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *In: Molinoff PB, Ruddon RW, éd. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1996: 617-657.
2. Nozu K: Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978;529: 493-496.
3. Moncada S, Vane JR: Mode of action of aspirin-like drugs. *Intern Med* 1979;24: 1-22.
4. Adams SS, Buckler JW: Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979;5: 359-379.
5. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM: Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992;32: 231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N: Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40: 427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34: 101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD: Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273: 88-93.
10. Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, *et al*: The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973; 3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolò G, Canali S: Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985;8: 465-468.
12. Brooks CJW, Gilbert MT: Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Chromatogr* 1974;99: 541-551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P: A major role for cytochrome P450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19: 189-195.
14. Dollery C: Ibuprofen. *In: Therapeutic Drugs*, 1^{re} éd., Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Paul A, Lockwood GF: Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77: 47-50.
16. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: First Generation Antihistamines – Diphenhydramine Hydrochloride. McEvoy GK, éd. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:16-20.
17. Thompson MICROMEDIX. Diphenhydramine: USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:www.thomsonhc.com/hcs.
18. Walter K, Dilger C: Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997;44: 211-212.
19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI: Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44: 704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR: Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36: 1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR: Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988;28: 471-474.

22. Packman EW, Doyle G, Koronkiewicz K, Jayawardena S, Cooper SA: Onset of analgesia of ibuprofen liquigels (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. *J Clin Pharmacol* 1998;38: 876.
23. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P: Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989;29: 1026-1030.
24. Cooper SA: The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent* 1986;7(8): 578-597.
25. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT: Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen –codeine combination in post-operative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990;10: 94S-105S.
26. Forbes JA, Edquist IA, Smith FG, Schwartz MK, Beaver WT: Evaluation of bromfenac, aspirin, and ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991;11: 64-70.
27. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Edquist IA, Gongloff Cm, Smith WK, Smith FG, Schwartz MK: Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51: 343-352.
28. Jain AK, Ryan JR, McMahan FG, Kuebel JO, Walters PG, Noveck C: Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986;6: 318-322.
29. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Marcowitz R, Schow CE, Schultz R, Waite DE: multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990;121: 257-263.
30. Ngan P, Wilson S, Shanfeld JS, Amini H: The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthodon Dent Orthop* 1994;106: 88-95.
31. Braun RP, Lockhart EA, Bruno P: Delayed-onset muscle soreness (DOMS) - a new pain model to compare OTC analgesics. *Med Sci Sports Exer* 1994;26: S14.
32. Corson SL and Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1978;20(5):246-252.
33. Dawood MY: Over-the-counter (OTC) analgesics for the relief of menstrual cramps. *J Clin Pharmacol* 1994;34: 1014.
34. Shapiro SS and Diem K: The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981;30(3):327-334.
35. Larkin RM, Van Orden DE, Poulson AM, et al: Dysmenorrhea: Treatment with an antiprostaglandin. *Obstet and Gynecol* 1979;54(4):456-460.
36. Milsom I, Andersch B: Effect of ibuprofen, naproxen sodium, and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91: 1129-1135.
37. Morrison JC, Long FW, Forman EK, et al: Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea. *South Med J* 1980;73(8):999-1002.
38. Minor MG, Schachtel BP: Antipyretic efficacy of ibuprofen 200 mg in adults with acute upper respiratory tract infection (URI). *J Clin Pharmacol* 1990;30: 846.
39. Jain AK, Vargas R, McMahan FG: The antipyretic effect of over-the-counter dosages of aspirin, acetaminophen and ibuprofen in endotoxin-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53: 153.
40. Thoden WR, Lockhart EA: Antipyretic efficacy of ibuprofen and naproxen in flu-like upper respiratory illness. *J Clin Pharmacol* 1995;35: 929.
41. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J: Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in children. *Pediatr Res* 1994;35: 141A.

42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *AJDC* 1992;146: 622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV: effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992;121: 969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996;30: 94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* 1992;146: 626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F: Evaluation of sponge and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr* 1997;39: 215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM: Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46: 197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R: Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51: 367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS: Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990;27: 803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992;146: 622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS: Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995;43: 614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler AA: A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991;66: 1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996;74: 164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A: Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30: 94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K: A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991;70: 22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopecna L, Brazdova L, Vintrova O: Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994;49: 424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G: Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149: 632-637.
59. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G: Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997;131: 683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992;146: 626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA: Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991;119: 803-811.

62. Lockhart EA, Thoden WR, Furey SA, Schachtel BP: Ibuprofen and streptococcal sore throat pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53: 147.
63. Schachtel BP, King SA, Thoden WR: Pain relief in children; A placebo-controlled model. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49: 154.
64. Schachtel BP, Thoden WR: A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53: 593-601.
65. Schachtel BP, Thoden WR: Assaying analgesic response in children: A double-blind, placebo-controlled model involving earache. *Pediatr Res* 1991;29: 124A.
66. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G: A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fund Clin Pharmacol* 1996;10: 387-392.
67. Hamalainen MJ, Hoppu K, Valkeina E, Santavuori P: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48: 103-107.
68. Greene JJ, Brown SR, Romeo DA, Schachtel BP: Efficacy and safety of ibuprofen (10 mg/kg) (IBU), acetaminophen (15 mg/kg) (APAP) and placebo (PBO) in the relief of orthodontic pain in children. *J Clin Pharmacol* 1995;35: 929.
69. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Nunez F, Jubert A, Dominguez-Granados R: Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res* 1998;59: 579-588.
70. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Ped* 1991;119: 811-814.
71. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP: A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117: 76-82.
72. Lohokare SK, Jog V: Comparative study of suspensions of ibuprofen and paracetamol in soft tissue injuries in children. *J Pain Symp Mgmt* 1991;6: 158.
73. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Herschel J: Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154: 311-316.
74. Jorgenson HS, Christensen HR, Kampmann JP: Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(I): 108-110.
75. Penner JA, Abbrecht PH: Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr Ther Res* 1975;18:862-871.
76. Slattery JT, Levy G: Effect of ibuprofen on protein binding of warfarin in human serum. *J Pharm Sci* 1977-66:1060.
77. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994;121: 289-300.
78. Pope JG, Anderson JJ, Felson DT: A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153: 477-484.
79. Davies JG, Rawlins DC, Busson M: Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and benzofluazide. *J Intern Med Res* 1988;16: 173-181.
80. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginserg D, Szeto C, Kathlenen PM, Sugimoto D, Lefkowitz M, Runde M: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995;155: 1049-1054.

81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S: Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: Effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987;22: 183-189.
82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M: Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997;24: 1137-1144.
83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP: antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987;3: 645-653.
84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis BE: Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987;7(5): 413-416.
85. Nierenberg DW: Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
86. Ragheb M, Alvin C: Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48: 161-163.
87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S: Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49: 345-376.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L: Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH: Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992;12: 403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL: Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Therap* 1995;17: 587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M: Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and 3epidemiological aspects. *Inflammopharmacology* 1995;3: 169-190.
93. Strom BL: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997;157: 2636-2631.
94. Gutthann SA, Garcia-Rodriguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C: Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacoepidemiology* 199;19: 854-859.
95. Forsyth, DR, Jayasinghe, KSA, Roberts, CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with ibuprofen? *Eur J. Clin Pharmacol* 1988;35(1):85-88.
96. Small RE, Wilmot-Pater MG, McGee BA, Willis HE. Effects of misoprostol or ranitidine on ibuprofen pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1991;10:870-872.
97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verriere F, Pelen F: The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S: Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1999, sous presse.
99. Lesko SM, Mitchell AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. 1995;273(12): 929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA: Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997;100: 954-957.

101. Lesko SM, Mitchell AA: The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999;104(4): 39-49.
102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN: The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988;7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE: A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: Complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990;19: 657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE: A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988;6: 104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN: Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15: 310-330.
106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP: Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980;62: Suppl 3;53.
107. Dipasquale G, Mellace D: Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977;7: 481-485.
108. Adesuyi SA, Ellis EF: The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PG12 synthesis. *Thromb Res* 1982;28: 581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB: Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982;243: H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H: Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981;31: 92P.
111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RFN, Nicholson JS, Williams GAH: Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheum Phys Med Suppl* 1970: 9-14.
112. Thompson MICROMEDIX. Anti-inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic): USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:382-425.
113. BRT #84-24. Acute Oral Toxicity in Albino Rats Administered Test Article MV#1405-34, MV#1518-112, MV#1913-157, MV#1913-43 or MV#1913-44. Bio-Research Laboratories LTD, 1984.
114. BRT #84-32. Fourteen Day Oral Toxicity Study in Rats. International Research and Development Corporation, 1985.
115. BRT #85-09. 13 Week Oral Toxicity Study in Rats. International Research and Development Corporation, 1986.
116. BRT #84-33. Fourteen Day Oral Toxicity Study in Dogs, International Research and Development Corporation, 1986.
117. BRT #85-12. Thirteen Week Oral Toxicity Study in Dogs, International Research and Development Corporation, 1986.
118. BRT #84-35. Range-Finding Teratology Study in Rats, International Research and Development Corporation, 1985.
119. Study # 93-4058. A Segment II Teratology Study in Rats with WH-555-002, Pharmaco LSR, Inc., 1995.
120. BRT #85-07. Teratology Study in Rats, International Research and Development Corporation, 1985.
121. BRT #84-36. Range-Finding Teratology Study in Rabbits, International Research and Development Corporation, 1985.

122. BRT #85-08. Teratology Study in Rabbits, International Research and Development Corporation, 1985.
123. AE-98-01. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study I. Whitehall-Robins Inc. (données internes). Le 7 septembre 2000.
124. AE-98-02. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study II. Whitehall-Robins Inc. (données internes). Le 6 septembre 2000.
125. AE-04-14A. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study Using Actigraphy to Objectively Measure Sleep Efficacy. Wyeth Consumer Healthcare Inc. (données internes). Le 18 mai 2005.
126. Santé Canada. Propositions de règlement sur les médicaments contre la toux et le rhume en vente libre - Antihistaminiques, décongestionnants nasaux et anticholinergiques. Direction générale de la protection de la santé. Bulletin d'information n° 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, éd. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:2-9.
129. Thompson MICROMEDIX. Diphenhydramine and Related Agents: POISINDEX Summary 2005.
130. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Monographie de Nytol. Glaxo Smithkline Soins de santé aux consommateurs, 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: Diphenhydramine 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. Publication dans *Clinical Toxicology*. 2006;44: 205-23.
132. AE-97-08. Clinical Study Report: Advil PM Maximum Use Safety and Efficacy Study. Whitehall-Robins Inc. (données internes). Le 20 août 2001.
133. WM-716. Summary Report No. 931164: Single Dose, Open Label, randomized, 3-Way Crossover Pharmacokinetic Interaction Study Comparing Ibuprofen / Diphenhydramine Combination to Individual Doses of Ibuprofen and Diphenhydramine. Whitehall-Robins Inc. (données internes).
134. USPDI, 25^e édition, 2005.
135. Merck Index, 14^e édition, 2006.
136. Santé Canada. Deuxième rapport du Comité consultatif d'experts sur les médicaments contre la toux et le rhume en vente libre à l'attention de la Direction générale de la protection de la santé : Antitussifs, expectorants et bronchodilatateurs. Avril 1989.
137. Santé Canada. Premier rapport du Comité consultatif d'experts sur les médicaments contre la toux et le rhume en vente libre - Antihistaminiques, décongestionnants nasaux et anticholinergiques. Août 1989.
138. Monographie – ADVIL DUO PRATIQUE JOUR/NUIT. Capsules contenant 200 mg d'ibuprofène (sous la forme d'acide libre et de sel de potassium) et capsules contenant 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine. Pfizer Soins de santé, numéro de contrôle de la présentation : 164294. Date de préparation : 14 août 2013.

139. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
140. Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M., Klaukka T., Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal event with concurrent use of NSAIDs and SSRI's: A case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* Avril 2007;63(4):403-8.
141. Andres Pinto, DMD, MPH; John T. Farrar, MD, PhD; Elliot V. Hersh, DMD, MS, PhD Prescribing NSAIDs to Patients on SSRIs: Possible Adverse Drug Interaction of Importance to Dental Practitioners. *Compend Contin Educ Dent* Avril 2009;30(3):142-51.
142. Carruthers SG, Shoeman DW, Hignite CE, Azarnoff DL. Correlation between plasma diphenhydramine level and sedative and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:375-382.
143. Simons KJ, Watson WTA, Martin TJ, Chen XY, Simons FER. Diphenhydramine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children. *J Clin Pharmacol* 1990;30:665-671.
144. Bilzer W, Gundert-Remy U, Weber E. Relationship between antihistaminic activity and plasma level of diphenhydramine. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:393-395.
145. Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:429-453.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit Capsules de gel liquide d'ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine 200 mg/25 mg

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi ce médicament est-il utilisé?

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit est utilisé pour le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume et à la grippe :

- Toux sèche
- Éternuements
- Écoulement nasal
- Fièvre et frissons
- Maux de tête
- Courbatures et douleur
- Mal de gorge

Comment ce médicament agit-il?

Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit contient deux médicaments : l'ibuprofène (soulage la douleur et la fièvre) et le chlorhydrate de diphénhydramine (antihistaminique et antitussif).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas ce médicament si :

- vous avez un ulcère gastroduodéal, des antécédents d'ulcères récurrents, une maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif (p. ex., la maladie de Crohn) ou des saignements digestifs;
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou une manifestation allergique comme l'asthme, l'anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), l'urticaire, la rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causés par des allergies), des éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies;
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS), de l'acétaminophène, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex., le naproxène) ou d'autres produits renfermant de l'ibuprofène;

- vous présentez 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 l'un ou l'autre des ingrédients de ce médicament;
- vous souffrez de déshydratation (importante perte de fluides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous avez reçu un diagnostic d'hypertension grave, de maladie coronarienne grave, de maladie grave des reins ou du foie, ou de lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes enceinte ou allaitez;
- vous êtes sur le point de subir une chirurgie cardiaque ou vous venez de subir une chirurgie cardiaque.

Ingrédients médicinaux

L'ibuprofène (sous la forme d'acide libre et de sel de potassium) et le chlorhydrate de diphénhydramine.

Ingrédients non médicinaux

Rouge n° 33 D&C, bleu n° 1 FD&C, gélatine, mannitol, encre pharmaceutique, polyéthylène glycol, hydroxyde de potassium, eau purifiée, sorbitane et sorbitol.

Les enveloppes des capsules portent une mention imprimée à l'encre comestible blanche et contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxyde d'ammonium, propylène glycol, gomme laque, siméticone et dioxyde de titane.

Formes posologiques

Chaque capsule de gel liquide contient 200 mg d'ibuprofène (sous la forme d'acide libre et de sel de potassium) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Ce produit cause de la sédation ou de la somnolence. Ne pas l'utiliser pendant la journée.**
- La prudence est de mise chez les patients qui sont sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodéaux.

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

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

- vous faites de l'insuffisance cardiaque ou avez une maladie de la thyroïde;
- vous avez un ulcère gastroduodénal;
- vous faites de l'asthme;
- vous avez un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie);
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous avez une autre maladie grave;
- vous prenez des médicaments d'ordonnance ou en vente libre;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

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

Si le mal de gorge persiste pendant plus de deux jours, consultez un médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas **Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit** si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- une faible dose quotidienne d'AAS (de 81 à 325 mg), sans avoir consulté un médecin ou un pharmacien. L'ibuprofène peut compromettre les bienfaits préventifs de l'AAS;
- de l'AAS ou un autre médicament anti-inflammatoire.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit sont les suivants :

- Anticoagulants
- Antihistaminiques, tranquillisants, alcool et autres sédatifs
- Digoxine
- Diurétiques (p. ex., pour les ballonnements ou les troubles cardiaques)
- Insuline
- Lithium
- Médicaments contre l'hypertension artérielle ou la dépression, dont les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)
- Méthotrexate
- Antidiabétiques oraux
- Autres AINS
- Autres analgésiques, aide-sommeil ou médicaments contre le rhume
- Médicaments qui se fixent aux protéines, dont le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (p. ex., la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines

Ne prenez pas ce produit avec des médicaments contenant des analgésiques (p. ex., l'ibuprofène, l'AAS, l'acétaminophène, le naproxène) ou de la diphénhydramine (p. ex., les médicaments contre les allergies, les sédatifs, les médicaments contre le rhume/la toux/la grippe, les agents antinauséux), etc.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Posologie habituelle

Adultes ≥ 16 ans à 65 ans : Prendre une dose unique de une ou deux capsules de gel liquide de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit le soir. Ne pas dépasser la dose recommandée, sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas prendre plus de 1 200 mg d'ibuprofène et plus de 300 mg de diphénhydramine, y compris les 200 ou 400 mg d'ibuprofène et les 25 ou 50 mg de diphénhydramine de la dose de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit, sur une période de 24 heures. Il faut attendre de quatre à six heures après la dernière dose d'ibuprofène ou de diphénhydramine prise pendant la journée pour prendre ce produit. Voir la section **Interactions médicamenteuses** pour des exemples d'autres produits qui contiennent ces ingrédients. Ne pas prendre pendant plus de trois soirs consécutifs pour le soulagement de la fièvre et pendant plus de cinq soirs consécutifs pour le soulagement de la douleur et des symptômes du rhume.

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 16 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

Surdose

Si vous pensez avoir pris trop de Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

On peut réduire au minimum le risque d'effets secondaires en prenant la dose la plus faible pendant la plus courte période de temps possible.

Ne prenez pas un produit à base de diphénhydramine pour application topique en même temps que Rhume, Toux et Grippe – Formule Nuit.

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

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance Santé Canada, Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé. Vous pouvez obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

Vous pouvez également vous procurer le présent dépliant à l'adresse :
<http://www.apotex.ca/produits>.

Le présent dépliant été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 septembre 2016