

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil

Comprimés d'acétaminophène à 500 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 25 mg

Analgésique / Aide-sommeil

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision:
Le 6 juin 2017

N^o de contrôle de la présentation: 189037

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
STABILITÉ ET CONSERVATION	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES.....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	34
MICROBIOLOGIE	35
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	48

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil

Comprimés d'acétaminophène à 500 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 25 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau I

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimés (caplets) Acétaminophène à 500 mg Chlorhydrate de diphenhydramine à 25 mg	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil (acétaminophène/diphenhydramine) est une association médicamenteuse procurant un effet analgésique/somnifère. Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil agit rapidement en procurant un soulagement efficace de la douleur légère ou modérée et de l'insomnie qui l'accompagne, la nuit, dans les cas de douleurs corporelles et du dos, douleurs musculaires, douleurs arthritiques, douleurs menstruelles, maux de dents, ainsi que de douleurs associées au rhume et à la grippe. Le médicament améliore également la durée du sommeil dans ces situations.

Gériatrie (personnes de plus de 65 ans) :

Les données obtenues dans le cadre des essais cliniques semblent indiquer que l'acétaminophène est sûr chez les personnes âgées. Du fait que Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil contient du chlorhydrate de diphenhydramine, il ne doit pas être utilisé par les personnes âgées qui éprouvent de la confusion nocturne en raison du risque d'étourdissements, de sédation et d'hypotension [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Pédiatrie (personnes de moins de 16 ans) :

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Les personnes présentant une hypersensibilité avérée ou soupçonnée à l'acétaminophène ou au chlorhydrate de diphenhydramine, ou à tout ingrédient non médicinal de Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil, ne doivent pas utiliser ce produit. Pour obtenir la liste complète des excipients, consulter la section **Formes posologiques, composition et conditionnement**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **Ce produit cause sédation ou somnolence. Ne pas l'utiliser pendant le jour.**
- **Ne pas prendre dépasser la dose quotidienne maximale. Un surdosage peut causer des lésions hépatiques graves qui pourraient être mortelles**

Généralités

Les produits contenant de l'acétaminophène doivent être gardés hors de la portée des enfants. L'emballage contient suffisamment de médicament nuire gravement à un enfant.

Le consommateur ne doit pas prendre plus de 4 g d'acétaminophène par jour ni prendre deux ou plusieurs préparations contenant de l'acétaminophène ensemble. Cela s'applique aussi aux produits d'association contenant de l'acétaminophène. Ne pas prendre en même temps que d'autres produits contenant des salicylates ou que d'autres médicaments analgésiques ou antipyrétiques, ni en même temps que d'autres produits contenant de la diphenhydramine, même s'il s'agit de produits appliqués sur la peau.

Le médecin doit être averti des restrictions visant l'emploi de l'acétaminophène chez les sujets souffrant d'alcoolisme chronique ou d'une maladie rénale ou hépatique grave, et superviser l'emploi du médicament chez ces sujets. Le médecin doit aviser ses patients qui consomment régulièrement de fortes quantités d'alcool de ne pas dépasser les doses recommandées d'acétaminophène. Alerte alcool : La consommation de quantités d'alcool élevées peut accroître le risque d'intoxication hépatique en cas de surdosage d'acétaminophène. Par conséquent, les grands buveurs doivent demander au médecin s'ils peuvent prendre de l'acétaminophène ou d'autres antipyrétiques.

Il ne faut pas prendre Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil pour soulager la douleur pendant plus de 5 jours sans consulter un médecin. Les patients doivent consulter un médecin dans les cas suivants : érythème ou tuméfaction au siège de la douleur, absence d'amélioration de l'état, aggravation des symptômes ou apparition de nouveaux symptômes tels qu'une respiration sifflante, une éruption cutanée, des démangeaisons ou une céphalée persistante, car ces symptômes peuvent annoncer une affection plus grave nécessitant une consultation médicale.

Les patients atteints de l'une des affections suivantes doivent être informés de consulter un médecin avant de prendre de la diphenhydramine : affection respiratoire telle qu'emphysème, bronchite chronique, asthme bronchique aigu ou chronique, asthme ou maladie pulmonaire chronique; glaucome, difficultés à uriner causées par une hypertrophie de la prostate.

La diphenhydramine peut augmenter les effets sédatifs des déprimeurs du système nerveux central tels que l'alcool, les sédatifs et les tranquillisants, entraînant ainsi une somnolence marquée. Les patients qui prennent ce produit doivent être avertis d'éviter la consommation d'alcool et de consulter leur professionnel de la santé avant de prendre un produit qui déprime le système nerveux central.

Gastro-intestinal

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil doit être employé avec précaution chez les patients atteints d'ulcère gastroduodéal sténosant ou d'obstruction pyloroduodénale.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le ralentissement du métabolisme de l'acétaminophène, l'augmentation de l'activité du système enzymatique cytochrome P₄₅₀, ou l'épuisement des réserves de glutathion figurent parmi les facteurs de risque théoriques de l'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène chez les patients atteints d'une affection hépatique chronique. Toutefois, l'acétaminophène a été étudié chez des adultes et des enfants présentant une grande variété d'affections hépatiques, y compris divers types de cirrhoses, d'hépatites (y compris l'hépatite C), de transformations nodulaires, de fibrose hépatique congénitale et de déficience en α 1-antitrypsine. On n'a mis en évidence aucune augmentation du risque d'hépatotoxicité en lien avec ces affections aux doses actuellement recommandées d'acétaminophène. Cependant, les études étaient dépourvues de la puissance statistique nécessaire pour déterminer le niveau de risque avec certitude.

Forrest et ses collègues (1979) ont comparé le métabolisme de l'acétaminophène après administration d'une dose unique de 1500 mg à des sujets en bonne santé, à des patients présentant une affection hépatique légère, et à des patients atteints d'affection hépatique grave. On n'a pas observé de différence significative dans l'excrétion urinaire globale sur 24 h d'acétaminophène et de conjugués glucuronide, sulfate, cystéine et acide mercapturique, ce qui indique que le métabolisme de l'acétaminophène était similaire à celui des sujets en bonne santé. Toutefois, la demi-vie d'élimination était significativement prolongée chez les sujets atteints d'affection hépatique grave.

Aux doses actuellement recommandées, l'acétaminophène est un analgésique qui convient aux patients souffrant d'une maladie hépatique chronique stable, si on l'utilise sous surveillance médicale.

L'acétaminophène peut provoquer une hépatotoxicité dans des situations de surdosage intentionnel (p. ex. tentative de suicide), de surdosage non intentionnel (p. ex. prise massive lorsque l'effet analgésique obtenu n'est pas satisfaisant), d'emploi simultané de préparations multiples à base d'acétaminophène, de surdosage accidentel ou, dans de très rares cas, après la prise de doses recommandées, bien que la causalité n'ait pas été déterminée. La réaction d'hépatotoxicité peut être grave et mettre en jeu le pronostic vital. Les premiers symptômes qui apparaissent après une surdose hépatotoxique peuvent être : nausées, vomissements, diaphorèse, léthargie et malaise généralisé. Faute d'un traitement approprié, ces symptômes peuvent dégénérer en douleurs du quadrant supérieur, en état de confusion ou de stupeur et donner lieu à des séquelles de nécrose hépatique comme l'ictère, les troubles de la coagulation, l'hypoglycémie et l'encéphalopathie. Une insuffisance rénale et une myocardiopathie peuvent également survenir. En cas de surdosage avéré ou soupçonné, il faut administrer un traitement à la N-acétylcystéine dans les plus brefs délais (voir **SURDOSAGE**), même en l'absence de symptômes évidents. Si l'on n'administre pas promptement de la N-acétylcystéine pour traiter l'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène, on risque de voir apparaître une insuffisance hépatique pouvant nécessiter une transplantation ou se solder par le décès du patient.

Consommation chronique d'alcool : La consommation excessive d'alcool peut augmenter le risque d'hépatotoxicité à la suite d'un surdosage d'acétaminophène (aigu ou chronique) (Critchley, 1982 et 1983; Kuffner, 1997).

Selon des données prospectives recueillies par Kuffner et ses collègues (1997, 2001), les alcooliques chroniques peuvent prendre les doses recommandées d'acétaminophène sans que cela augmente leur risque d'atteinte hépatique. Dans ces études prospectives et contrôlées par placebo, les chercheurs ont évalué un groupe d'alcooliques actifs chez qui prévalait une forte tendance à la malnutrition. Les participants ont mis fin abruptement à leur consommation quotidienne d'alcool et ont pris de l'acétaminophène le lendemain. En théorie, ce schéma devait rendre les participants plus vulnérables

aux effets toxiques de l'acétaminophène parce que chez eux le cytochrome CYP2E1 était en état d'induction maximale par l'alcool et qu'il n'y avait plus d'alcool présent pour concurrencer l'acétaminophène à l'égard du métabolisme par le cytochrome CYP2E1. On n'a toutefois observé aucune différence statistiquement significative, comparativement au groupe placebo, dans les valeurs moyennes pour l'AST, l'ALT ou le RIN chez les alcooliques ayant reçu quatre grammes d'acétaminophène par jour. En outre, l'étude des sujets en état de malnutrition n'a révélé aucune augmentation de l'AST ou de l'ALT chez ces patients. L'étude présente toutefois certaines limites, notamment sa durée limitée à 2 jours et l'exclusion de sujets présentant des augmentations préexistantes des taux d'AST ou d'ALT de plus de 120 U/L. Les résultats de l'étude ne permettent pas d'écarter la possibilité d'une réaction hépatique idiosyncrasique.

Ophthalmologique

En raison des propriétés anticholinergiques de la diphenhydramine, Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'augmentation de la pression intraoculaire (glaucome).

Rénal

D'après les données cliniques actuelles, l'acétaminophène peut être administré aux personnes atteintes d'affection rénale chronique sans qu'il soit nécessaire de régler la posologie. Martin et ses collègues (1991) ont constaté que, chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, les concentrations plasmatiques d'acétaminophène ainsi que les concentrations des métabolites glucuronide et sulfate inactifs étaient supérieures à celles observées chez des sujets en bonne santé après administration répétée du médicament pendant une période maximale de dix jours.

Plusieurs études ayant porté sur des doses uniques ont mis en évidence l'accumulation de métabolites de l'acétaminophène chez des sujets présentant une insuffisance rénale chronique modérée et chez des sujets anéphriques pour qui l'hémodialyse semblait être la principale voie d'élimination (Lowenthal, 1976; Chan, 1997; Prescott, 1989; Øie, 1975).

La consommation habituelle d'acétaminophène doit être découragée. Lorsqu'un traitement au long cours par l'acétaminophène est indiqué sur le plan médical, il doit être supervisé par un médecin.

Dans un énoncé de principes publié par la National Kidney Foundation (NKF) des États-Unis, on note que les médecins recommandent en premier recours l'acétaminophène aux patients atteints d'insuffisance rénale en raison des complications associées aux saignements provoqués par la prise d'AAS (acide acétylsalicylique) chez ces personnes (Henrich, 1996). La NKF a recommandé l'acétaminophène comme analgésique non narcotique à privilégier pour l'emploi épisodique chez les patients atteints d'une néphropathie sous-jacente.

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil ne doit pas être administré aux sujets présentant une obstruction du col vésical.

Respiratoire

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil ne doit pas être administré aux patients atteints de pneumopathie chronique, sauf indication contraire de la part d'un médecin.

Sensibilité/résistance

Les réactions de sensibilité à l'acétaminophène sont rares; elles peuvent se manifester par des éruptions cutanées, de l'urticaire, de la dyspnée, de l'hypotension, de l'œdème laryngé, de l'œdème angioneurotique, des bronchospasmes ou de l'anaphylaxie. De rares cas de réaction croisée ont été signalés chez des personnes sensibles à l'AAS.

De très rares cas de réactions cutanées graves, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalés chez des patients recevant de l'acétaminophène. Les patients doivent être informés des signes de réaction cutanée grave et interrompre l'emploi du médicament dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

Populations particulières

Femmes enceintes : La diphenhydramine et l'acétaminophène, seuls ou en association, n'ont pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. Par conséquent, ce produit ne doit pas être employé durant la grossesse si les éventuels bienfaits pour la mère ne surpassent pas les risques possibles pour le développement du fœtus.

Actuellement, aucune donnée ne permet de croire que l'acétaminophène est tératogène lorsqu'il est employé conformément aux recommandations. Toutefois, on ne dispose pas de données suffisantes concernant l'administration prolongée de doses élevées d'acétaminophène, et l'innocuité du médicament pendant la grossesse n'a pas encore été démontrée.

Les risques en rapport avec la grossesse dépendent de multiples facteurs. On ne doit pas se fier uniquement aux renseignements disponibles sans le recours à une consultation directe de la patiente. L'acétaminophène est considéré non tératogène chez l'humain. Cependant, les études publiées n'ont pas examiné l'effet de doses très élevées. Dans le cadre du Motherisk Collaborative Perinatal Project (projet de collaboration portant sur les risques périnataux), on a surveillé 50 282 paires mère-enfant, dont 226 ont été exposées à l'acétaminophène au cours du premier trimestre et 781 avaient pris de l'acétaminophène à un moment quelconque au cours de la grossesse. Aucune des données recueillies n'indiquait un lien entre la consommation d'acétaminophène et l'apparition de malformations majeures ou mineures (Briggs, 2002). Dans une étude de surveillance menée entre 1985 et 1992 auprès d'habitants du Michigan couverts par le programme Medicaid et ayant notamment porté sur 229 101 grossesses menées à terme, 9146 nouveau-nés avaient été exposés à l'acétaminophène au cours du premier trimestre (Briggs, 2002). Les données de cette étude n'évoquent aucune association entre la prise d'acétaminophène et l'apparition d'anomalies congénitales. Une autre étude de cohorte, fondée sur la surveillance d'ordonnances, n'a relevé aucun risque additionnel de malformations ni aucune indication que l'acétaminophène aurait des effets sur la croissance du fœtus (Thulstrup, 1999). Enfin, dans le cadre d'une étude plus vaste, 697 femmes ont pris de l'acétaminophène avec ou sans codéine au cours du premier trimestre. Aucun risque tératogène n'a été relevé (Aselton, 1985).

Une étude prospective a porté sur l'issue de la grossesse de 300 femmes qui s'étaient auto-administré une surdose d'acétaminophène, seul ou sous forme d'un médicament d'association. L'exposition au surdosage concernait tous les trimestres de la grossesse. La majorité des grossesses ont eu une issue normale. Le taux de malformations était compris dans l'intervalle attendu. On n'a mis en évidence aucun lien évident entre le moment de l'exposition et celui de l'accouchement. Les auteurs en ont conclu que le surdosage d'acétaminophène ne constitue pas une indication pour l'interruption de grossesse (McElhatton, 1997).

Dans une étude de suivi à long terme sur le développement, l'acétaminophène n'a pas eu d'incidence néfaste sur le QI ou d'autres paramètres du comportement sur les enfants âgés de quatre ans (Streissguth, 1987). La taille, le poids et la circonférence crânienne n'ont pas été influencés par l'exposition *in utero* à l'acétaminophène.

Contrairement à l'AAS, qui exerce un effet important et démontré sur la fonction plaquettaire, il ne semble pas y avoir de risque d'hémorragie associé à l'acétaminophène utilisé au terme de la grossesse (Pearson, 1978; Rudolph, 1981).

Dans une revue de synthèse, Quinlan et ses collègues (2003) constatent que la diphenhydramine a été utilisée pour soulager les nausées et vomissements pendant la grossesse. Une étude a mis en évidence une association entre la diphenhydramine et le bec-de-lièvre et la fente palatine, mais cette observation n'a pas été confirmée par une étude ultérieure (Quinlan, 2003).

Femmes qui allaitent : La diphenhydramine et l'acétaminophène, seuls ou en association, n'ont pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, ce produit ne doit pas être employé durant l'allaitement si les éventuels bienfaits pour la mère ne surpassent pas les risques possibles pour le nourrisson.

Gériatrie (personnes de plus de 65 ans) : L'acétaminophène administré aux doses actuellement recommandées peut être utilisé en toute sécurité par les personnes âgées. Les résultats d'études cliniques bien conçues indiquent qu'il n'est pas nécessaire de réduire la dose d'acétaminophène pour éviter une majoration potentielle du risque de toxicité. Dans une étude métabolique exhaustive menée par Miners et ses collègues (1988), la formation et la clairance des conjugués glucuronide et glutathion étaient les mêmes chez les jeunes adultes et les personnes âgées, mais la clairance du conjugué sulfate et de l'acétaminophène inchangé étaient réduites. Cette observation scientifique permet d'émettre l'hypothèse que la quantité d'acétaminophène métabolisée par la voie oxydative, à partir de laquelle l'intermédiaire NAPQI fortement réactif est produit, n'augmente pas avec l'âge. Récemment, Bannwarth et ses collègues (2001) ont évalué la pharmacocinétique de doses multiples d'acétaminophène chez des personnes âgées. Après l'administration répétée pendant sept jours, on n'a relevé aucune accumulation plasmatique d'acétaminophène, et la demi-vie d'élimination était la même que celle observée chez de jeunes adultes.

Les personnes âgées qui nécessitent un traitement de plus de 5 jours doivent consulter leur médecin pour qu'il suive de près l'évolution de leur état. Cependant, aucune diminution de la posologie recommandée n'est requise. Dans ses directives pour la pratique clinique relatives à la prise en charge de la douleur chronique chez les personnes âgées (*Clinical Practice Guidelines for the Management of Chronic Pain in Older Persons*, 1998), l'American Geriatrics Society recommande l'acétaminophène en tant que médicament à privilégier pour soulager les douleurs musculosquelettiques d'intensité légère ou modérée, à une dose ne dépassant pas 4000 mg par jour. L'acétaminophène est sûr pour les personnes âgées lorsqu'il est administré conformément aux recommandations actuelles.

Du fait que Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil contient du chlorhydrate de diphenhydramine, il ne doit pas être utilisé par les personnes âgées qui éprouvent de la confusion nocturne en raison du risque d'étourdissements, de sédation et d'hypotension

Pédiatrie (personnes de moins de 16 ans) : Ne pas administrer aux enfants âgés de moins de 16 ans.

Déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) : Aux doses thérapeutiques, l'acétaminophène ne raccourcit pas la durée de vie des érythrocytes et ne produit aucune destruction cliniquement notable des globules rouges circulants (Chan, 1976; Cottafava, 1990; Beutler, 1984).

Adultes obèses : D'après les résultats issus d'études cliniques bien conçues, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose d'acétaminophène pour éviter le risque potentiel accru de toxicité. O'Shea et ses collègues (1994) ont étudié la pharmacocinétique de la chlorzoxazone (un marqueur potentiel de l'activité du cytochrome CYP2E1) dans le but d'évaluer l'effet de l'obésité sur l'activité du cytochrome CYP2E1. Les auteurs ont conclu que le cytochrome CYP2E1 est induit chez les adultes obèses, ce qui pourrait avoir une influence sur la voie métabolique empruntée par un bon nombre de médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2E1, y compris l'acétaminophène. Cependant, les données pharmacocinétiques relatives à la prise d'acétaminophène ont été étudiées chez des adultes obèses (Abernethy, 1982). Dans cette étude prospective, une dose de 650 mg d'acétaminophène a été administrée par voie intraveineuse à des hommes obèses (297 lb), à des femmes obèses (194 lb), à des sujets témoins de sexe masculin (155 lb) et de sexe féminin (121 lb). Le volume de distribution de l'acétaminophène, calculé d'après le poids corporel total, était légèrement plus faible chez les adultes obèses. Néanmoins il importe de souligner qu'il n'y avait pas de différence parmi les sujets des divers groupes relativement à la demi-vie et à la clairance métabolique calculée en fonction du poids corporel total.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les résultats des essais cliniques effectués sur les caplets de Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil (acétaminophène/chlorhydrate de diphenhydramine) montrent que cette association de médicaments ne présente aucun risque additionnel comparativement aux ingrédients actifs administrés séparément.

Effets indésirables de l'acétaminophène

Effets sur le système nerveux central : L'acétaminophène, administré aux doses recommandées, n'a aucun effet évident sur le fonctionnement du système nerveux central. Dans les cas de surdosage d'acétaminophène, les effets sur le système nerveux central sont rares.

Effets gastro-intestinaux : L'acétaminophène, administré aux doses recommandées, ne cause pas d'irritation du tube digestif, d'érosion gastrique, de pertes sanguines gastro-intestinales occultes ou manifestes, ni d'ulcères (Hoftiezer, 1982; Johnson et Driscoll, 1981). Blot et McLaughlin (2000) ont effectué une analyse indépendante des données relatives aux cas-témoins provenant d'une étude réalisée par l'American College of Gastroenterology. Le risque de saignements gastro-intestinaux a doublé, voire triplé, parmi les utilisateurs récents d'AAS, d'ibuprofène et d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) aux doses recommandées pour les produits en vente libre. Ce risque était également lié à la dose. Par contre, l'utilisation de l'acétaminophène n'était pas associée à un risque accru de saignements gastro-intestinaux.

Effets hématologiques : L'acétaminophène n'a aucun effet immédiat ou à retardement sur l'hémostase des petits vaisseaux sanguins, tel que mesuré par le temps de saignement. Chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose unique d'acétaminophène (975 ou 1950 mg) ou des doses multiples d'acétaminophène (1 950 mg par jour pendant 6 semaines), aucun changement n'a été décelé dans le temps de saignement ou dans l'agrégation plaquettaire (Mielke, 1976). En outre, dans une autre étude, une dose unique de 1 000 mg d'acétaminophène a été administrée à des volontaires en bonne santé et n'a pas influé sur le temps de saignement ou l'agrégation plaquettaire (Seymour, 1984). Chez des patients atteints d'hémophilie qui suivaient un

traitement aux doses multiples d'acétaminophène, aucun changement important n'a été observé en ce qui concerne le temps de saignement (Kasper et Rapaport, 1972; Mielke, 1981).

Des réactions hématologiques, parmi lesquelles la thrombopénie, la leucopénie, la pancytopenie, la neutropénie et l'agranulocytose, ont été signalées, bien que leur incidence ait été rare et que leur causalité n'ait pas été démontrée.

Effets hépatiques : Pour illustrer la marge d'innocuité de l'acétaminophène aux doses supratherapeutiques, la Figure 1 présente une comparaison des concentrations sériques d'acétaminophène enregistrées au fil du temps pour une dose standard de 15 mg/kg et pour une dose 5 fois plus élevée que la dose standard (75 mg/kg). Le diagramme présente les courbes des concentrations sériques en fonction du temps pour ces deux doses, ainsi que la courbe du risque d'hépatotoxicité et la courbe de traitement du nomogramme de Rumack-Matthew, conçu pour la prise en charge des surdosages aigus. Les concentrations plasmatiques moyennes de la dose supratherapeutique se situent en tout temps bien au-dessous des lignes du nomogramme qui représentent le risque d'hépatotoxicité et le traitement. Néanmoins, pour réduire au minimum le risque d'effets indésirables, il ne faut jamais dépasser la dose maximale recommandée.

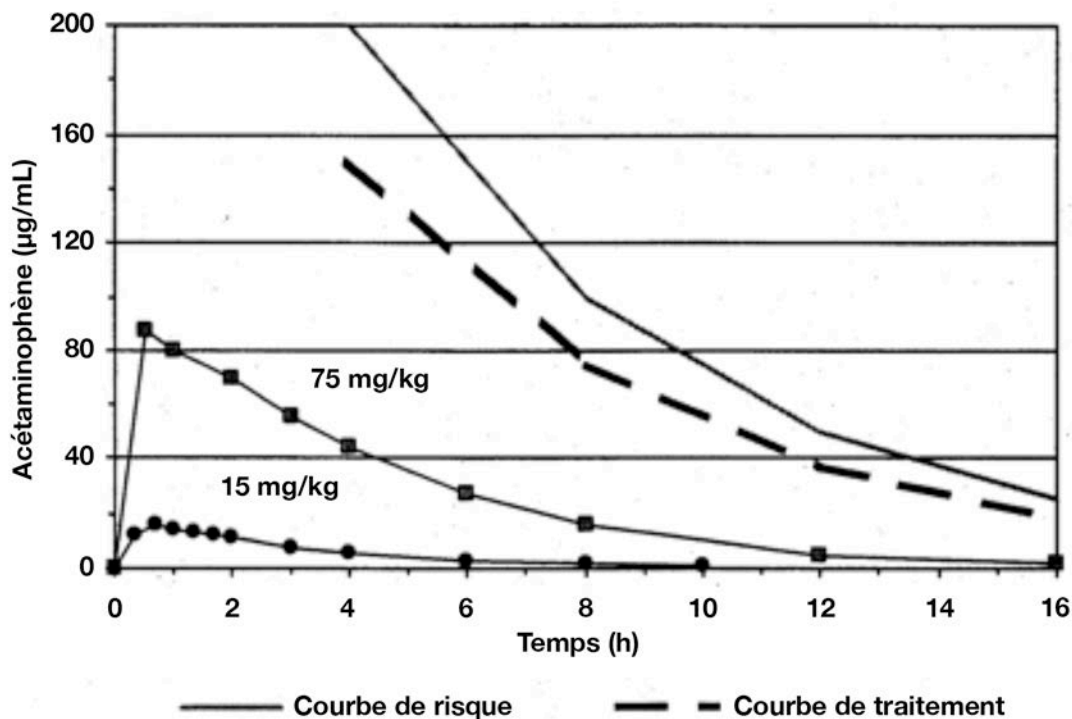


Figure 1 : Données moyennes pour une dose standard (1 g, 15 mg/kg) et pour une dose plus élevée (5,6 g, 75 mg/kg) par rapport aux courbes du risque et du traitement sur le nomogramme de l'acétaminophène.

Un surdosage d'acétaminophène peut provoquer une hépatotoxicité. Chez les adultes et les adolescents, l'hépatotoxicité peut se manifester après l'ingestion de doses d'acétaminophène supérieures à 150 mg/kg sur une période de 8 heures ou moins. Les cas de décès sont peu fréquents (moins de 3 à 4 % des cas non traités dans lesquels les concentrations sanguines dépassent la ligne du traitement) et rares pour les doses inférieures à 7,5 g. Chez les enfants, il est peu probable que des quantités inférieures à 150 mg/kg entraînent une hépatotoxicité. Tant chez les adultes que chez les enfants, la toxicité associée à l'acétaminophène est normalement attribuable à l'ingestion de

quantités de médicament nettement supérieures à la marge posologique recommandée. L'hépatotoxicité, allant d'une élévation transitoire aiguë de la transaminase à une insuffisance hépatique fulminante mortelle, est la conséquence la plus courante des surdosages cliniques importants (Linden et Rumack, 1984).

Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo, on a administré à des adultes en bonne santé 4, 6 et 8 g/jour d'acétaminophène sur une période de 3 jours (Gelotte, 2003). Les concentrations plasmatiques n'ont pas révélé d'accumulation du médicament après des doses répétées. Sur le plan clinique, toutes les doses ont été bien tolérées par les sujets et les valeurs relatives à l'aminotransférase sont restées dans les limites de la normale pendant toute l'étude. Ces données renseignent sur la marge d'innocuité, mais ne prétendent pas corroborer des posologies supérieures à la dose maximale recommandée de 4 g par jour.

Un rapport laisse entendre que l'hépatotoxicité survenant après l'administration de doses supérieures aux doses recommandées d'acétaminophène peut être accentuée par un jeûne prolongé ou l'usage abusif chronique d'alcool (Whitcomb et Block, 1994).

Consommation aiguë d'alcool : La consommation aiguë d'alcool fait référence à son usage occasionnel ou intermittent. Lorsqu'ils sont consommés ensemble, l'alcool se met en compétition avec l'acétaminophène pour le cytochrome CYP2E1; celui-ci accepte plus facilement l'alcool que l'acétaminophène. Ainsi, une moindre quantité de NAPQI (*N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine) est produite (Forrest, 1982). En présence d'alcool, il se peut que l'acétaminophène se dirige vers des voies comme la glucuronidation et la sulfatation. Le résultat global obtenu serait la transformation potentielle d'un plus faible pourcentage d'acétaminophène que d'habitude en NAPQI, l'intermédiaire toxique (Rumack, 2002). La production de NAPQI dépasse les valeurs de départ jusqu'à 18 à 24 heures après l'élimination de l'éthanol de l'organisme. Chez les adultes en bonne santé prenant les doses normales recommandées qui figurent sur l'étiquette, la hausse temporaire de la production de NAPQI sera amplement compensée par les réserves normales de glutathion dans le foie.

Hypersensibilité : Les réactions d'hypersensibilité sont rares et peuvent se manifester sous forme d'éruptions cutanées, d'urticaire, de dyspnée, d'hypotension, d'œdème laryngé, d'œdème de Quincke, de bronchospasmes ou d'anaphylaxie. On a rarement signalé de réactivité croisée chez les personnes hypersensibles à l'AAS. Si l'on soupçonne la présence d'une réaction d'hypersensibilité, il faut arrêter d'utiliser le médicament.

Effets rénaux : On a signalé des cas de néphrotoxicité aiguë suite à des surdoses massives comme séquelle d'une insuffisance hépatique ou, quelquefois, en l'absence d'une insuffisance hépatique (Rumack et Matthew, 1975). Les données cliniques permettent de conclure que l'acétaminophène administré aux doses recommandées n'est pas néphrotoxique.

Certaines études laissent entendre qu'il existe un lien entre l'utilisation chronique, à long terme, de l'acétaminophène et les effets rénaux. Les résultats sont toutefois contradictoires, en raison de biais de rappel et de la difficulté à déterminer si l'utilisation de l'analgésique avait précédé ou suivi l'apparition d'une affection rénale (Edwards, 1971; Gates et Temple, 1989; Murray, 1983; Nelson, 1995; Perneger, 1994; Sandler, 1989).

Les études cas-témoins permettent de croire qu'il existe un lien ténu entre l'utilisation habituelle de l'acétaminophène et la prévalence d'une insuffisance rénale chronique et la maladie rénale terminale (Heinrich, 1996). L'exposé de principes de la National Kidney Foundation des États-Unis conclut

que l'acétaminophène est recommandé comme traitement de premier recours par les médecins à des patients souffrant d'insuffisance rénale. Dans cet exposé, l'acétaminophène est recommandé comme analgésique non narcotique à privilégier aux fins d'usage périodique auprès des patients atteints d'une maladie rénale sous-jacente.

Effets indésirables du chlorhydrate de diphenhydramine :

Le traitement par le chlorhydrate de diphenhydramine peut provoquer de la somnolence, des étourdissements, une sécheresse buccale, des nausées et de la nervosité. Parmi les autres effets indésirables signalés rarement figurent les vertiges, les palpitations, les troubles de la vision, les céphalées, l'agitation, l'insomnie et l'épaississement des sécrétions bronchiques.

Effets indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très particulières, les fréquences des effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les observations de la pratique clinique et ne doivent donc pas être comparées aux fréquences signalées dans les essais cliniques effectués sur d'autres médicaments. Les renseignements concernant les effets indésirables obtenus dans le cadre des essais cliniques sont utiles pour repérer les effets indésirables associés aux médicaments et pour obtenir des fréquences approximatives.

Deux études à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo, portant sur une dose unique et avec groupes parallèles ont été effectuées sur un effectif global de 423 patients ayant subi une chirurgie buccale et dont le sommeil était déphasé, afin de comparer l'efficacité de l'acétaminophène administré à raison de 1000 mg (2 × 500 mg) et de la diphenhydramine administrée à raison de 50 mg (2 × 25 mg) à titre d'analgésique et d'aide-sommeil. Les deux médicaments étaient administrés seuls ou en association et comparés au placebo. Tous les médicaments de l'étude étaient bien tolérés et aucun problème d'innocuité n'a été décelé. Aucun décès ni autre effet indésirable grave ne sont survenus et aucun sujet ne s'est retiré de l'étude à cause des effets indésirables. La gravité et la nature des effets indésirables étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Sur les deux études, des effets indésirables associés au traitement (2 en tout) n'ont été observés que dans l'étude AADPWS4002.

Étude AADPWS4002

Dans l'ensemble, six (1,8 %) sujets ont déclaré des effets indésirables; les fréquences des effets étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Deux sujets (< 1 %) ont signalé des effets associés au traitement (y compris des effets indésirables ayant une probabilité raisonnable d'être liés au traitement étudié). Des nausées ont été signalées par deux sujets traités par 50 mg de diphenhydramine et un sujet traité par 1000 mg d'acétaminophène. Deux sujets traités par l'association acétaminophène à 1000 mg/diphenhydramine à 50 mg ont signalé une épistaxis. Les autres effets indésirables ont été signalés par au plus un sujet par groupe de traitement.

Étude AADPWS4001

Dans l'ensemble, quatre sujets (4,7 %) ont signalé des effets indésirables; les fréquences des effets étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Aucun effet indésirable relié au traitement n'a été signalé. Deux sujets ont déclaré avoir eu des céphalées, dont un dans le groupe placebo et un dans le groupe acétaminophène à 1000 mg. Deux sujets du groupe 1000 mg d'acétaminophène/50 mg de diphenhydramine ont signalé des effets indésirables, soit un cas de tremblements et un autre d'hémorragie.

Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables observés après la commercialisation de la diphenhydramine, de l'acétaminophène ou de la combinaison de ces deux produits sont présentés dans les tableaux II et III. Les fréquences sont indiquées selon la convention suivante :

Très fréquent : ≥ 1 cas sur 10

Fréquent : Entre ≥ 1 cas sur 100 et < 1 cas sur 10

Peu fréquent : Entre ≥ 1 cas sur 1000 et < 1 cas sur 100

Rare : Entre ≥ 1 cas sur 10 000 et < 1 cas sur 1000

Très rare : < 1 cas sur 10 000

Fréquence inconnue : Ne peut être estimée d'après les données disponibles

Dans le tableau II, la catégorie de fréquence des effets indésirables 1) repose sur le nombre de cas observés dans les essais cliniques bien conçus ou les études épidémiologiques ou 2) est indiquée par la mention « Fréquence inconnue » dans le cas où aucune donnée n'est disponible.

Dans le tableau III, la catégorie de fréquence des mêmes effets indésirables est estimée d'après le taux de déclarations spontanées, dans lequel le numérateur représente le nombre total de cas signalés par la compagnie sous un terme préférentiel ou une discipline médicale donnée, et le dénominateur, le nombre de patients exposés, calculé d'après les données relatives aux ventes.

Tableau II — Effets indésirables observés après la commercialisation de la diphenhydramine, de l'acétaminophène ou de la combinaison des deux produits, présentés par catégorie de fréquence estimée d'après les essais cliniques ou les études épidémiologiques

Classification par discipline médicale

Catégorie de fréquence

Terme préférentiel

Troubles cardiaques

Fréquence inconnue

Palpitations

Fréquence inconnue

Tachycardie

Troubles otiques et labyrinthiques

Peu fréquent

Acouphènes

Troubles oculaires

Fréquence inconnue

Vue brouillée

Troubles gastro-intestinaux

Fréquence inconnue

Constipation

Fréquence inconnue

Diarrhée

Fréquence inconnue

Xérostomie

Fréquence inconnue

Dyspepsie

Fréquence inconnue

Nausées

Fréquence inconnue

Vomissements

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue

Réaction anaphylactique

Fréquence inconnue

Hypersensibilité

Examens

Fréquence inconnue

Hausse des transaminases[†]

Classification par discipline médicale**Catégorie de fréquence****Terme préférentiel****Troubles généraux et problèmes au point d'administration**

Fréquent

*Asthénie***Troubles du système nerveux**

Peu fréquent

Agitation

Fréquence inconnue

Coordination anormale

Fréquence inconnue

Convulsions

Fréquent

Étourdissements

Fréquence inconnue

Céphalées

Peu fréquent

Insomnie

Fréquence inconnue

Paraesthésie

Très fréquent

Sédation

Fréquent

Somnolence

Fréquence inconnue

*Tremblements***Troubles psychiatriques**

Peu fréquent

État confusionnel

Fréquence inconnue

Hallucinations

Peu fréquent

Irritabilité

Peu fréquent

Nervosité

Fréquence inconnue

*Hyperactivité psychomotrice***Troubles rénaux et urinaires**

Fréquence inconnue

*Rétention urinaire***Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Fréquence inconnue

Inconfort thoracique

Fréquent

Gorge sèche

Fréquence inconnue

*Sécheresse nasale***Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Fréquence inconnue

Éruption cutanée prurigineuse

Fréquence inconnue

Prurit

Peu fréquent

Éruption cutanée

Fréquence inconnue

*Urticaire***Troubles vasculaires**

Fréquence inconnue

Hypotension

† Certains patients prenant du paracétamol aux doses indiquées sur l'étiquette peuvent présenter une légère élévation des transaminases. Cette élévation ne s'accompagne pas de fièvre et disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

**Tableau III —
déclarations spontanées***
Effets indésirables**Classification par discipline médicale****Catégorie de fréquence****Terme préférentiel**

Classification par discipline médicale**Catégorie de fréquence****Terme préférentiel**

Troubles cardiaques

Très rare

Palpitations

Très rare

*Tachycardie***Troubles otiques et labyrinthiques**

Très rare

*Acouphènes***Troubles oculaires**

Très rare

*Vue brouillée***Troubles gastro-intestinaux**

Très rare

Constipation

Très rare

Diarrhée

Très rare

Xérostomie

Très rare

Dyspepsie

Très rare

Nausées

Très rare

*Vomissements***Troubles du système immunitaire**

Très rare

Réaction anaphylactique

Très rare

*Hypersensibilité***Examens**

Très rare

*Hausse des transaminases[†]***Troubles généraux et problèmes au point d'administration**

Très rare

*Asthénie***Troubles du système nerveux**

Très rare

Agitation

Très rare

Coordination anormale

Très rare

Convulsions

Très rare

Étourdissements

Très rare

Céphalées

Très rare

Insomnie

Très rare

Paraesthésie

Très rare

Sédation

Très rare

Somnolence

Très rare

*Tremblements***Troubles psychiatriques**

Très rare

État confusionnel

Très rare

Hallucinations

Très rare

Irritabilité

Très rare

Nervosité

Très rare

*Hyperactivité psychomotrice***Troubles rénaux et urinaires**

Très rare

*Rétention urinaire***Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Classification par discipline médicale

Catégorie de fréquence

Terme préférentiel

Très rare

Inconfort thoracique

Très rare

Gorge sèche

Très rare

Sécheresse nasale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare

Éruption cutanée prurigineuse

Très rare

Prurit

Très rare

Éruption cutanée

Très rare

Urticaire

Troubles vasculaires

Très rare

Hypotension

* L'exposition des patients a été estimée d'après les données relatives aux ventes provenant d'IMS MIDAS^{MC}.

† Certains patients prenant du paracétamol aux doses indiquées sur l'étiquette peuvent présenter une légère élévation des transaminases. Cette élévation ne s'accompagne pas de fièvre et disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu :

On n'a pas effectué d'essais cliniques afin d'évaluer spécifiquement les interactions médicamenteuses éventuellement associées à Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil. Les interactions médicamenteuses de chacun des ingrédients actifs sont cependant bien connues.

Interactions médicament-médicament

Acétaminophène

Alcool

Les résultats obtenus d'études portant sur le métabolisme de doses d'acétaminophène allant jusqu'à 20 mg/kg chez des alcooliques chroniques et d'une étude sur les effets de l'administration de 4000 mg par jour d'acétaminophène sur une période de 48 heures à des alcooliques chroniques en désintoxication ont produit des résultats inégaux quant aux effets sur la pharmacocinétique de ce médicament. De plus, les tests du fonctionnement hépatique n'ont révélé aucun signe de réactions indésirables (Critchley, 1982, 1983; Kuffner, 1997, 2001; Skinner, 1990; Villeneuve, 1983).

Anticoagulants

On a signalé occasionnellement que des patients prenant des anticoagulants de type coumarinique en concomitance avec des doses régulières d'acétaminophène connaissent des élévations imprévues du RIN (rapport international normalisé). Le médecin doit être en mesure de reconnaître ce potentiel d'interaction et de suivre de près le RIN de ces patients une fois le traitement mis en route. De nombreux facteurs, notamment le régime alimentaire, les médicaments, les conditions environnementales et physiques, peuvent influencer sur la réponse du patient à l'anticoagulothérapie (*Physicians' Desk Reference*[®], 1999). Plusieurs rapports laissent croire que l'acétaminophène est en mesure de produire de l'hypoprothrombinémie (élévation du RIN ou du temps de prothrombine) lorsqu'il est administré avec des dérivés de la coumarine. Dans d'autres études, le temps de

prothrombine est resté inchangé (Antlitz et Awalt, 1969; Kwan, 1999; Udall, 1970). En règle générale, les modifications signalées étaient d'une importance clinique restreinte. Cependant, il faudrait effectuer périodiquement une évaluation du temps de prothrombine lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

Dans la période qui suit immédiatement le renvoi du patient à la maison ou au moment où d'autres médicaments sont administrés, arrêtés ou consommés régulièrement, il est important de surveiller la réponse du patient à l'anticoagulothérapie et de faire réévaluer le temps de prothrombine et le RIN (*Physicians' Desk Reference*®, 1999). En dépit de son potentiel d'interaction, l'acétaminophène est l'analgésique en vente libre le moins apte à interagir avec l'anticoagulothérapie. Il demeure donc l'analgésique en vente libre à privilégier pour les traitements concomitants.

Anticonvulsivants

Certains rapports semblent indiquer que les patients qui suivent un traitement anticonvulsivant à long terme et qui prennent une surdose d'acétaminophène peuvent courir un risque accru d'hépatotoxicité en raison du métabolisme accéléré de l'acétaminophène (Bray, 1992; Miners, 1984). Les données actuelles sont contradictoires. Une étude rétrospective de sept ans sur les hospitalisations associées aux surdosages par l'acétaminophène indique que le taux de mortalité global n'était pas sensiblement différent chez les patients qui prenaient des anticonvulsivants concomitants (Makin, 1995).

Carbamazépine : L'administration orale de doses thérapeutiques habituelles d'acétaminophène et de carbamazépine ne requiert généralement aucun réglage posologique. La carbamazépine est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4 (Levy, 1995), alors que l'acétaminophène est surtout métabolisé par le cytochrome CYP2E1. On ignore s'il existe un risque accru lié à un surdosage d'acétaminophène chez les patients qui suivent un traitement chronique à la carbamazépine.

Hydantoïnes : L'administration orale de doses thérapeutiques habituelles d'acétaminophène et d'hydantoïnes ne requiert généralement aucun réglage posologique ni surveillance particulière. Les études pharmacocinétiques indiquent que la phénytoïne induit principalement la glucuronidation, alors que les métabolites dérivés du glutathion n'augmentent pas chez les patients qui suivent un traitement chronique par la phénytoïne (Prescott, 1981). De plus, des données démontrent que la phénytoïne est métabolisée principalement par les cytochromes CYP2C9 et CYP2C19 (Levy, 1995), alors que l'acétaminophène est surtout métabolisé par le cytochrome CYP2E1 (Slattery, 2002). Ces données indiquent qu'il n'existe aucun risque accru d'hépatotoxicité liée à l'acétaminophène chez les patients qui suivent un traitement chronique aux hydantoïnes, pourvu que les doses recommandées d'acétaminophène soient respectées.

Diffunisal

D'après une mise en garde figurant dans la documentation professionnelle du fabricant du diflunisal, l'administration concomitante de diflunisal et d'acétaminophène a accru d'environ 50 % les concentrations plasmatiques d'acétaminophène chez des volontaires en bonne santé. L'acétaminophène n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du diflunisal. L'importance clinique de ces observations n'a pas été établie. Cependant, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le diflunisal et l'acétaminophène en concomitance. De plus, il faut surveiller de près les patients qui suivent ce type de traitement.

Isoniazide

Certains rapports permettent de croire que les patients qui suivent un traitement chronique à l'isoniazide peuvent courir le risque de présenter une hépatotoxicité liée au surdosage d'acétaminophène. Puisque les patients qui prennent de l'isoniazide peuvent présenter des effets hépatiques attribuables à l'isoniazide administré seul, les données provenant de rapports de cas individuels n'élucident pas si l'administration chronique d'isoniazide peut majorer le risque de toxicité associée à l'acétaminophène. L'isoniazide est métabolisé principalement par le cytochrome CYP2E1 et a un effet inducteur sur le cytochrome CYP2E1. Les études effectuées sur des sujets en bonne santé démontrent que l'isoniazide inhibe la formation du métabolite toxique, la NAPQI (*N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine), lorsqu'il est administré en concomitance avec de l'acétaminophène. Par contre, l'isoniazide augmente la formation de NAPQI quand l'acétaminophène est administré un jour après l'arrêt de l'isoniazide. Il est donc peu probable que l'utilisation concomitante de l'isoniazide potentialise le risque d'hépatotoxicité provoquée par l'acétaminophène, pourvu que les doses recommandées soient respectées. L'induction du cytochrome CYP2E1 par l'isoniazide est de courte durée, durant seulement 12 à 48 heures après l'arrêt de l'isoniazide. C'est pendant cette période que la toxicité associée à une surdose par l'acétaminophène pourrait être potentialisé.

Chlorhydrate de diphenhydramine

La diphenhydramine inhibe le cytochrome CYP2D6, ce qui donne lieu à une interaction médicament-médicament significative, sur le plan clinique, lorsqu'elle est co-administrée en association avec des composés qui sont également métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ comme le métoprolol, les antidépresseurs tricycliques, les anti diarrhéiques, les antipsychotiques et le tramadol (Bartra, 2006; Sharma, 2003). La diphenhydramine peut potentialiser les effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central, notamment de l'alcool (Cohen 1987, Burns 1980), des sédatifs et des tranquillisants.

Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'a été démontrée.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été démontrée.

Interactions avec les analyses de laboratoire

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été démontrée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et mode d'administration

Réservé aux adultes (16 ans ou plus) : Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil (acétaminophène/ chlorhydrate de diphenhydramine) doit être pris à raison d'une dose unique de 2 caplets au coucher, ou selon les recommandations du médecin. Ne pas prendre plus de 2 caplets en 24 heures. Ne pas prendre pendant plus de 5 nuits consécutives sauf sur l'avis d'un médecin.

Les données obtenues dans le cadre des essais cliniques semblent indiquer que l'acétaminophène est sûr chez les personnes âgées. Du fait que Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil contient du chlorhydrate de diphenhydramine, il ne doit pas être utilisé par les personnes âgées qui éprouvent de la confusion nocturne car ce médicament risque de provoquer de l'excitation plutôt qu'une sédation chez ces personnes.

SURDOSAGE

Acétaminophène

L'acétaminophène peut produire une intoxication hépatique chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans) si la quantité ingérée sur une période de 8 heures ou moins dépasse 7,5 à 10 grammes. Bien que les décès soient peu fréquents (moins de 3 % à 4 % des cas non traités), de rares cas de mortalité ont été signalés par suite de surdosages de moins de 15 grammes. Chez les enfants (≤ 12 ans), le surdosage aigu inférieur à 150 mg/kg n'a pas été associé à l'intoxication hépatique. Les premières manifestations d'un surdosage potentiellement hépatotoxique peuvent comprendre l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la diaphorèse, une pâleur et des malaises généraux. Après l'ingestion, il peut s'écouler entre 48 et 72 heures avant que les signes biochimiques et cliniques de l'intoxication hépatique ne se manifestent (Temple 2005).

Chez les jeunes enfants, les cas d'intoxication grave ou de décès dus à un surdosage aigu d'acétaminophène sont extrêmement rares, probablement parce que l'acétaminophène subit un métabolisme différent chez ces patients (Temple 2005).

Les manifestations cliniques suivantes sont des événements associés au surdosage d'acétaminophène susceptibles de survenir en cas d'ingestion massive, laquelle peut également entraîner le décès par suite d'une hépatite fulminante ou des séquelles qui en découlent.

Tableau IV — Effets indésirables du surdosage d'acétaminophène

Troubles métaboliques et nutritionnels

Anorexie

Troubles gastro-intestinaux

Vomissements, nausées, malaises abdominaux

Troubles hépatobiliaires

Nécrose hépatique, insuffisance hépatique aiguë, ictère, hépatomégalie, sensibilité hépatique

Troubles généraux et problèmes au point d'administration

Pâleur, hyperhidrose, malaise

Examens

Hausse de la bilirubine sanguine, hausse des enzymes hépatiques, élévation du RNI, allongement du temps de Quick, augmentation des phosphates sanguins, augmentation de la lactatémie.

Les manifestations cliniques suivantes sont des séquelles de l'insuffisance hépatique aiguë et peuvent être fatales. Leur survenue en cas d'insuffisance hépatique aiguë (Feldman 2006, Flomenbaum 2006) associée au surdosage d'acétaminophène (adultes et adolescents > 12 ans : $> 7,5$ g en 8 heures; enfants < 12 ans : > 150 mg/kg en 8 heures) est à prévoir.

Tableau V — Séquelles probables de l'insuffisance hépatique aiguë associée au surdosage d'acétaminophène

Infection et infestations

Sepsie, infection fongique, infection bactérienne

Troubles hématologiques et lymphatiques

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombocytopénie

Métabolisme

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique

Troubles du système nerveux

Coma (en cas de surdosage massif ou multiple d'acétaminophène), encéphalopathie, œdème cérébral

Troubles cardiaques

Myocardiopathie

Troubles vasculaires

Hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Insuffisance respiratoire

Troubles gastro-intestinaux

Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale

Troubles rénaux et urinaires

Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et problèmes au point d'administration

Insuffisance polyviscérale

L'atteinte hépatique est l'effet toxique principal d'un surdosage important d'acétaminophène. Le médecin doit se rappeler qu'un surdosage ne présente souvent aucun signe pathognomonique précoce et doit toujours tenir compte de la possibilité d'une telle éventualité.

Les cas non traités de surdosage d'acétaminophène peuvent provoquer une hépatotoxicité. L'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène n'apparaît qu'à partir d'un certain seuil; les doses faibles ou thérapeutiques sont dépourvues d'effet toxique sur le foie. L'hépatotoxicité liée à l'acétaminophène se manifeste par suite d'un épuisement important du glutathion, substance détoxifiante endogène. Une fois le seuil dépassé, la hausse des doses d'acétaminophène peut produire des degrés croissants d'hépatotoxicité, à moins d'un recours à l'administration de *N*-acétylcystéine (NAC).

Le surdosage d'acétaminophène suit généralement une progression clinique qui se répartit en trois phases séquentielles. La première phase débute peu après l'ingestion de l'acétaminophène et dure de 12 à 24 heures. Il se peut que le patient manifeste des signes d'irritabilité gastro-intestinale, des nausées, des vomissements, de l'anorexie, une transpiration profuse (diaphorèse), de la pâleur et un état de malaise généralisé. Si la toxicité persiste, une phase latente pouvant durer jusqu'à 48 heures s'enchaîne. Pendant cette deuxième phase, les symptômes initiaux s'apaisent et le patient peut se sentir mieux. Cependant, les valeurs se rapportant aux enzymes hépatiques, à la bilirubine et au temps de prothrombine ou au RIN augmentent progressivement. Une douleur au quadrant droit

supérieur peut apparaître à mesure que le foie augmente en volume et devient plus sensible. La plupart des patients ne vont pas au-delà de cette phase, notamment si on leur administre un traitement par la NAC au stade précoce du surdosage. Les signes et les symptômes de la troisième phase dépendent de la gravité de l'atteinte hépatique et se manifestent habituellement dans les 3 à 5 jours suivant l'ingestion de la surdose. Les symptômes peuvent se limiter à l'anorexie, aux nausées, à un état de malaise généralisé et aux douleurs abdominales dans les cas moins graves, ou peuvent dégénérer en état de confusion et de stupeur et en séquelles de nécrose hépatique telles que l'ictère, les troubles de la coagulation, l'hypoglycémie et l'encéphalopathie. Une insuffisance rénale ou une myocardiopathie peuvent également se produire. Si la mort survient, elle est généralement due à des complications associées à une insuffisance hépatique fulminante mortelle. Le taux de décès des patients qui présentent des concentrations plasmatiques toxiques et qui ne reçoivent pas l'antidote se situe entre 3 et 4 %.

L'acétaminophène étant très facilement accessible, il est souvent impliqué dans les surdosages, seul ou en association, et le clinicien doit en rechercher la présence dans le sang d'un patient chez qui il soupçonne un surdosage. Le seuil de toxicité aiguë imputable à l'ingestion d'une dose unique massive d'acétaminophène est fixé à plus de 150 mg/kg. Toutefois, la consommation chronique et abusive d'alcool, la cachexie et la prise d'inducteurs du cytochrome P₄₅₀ dans les microsomes hépatiques augmentent le risque lié à une plus faible exposition.

Antidote spécifique : Toute personne présentant possiblement un surdosage d'acétaminophène doit recevoir un traitement par la NAC, même si la quantité d'acétaminophène ingérée est inconnue ou douteuse. On doit effectuer le plus tôt possible un prélèvement sanguin pour évaluer les concentrations plasmatiques d'acétaminophène, mais pas avant les quatre heures qui suivent l'ingestion. Néanmoins, il ne faut pas attendre d'obtenir les résultats des analyses des concentrations plasmatiques d'acétaminophène avant d'entreprendre le traitement par la NAC. Si les concentrations plasmatiques d'acétaminophène se situent au-dessus de la courbe de traitement du nomogramme d'une surdose d'acétaminophène, on doit poursuivre le traitement par la NAC jusqu'à son terme. La NAC dernière est utilisée en clinique pour traiter les cas de surdosage aigus d'acétaminophène et elle se caractérise par son interaction avec l'intermédiaire oxydatif, la NAPQI (*N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine). La NAC administrée par voie orale ou intraveineuse est un antidote extrêmement efficace dans les cas d'intoxication par l'acétaminophène. Pour qu'il soit le plus efficace possible, l'antidote doit être administré dans les 8 heures suivant l'ingestion massive d'acétaminophène, mais on a aussi constaté son action bénéfique lorsqu'il a été administré bien après ce délai. Il est essentiel d'administrer l'antidote dans les plus brefs délais suivant une intoxication aiguë pour tirer profit au maximum de son effet protecteur. Pour obtenir l'information posologique complète, consulter la monographie de produit de la NAC.

Diphenhydramine

Symptômes légers ou modérés fréquents – Somnolence, syndrome anticholinergique (mydriase, bouffées vasomotrices, fièvre, sécheresse buccale, rétention urinaire, diminution des bruits intestinaux), tachycardie (Flomenbaum 2006), hypertension légère, nausées et vomissements. Agitation, confusion et hallucinations peuvent survenir en cas d'empoisonnement modéré (Klasco 2010).

Symptômes graves – Délire, psychose, crises d'épilepsie, coma (Dart 2004), hypotension, élargissement du QRS et dysrythmies ventriculaires comprenant les torsades de pointes sont des manifestations possibles, mais en général, elles ne sont signalées chez l'adulte qu'en cas d'ingestion massive. Dans de rares cas, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale peuvent survenir en cas

d'agitation prolongée, de coma ou de crises épileptiques (Klasco 2010). La mort peut survenir en raison d'insuffisance respiratoire ou de collapsus circulatoire (Dart 2004).

Surdosage pendant la grossesse : L'acétaminophène constitue l'une des sources de surdosage les plus courantes pendant la grossesse. L'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène suit la formation du métabolite hautement réactif, la NAPQI, produit du métabolisme de l'acétaminophène par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte du cytochrome P₄₅₀. On peut prévenir l'insuffisance hépatique par l'administration en temps opportun de NAC, par voie orale pendant 72 heures ou par perfusion intraveineuse pendant 20 heures (Prescott, 1979; Smilkstein, 1988).

L'acétaminophène traverse le placenta humain, ce qui indique en théorie que le fœtus est à risque en cas de surdosage d'acétaminophène chez la mère (McElhatton, 1990). L'acétaminophène peut être transformé en son métabolite toxique puisque la capacité oxydative des microsomes fœtaux est présente dans le fœtus dès la 14^e semaine de grossesse (Yaffe, 1970).

Des études portant sur le transfert placentaire de la NAC chez les rates et les brebis ont donné des résultats contradictoires (Selden, 1991). Le transfert placentaire de la *N*-acétylcystéine chez l'humain a été mis en évidence chez 4 patientes traitées par la NAC en raison d'un surdosage d'acétaminophène pendant le travail d'accouchement. Les taux sanguins de NAC chez les fœtus se situaient dans l'intervalle associé aux doses thérapeutiques de NAC administrée aux adultes souffrant d'intoxication par l'acétaminophène (Horowitz, 1997).

On a signalé des cas de toxicité fœtale et de mort-nés par suite d'un surdosage massif (p. ex. 30 g) d'acétaminophène, mais on a également fait état de résultats cliniques normaux chez le nouveau-né après un surdosage massif d'acétaminophène pendant la grossesse. Dans une série de cas de grande envergure, on a étudié l'issue de la grossesse de 300 femmes ayant pris une surdose d'acétaminophène. Au sein de ce groupe, 118 cas de surdosage ont eu lieu au premier trimestre, 103 au deuxième et 79 au troisième. Quarante-neuf de ces mères ont reçu des antidotes spécifiques (à savoir, 33 cas traités par la NAC et 16 par la méthionine). Il y a eu 219 enfants vivants, 11 avec des malformations congénitales (y compris celles de moindre importance); aucun des nouveau-nés n'avait été exposé à de l'acétaminophène pendant le premier trimestre de la grossesse. Neuf femmes ont reçu un traitement par la NAC au cours du premier trimestre; il y a eu deux interruptions volontaires de la grossesse, deux avortements spontanés et cinq bébés en bonne santé dans ce groupe (McElhatton, 1997).

En résumé, il faut traiter les surdosages d'acétaminophène pendant la grossesse selon les protocoles normaux afin de prévenir la toxicité chez la mère ainsi qu'une toxicité potentielle chez le fœtus. À moins de constater une toxicité grave chez la mère, le surdosage d'acétaminophène ne majore pas le risque de malformations congénitales ou de dénouements indésirables de la grossesse.

Conduite à tenir : En présence de la possibilité d'un surdosage d'acétaminophène, il faut entreprendre dans les plus brefs délais un traitement, notamment la vidange du tractus gastro-intestinal, les soins de soutien appropriés, une surveillance étroite et le prélèvement ponctuel des taux sériques d'acétaminophène évalués à l'aide du nomogramme de Matthew-Rumack, l'administration ponctuelle de NAC selon les besoins et un suivi clinique d'appoint. On doit effectuer des tests du fonctionnement hépatique au tout début du traitement et les répéter toutes les 24 heures.

Il incombe à tout médecin qui connaît mal les lignes directrices du traitement du surdosage d'acétaminophène de s'adresser promptement à un centre antipoison. Les coordonnées des centres

antipoison régionaux figurent dans l'annuaire téléphonique. Tout retard dans l'amorce d'un traitement approprié peut compromettre les chances de rétablissement complet du patient.

En cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Acétaminophène

L'acétaminophène (*N*-acétyl-*p*-aminophénol, 4-hydroxyacétanilide) est un médicament analgésique et antipyrétique ayant peu ou pas d'effets anti-inflammatoires. Bien que son mécanisme d'action spécifique ne soit pas très bien compris, le travail accompli par Boutaud et ses collaborateurs (2002) permet de croire que l'acétaminophène est un inhibiteur de l'activité peroxydasique de la cyclo-oxygénase (inhibiteur de la prostaglandine H synthétase) et que la concentration d'hydroperoxyde contribue à la sélectivité cellulaire dans son action. L'importance de l'effet inhibiteur exercé par l'acétaminophène dépend de l'état d'oxydo-réduction et des concentrations de substrats au voisinage des enzymes, ce qui explique son activité sélective sur la douleur et la fièvre et son faible effet anti-inflammatoire. Aux doses thérapeutiques, l'acétaminophène n'inhibe pas la cyclo-oxygénase (COX) dans les tissus périphériques, ce qui expliquerait sa faible activité anti-inflammatoire (Ouellet, 2001).

D'après certains, son action analgésique serait attribuable à l'élévation du seuil de sensibilité à la douleur et son effet antipyrétique, à son action sur le centre de la thermorégulation de l'hypothalamus.

Chlorhydrate de diphenhydramine

La diphenhydramine entre en compétition avec l'histamine pour la liaison aux récepteurs H₁ sur les cellules effectrices du tractus gastro-intestinal, des vaisseaux sanguins et des voies respiratoires. Elle possède également des effets anticholinergiques et sédatifs (*Merck Manuals Online Medical Library*).

Pharmacodynamie

Acétaminophène

La dose analgésique efficace optimale d'acétaminophène a été déterminée dans des études sur la douleur dentaire et se situe à 1000 mg administrés toutes les quatre à six heures, jusqu'à un maximum de 4000 mg par jour. Au moins 500 études cliniques contrôlées, publiées ou inédites, effectuées auprès d'adultes et d'enfants, ont évalué les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'acétaminophène. Ces études comprenaient des traitements par des doses uniques ou multiples. La plupart des études ont duré moins de 14 jours, quoique la plus longue ait duré deux ans. Aucun problème notable relatif au profil d'innocuité n'a été décelé dans ces études.

De plus, administré aux doses recommandées, l'acétaminophène ne semble pas accroître le risque de survenue d'une maladie rénale ni d'une ulcération ou de saignements du tractus gastro-intestinal supérieur (Edwards, 1971; Hofteizer, 1982; Johnson et Driscoll, 1981; Langman, 1994; Peura, 1997; Prescott, 1990; Rexrode, 2001; Singh, 2000). Cette observation concorde avec l'effet inhibiteur

minimal que l'acétaminophène exerce sur la synthèse des prostaglandines périphériques et sur la synthèse des prostaglandines gastriques (Cryer, 2002; Jackson, 1984).

La puissance de l'acétaminophène est considérée équivalente à celle de l'acide acétylsalicylique (AAS) et de l'ibuprofène, quant à ses effets analgésiques et antipyrétiques, si on l'administre selon la posologie recommandée en vente libre. L'acétaminophène administré aux doses recommandées ne cause pas le type de complications gastro-intestinales associées aux AINS, c'est-à-dire l'irritation du tube digestif, l'érosion gastrique, les pertes sanguines gastro-intestinales occultes ou manifestes et les ulcères. Cependant, contrairement à ces médicaments, l'acétaminophène, administré à des doses cliniques appropriées, n'a pas d'effet anti-inflammatoire chez l'humain.

Chlorhydrate de diphenhydramine

La diphenhydramine est un antagoniste des récepteurs H₁ doté de propriétés sédatives. En dehors de son activité antihistaminique, la diphenhydramine possède aussi des effets antimuscariniques et antisérotinergiques probablement reliés à son action sédative, qui est une des plus prononcées parmi les antihistaminiques de première génération. L'effet sédatif secondaire est lié à une dépression du système nerveux central; les effets peuvent varier d'une légère somnolence à un sommeil profond, et peuvent comprendre une incapacité à se concentrer, une lassitude, des étourdissements, une faiblesse musculaire et des difficultés de coordination.

Pharmacocinétique

Acétaminophène

Absorption

L'acétaminophène administré par voie orale est absorbé rapidement et presque complètement à partir du tractus gastro-intestinal, principalement dans l'intestin grêle. Ce processus d'absorption se produit lors du passage passif du médicament. Les pics plasmatiques sont atteints après 0,4 à 1 heure selon la formulation du produit. Bien que les aliments à forte teneur en matières grasses retardent jusqu'à une heure l'atteinte du pic plasmatique, la dose est tout de même absorbée au complet.

Distribution

L'acétaminophène est distribué de façon uniforme à la plupart des liquides organiques, à l'exception du tissu adipeux. Il en résulte que le volume de distribution chez les adultes varie de 0,8 à 1,0 L/kg (Forrest *et al.*, 1982; Ameer, 1983). Comme l'acétaminophène se lie faiblement aux protéines plasmatiques (10 % à 25 %), il n'entre pas en compétition avec des médicaments qui se lient fortement aux protéines (Levy, 1981; Milligan, 1994).

Métabolisme

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie, par trois voies principales distinctes : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison et oxydation par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte du cytochrome P₄₅₀ (Slattery, 2002).

La glucuroconjugaison et l'oxydation obéissent à une cinétique de premier ordre, ce qui veut dire que la concentration d'acétaminophène métabolisé augmente à mesure que celle du foie augmente. La sulfoconjugaison obéit à une cinétique de Michaelis-Menten, ce qui signifie que la concentration d'acétaminophène métabolisé reste constante dès que la concentration hépatique dépasse le seuil de saturation. Le métabolisme de l'acétaminophène est schématisé à la Figure 2.

La principale voie métabolique est la glucuroconjugaison; dans cette voie, 47 % à 62 % de la dose d'acétaminophène se conjuguent à l'acide glucuronique. Non toxiques, les glucuroconjugés qui en résultent sont inactifs et sont sécrétés dans la bile, puis éliminés dans l'urine. La deuxième principale voie métabolique est la sulfoconjugaison; dans cette voie, de 25 % à 36 % de la dose d'acétaminophène se conjugue à l'acide sulfurique. Les sulfoconjugés qui en résultent sont également inactifs et non toxiques et excrétés dans l'urine. La troisième voie métabolique est l'oxydation; dans cette voie, de 5 % à 8 % de la dose d'acétaminophène sont métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀. L'isoenzyme qui en est essentiellement responsable est le cytochrome CYP2E1. Le métabolisme de l'acétaminophène par le CYP2E1 produit un intermédiaire hautement réactif, la *N*-acétyl-*p*-benzoquinoneimine (NAPQI). Compte tenu de sa réactivité très élevée, le NAPQI ne présente aucune accumulation et n'est pas décelable en dehors du foie. Cet intermédiaire est rapidement inactivé par les réserves hépatocellulaires de glutathion, ce qui entraîne la formation de produits de conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique. Inactifs et non toxiques, ces derniers sont excrétés dans l'urine.

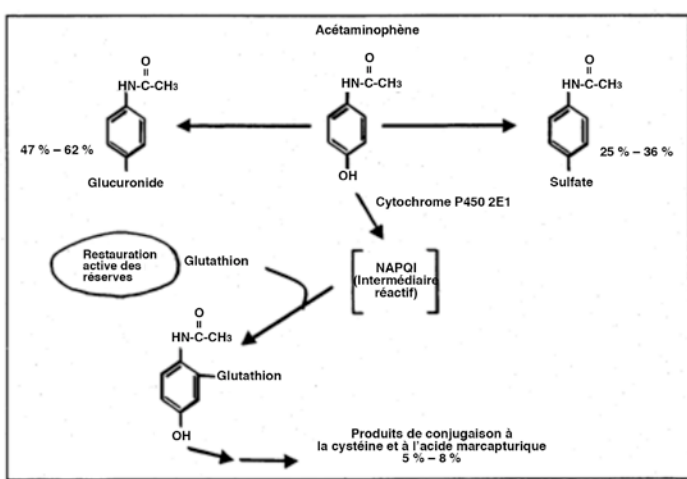


Figure 2 : Métabolisme de l'acétaminophène.

Élimination

L'acétaminophène est soumis à un processus d'élimination de premier ordre de l'organisme et possède une courte demi-vie plasmatique pouvant durer de 2 à 3 heures chez les jeunes adultes et les personnes âgées en bonne santé et de 1,5 à 2,9 heures chez les enfants (Miners, 1988; Triggs, 1975; Briant, 1976; Divoll, 1982; Divoll, 1982; Divoll, 1982; Bedjaoui, 1984; Bannwarth, 1992; Nahata, 1984; Walson, 1989; Brown, 1992; Kelley, 1992; Rømsing, 2001). Puisque l'acétaminophène est éliminé rapidement de l'organisme, la prise de doses répétées ne donne pas lieu à une accumulation de médicament dans le plasma.

Chlorhydrate de diphenhydramine

Les concentrations plasmatiques maximales de diphenhydramine apparaissent en 2 à 3 heures et sont similaires chez les hommes et les femmes jeunes ou âgés et en bonne santé, alors que la demi-vie de la diphenhydramine est un peu plus longue et plus variable chez les hommes âgés. La pharmacocinétique de la diphenhydramine est influencée par l'origine ethnique, les concentrations plasmatiques moyennes étant plus faibles chez les Asiatiques que chez les personnes de race blanche. En outre, on observe une plus importante distribution tissulaire (Vd : 480 comparativement à 292 L/70 kg) et une clairance plus rapide du médicament (79 comparativement à 51 L/70 kg/h).

chez les Asiatiques que chez les personnes de race blanche. La clairance non rénale (environ 33 L/h) est le facteur qui contribue le plus à la clairance globale (Cl/F environ 45 L/h) de la diphenhydramine; la clairance rénale du médicament sous sa forme inchangée n'y contribue qu'à environ 1 L/h. La biodisponibilité orale de la diphenhydramine varie de 43 à 72 %.

La diphenhydramine est très lipophile et traverse aisément la barrière hémato-encéphalique, exerçant alors un effet sédatif. En raison de son caractère lipophile, la diphenhydramine subit un métabolisme hépatique important. La diphenhydramine est rapidement et presque complètement métabolisée dans le foie, par déméthylation, principalement en acide diphénylméthoxyacétique. Les faibles concentrations plasmatiques circulantes observées avec les antihistaminiques sont en partie dues à un important effet de premier passage et à leur distribution tissulaire. La diphenhydramine inhibe le cytochrome CYP2D6, ce qui peut donner lieu à des interactions médicamenteuses importantes avec les substances qui sont aussi métabolisées par le cytochrome P₄₅₀ comme le métoprolol, les antidépresseurs tricycliques, les antiarythmiques, les antipsychotiques et le tramadol (Sharma, 2003; Bartra, 2006).

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Le ralentissement du métabolisme de l'acétaminophène, l'augmentation de l'activité du système enzymatique cytochrome P₄₅₀, ou l'épuisement des réserves de glutathion figurent parmi les facteurs de risque théoriques de l'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique. Toutefois, l'acétaminophène a été étudié chez des adultes et des enfants présentant une grande variété d'affections du foie, y compris divers types de cirrhoses, d'hépatites (y compris l'hépatite C), de transformations nodulaires, de fibrose hépatique congénitale, et de déficience en α_1 -antitrypsine. On n'a mis en évidence aucune augmentation du risque d'hépatotoxicité en lien avec ces affections aux doses actuellement recommandées d'acétaminophène. Toutefois, les études étaient dépourvues de la puissance statistique nécessaire pour déterminer le niveau de risque avec certitude (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale : D'après les données cliniques actuelles, l'acétaminophène peut être administré aux patients atteints d'une affection rénale chronique sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie. Martin et ses collaborateurs (1991) ont constaté que, chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, les concentrations plasmatiques d'acétaminophène ainsi que les concentrations des métabolites glucuronide et sulfate inactifs étaient supérieures à celles observées chez des sujets en bonne santé après administration répétée du médicament pendant une période maximale de dix jours.

Plusieurs études ayant porté sur des doses uniques ont mis en évidence l'accumulation de métabolites de l'acétaminophène chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée et chez les patients anéphriques pour qui l'hémodialyse semblait être la principale voie d'élimination (Lowenthal, 1976; Chan, 1997; Prescott, 1989; Øie, 1975) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les caplets de Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil (acétaminophène/ chlorhydrate de diphenhydramine) doivent être conservés entre 15 °C et 25 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil (acétaminophène 500 mg/chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) se présente sous forme de caplets de couleur bleue portant la marque « A163 » offerts en flacons inviolables et à l'épreuve des enfants contenant 30 caplets ainsi qu'en emballages-coques PVC / PVDC / Al de 16 caplets (8 × 2 caplets / carton).

Les ingrédients non médicinaux sont : povidone, cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, macrogol, copolymère d'acide méthacrylique de type C, polyalcool de vinyle, bicarbonate de soude, talc, dioxyde de titane, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., laque d'aluminium tartrazine F.C.F.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

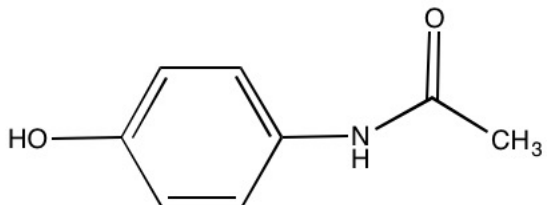
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse – Acétaminophène

Nom propre : Acétaminophène (APAP)

Dénomination chimique : *N*-acétyl-*p*-aminophénol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poids moléculaire : 151,16

Description : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Soluble dans le méthanol, l'éthanol, le DMF, l'acétone, l'acétate d'éthyle; très peu soluble dans l'eau froide, légèrement plus soluble dans l'eau chaude

pH/pKa : 5,4 à 6,9 (pH d'une suspension aqueuse); pKa : 9,5

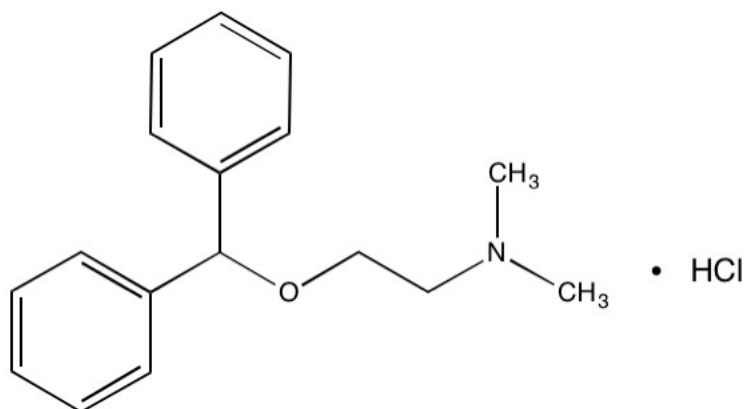
Point de fusion : 168 °C à 172 °C

Substance médicamenteuse – Chlorhydrate de diphenhydramine

Nom propre : Chlorhydrate de diphenhydramine (DPH)

Dénomination chimique : chlorhydrate de 2-diphénylméthoxy-*N,N*-diméthyléthanamine

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poids moléculaire : 291,41

Description : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

Solubilité : 1 g se dissout dans 1 mL d'eau, 2 mL d'alcool, 2 mL de chloroforme, 50 mL d'acétone; très légèrement soluble dans le benzène et l'éther.

pH/pKa : 5,5 (solution aqueuse à 1 %). Point de fusion : 167 °C à 172 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de caplets d'acétaminophène et de chlorhydrate de diphenhydramine — Extra fort nuit Aide-sommeil/Analgésique (acétaminophène 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de Teva Canada Limitée et TYLENOL[®] NUIT Extra Fort (acétaminophène 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de McNeil Soins-santé grand public, division de Johnson & Johnson Inc. — mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée à répartition aléatoire comprenant trois variables indépendantes, menée chez 30 hommes et femmes de 20 à 54 ans en bonne santé ayant reçu une dose unique à jeun. Ne sont pas présentés ici les résultats d'un troisième bras de l'étude dans lequel des sujets à jeun ont reçu des comprimés pelliculés Panadol Night (paracétamol 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Irlande). Les résultats résumés dans les tableaux ci-dessous font état des données mesurées chez 29 sujets.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE [Acétaminophène]

Acétaminophène (1 × 500 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (µg•h/mL)	26,2 27,8 (41,8)	25,4 26,3 (25,7)	102,6	96,1 – 109,5
ASC _I (µg•h/mL)	27,0 28,6 (41,3)	26,0 26,9 (25,0)	102,6	97,6 – 107,9
C _{max} (µg/mL)	7,4 7,7 (29,3)	7,3 7,7 (33,9)	101,6	92,6 – 111,5
t _{max} [§] (h)	0,75 (0,33 – 2,67)	0,75 (0,33 – 2,00)		
t _{1/2} [€] (h)	3,4 (24,7)	3,3 (29,2)		

* Extra fort nuit Aide-sommeil/Analgésique (acétaminophène 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de Teva Canada Limitée.

† Les caplets TYLENOL[®] NUIT Extra Fort (acétaminophène 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de McNeil Consumer Healthcare, division de Johnson & Johnson Inc. ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (extrêmes) uniquement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
[Diphenhydramine]

Diphenhydramine (1 × 25 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (µg•h/mL)	407,9 437,1 (34,9)	416,4 446,1 (37,3)	98,0	93,2 – 103,0
ASC _I (µg•h/mL)	425,8 457,0 (35,4)	432,0 464,0 (37,7)	98,6	93,8 – 103,6
C _{max} (µg/mL)	50,7 53,6 (31,1)	50,4 54,1 (42,3)	100,7	94,5 – 107,3
t _{max} [§] (h)	2,00 (1,33 – 4,00)	2,00 (1,67 – 4,00)		
t _{1/2} [€] (h)	11,3 (19,9)	11,1 (19,5)		

* Extra fort nuit Aide-sommeil/Analgésique (acétaminophène 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de Teva Canada Limitée.

† Les caplets TYLENOL® NUIT Extra Fort (acétaminophène 500 mg et chlorhydrate de diphenhydramine 25 mg) de McNeil Consumer Healthcare, division de Johnson & Johnson Inc. ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (extrêmes) uniquement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Caractéristiques démographiques et méthodologie des essais cliniques

Deux études à répartition aléatoire et à double insu, contrôlées par placebo, avec groupes parallèles et portant sur une dose unique (études AADPWS4002 et AADPWS4001) ont été réalisées afin d'évaluer comparativement au placebo, les effets de l'acétaminophène et du chlorhydrate de diphenhydramine, administrés seuls ou en association, sur le sommeil chez des patients ayant subi une chirurgie buccale et dont le sommeil était déphasé. Les deux études ont été conçues selon des protocoles très similaires. Le tableau VI résume les protocoles de ces essais cliniques et en présente les principales différences.

Tableau VI — Résumé des protocoles des essais cliniques

Nom de l'étude	Protocole	Médicament à l'étude et témoin : posologie, voie d'administration	Sujets Âge moyen (intervalle)	Principaux critères d'inclusion	Déphasage du sommeil
AADPWS4002	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par placebo, groupes parallèles, dose unique	<p>Caplets d'APAP/DPH : 2 x APAP à 500 mg/DPH à 25 mg, voie orale</p> <p>Caplets d'APAP : 2 x 500 mg, voie orale</p> <p>Capsules de DPH : 2 x 25 mg, voie orale</p> <p>Caplet de placebo d'APAP : 2 caplets inertes, voie orale</p> <p>Capsules de placebo de DPH : 2 capsules inertes, voie orale</p>	338 18,2 ans (de 16 à 45 ans)	Patients souffrant de douleur postopératoire légère, modérée ou grave après extraction chirurgicale de 1 ou 2 troisièmes molaires, dont une seule troisième molaire mandibulaire au moins partiellement touchée	Au moins 5 h plus tôt que d'habitude
AADPWS4001	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par placebo, groupes parallèles, dose unique	<p>Caplets d'APAP/DPH : 2 x APAP à 500 mg/DPH à 25 mg, voie orale</p> <p>Caplets d'APAP : 2 x 500 mg, voie orale</p> <p>Caplets de placebo : 2 caplets inertes, voie orale</p>	85 19,5 ans (de 16 à 45 ans)	Patients souffrant de douleur postopératoire légère, modérée ou grave après extraction chirurgicale de 1 ou 2 troisièmes molaires, dont une seule troisième molaire mandibulaire au moins partiellement touchée	Au moins 5 h plus tôt que d'habitude

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité adopté dans les deux études était la durée totale du sommeil mesurée par actigraphie. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'évaluation globale du médicament à l'étude en tant qu'aide-sommeil, le réveil après la survenue du sommeil, la latence du sommeil, l'évaluation globale du médicament à l'étude en tant qu'analgésique, et le délai en minutes avant la prise d'un médicament de secours. Des évaluations subjectives de la qualité réparatrice du sommeil et de la qualité du sommeil ont également été effectuées.

Résultats des études

Les résultats des études AADPWS4002 et AADPWS4001 indiquent que, pour les variables de la douleur et du sommeil mesurées, l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg a produit un soulagement significativement supérieur comparativement au placebo de la douleur dentaire ($p < 0001$, études AADPWS4002 et AADPWS4001) et de l'insomnie

(durée totale du sommeil : $p < 0,001$, études AADPWS4002 et AADPWS4001). Les études AADPWS4002 et AADPWS4001 ont également permis de démontrer que l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg a procuré un soulagement statistiquement supérieur de l'insomnie par rapport à l'acétaminophène à 1000 mg administré seul ($p = 0,001$, étude AADPWS4002; $p = 0,003$, étude AADPWS4001).

Étude AADPWS4002

Les résultats de cette étude ont mis en lumière les contributions individuelles de l'acétaminophène et du chlorhydrate de diphenhydramine dans le produit d'association analgésique/aide-sommeil. En outre, l'étude a démontré l'avantage additionnel statistiquement significatif qu'offre le chlorhydrate de diphenhydramine, un aide-sommeil, lorsqu'il est associé à l'acétaminophène, un analgésique, aux personnes souffrant de douleur et d'insomnie. L'acétaminophène à 1000 mg combiné au chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg a produit un soulagement plus marqué et statistiquement significatif de l'insomnie que l'acétaminophène à 1000 mg seul, que le chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg seul et que le placebo; en outre, il a produit un soulagement plus marqué et statistiquement significatif de la douleur dentaire que le chlorhydrate de diphenhydramine et que le placebo.

La moyenne des moindres carrés de la durée totale du sommeil était de 287,31 minutes chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg, de 226,37 minutes chez les sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg, et de 174,57 minutes chez les sujets ayant reçu le placebo. La durée totale du sommeil était plus longue (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg/chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg comparativement aux sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg ($p = 0,001$), aux sujets traités par le chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg ($p < 0,001$), et aux sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). En outre, la durée totale du sommeil était plus longue (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg que chez les sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$), et plus longue (résultat marginalement significatif) que chez les sujets traités par le chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg ($p = 0,053$). La durée totale du sommeil était en outre plus longue (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par le chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg que chez les sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). Ces résultats démontrent l'avantage additionnel et statistiquement significatif qu'offre le chlorhydrate de diphenhydramine lorsqu'il est associé à l'acétaminophène, comparativement à l'acétaminophène administré seul, pour le soulagement de l'insomnie dans cette étude.

L'évaluation globale du médicament à l'étude en tant qu'analgésique constituait le principal critère d'évaluation du soulagement de la douleur. La moyenne des moindres carrés de l'évaluation globale du médicament à l'étude en tant qu'analgésique était de 1,66 chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg, de 0,99 chez les sujets traités par le chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg, de 1,77 chez les sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg et de 0,40 chez les sujets ayant reçu le placebo. L'évaluation globale était supérieure (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg que chez les sujets traités par le chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg ($p < 0,001$) et que chez les sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). Ces résultats démontrent l'avantage statistiquement significatif de l'acétaminophène pour le soulagement de la douleur.

Étude AADPWS4001

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude ont démontré que l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg a procuré un soulagement plus marqué (résultat statistiquement significatif) de l'insomnie comparativement à l'acétaminophène à 1000 mg administré seul et au placebo et a procuré un soulagement plus marqué (résultat statistiquement significatif) de la douleur dentaire que le placebo. Les résultats montrent également que l'administration de chlorhydrate de diphenhydramine a conféré un avantage additionnel et statistiquement significatif lorsqu'il a été associé à l'acétaminophène, comparativement à l'acétaminophène administré seul, pour soulager l'insomnie.

Le principal critère d'évaluation précisé dans le protocole était la durée totale du sommeil, mesurée objectivement par actigraphie. La moyenne des moindres carrés de la durée totale du sommeil était de 359,96 minutes chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg, de 252,30 minutes chez les sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg et de 127,37 minutes chez les sujets ayant reçu le placebo. La durée totale du sommeil était plus longue (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg comparativement aux sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg ($p = 0,003$) et à ceux ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). En outre, la durée totale du sommeil était plus longue (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg comparativement à ceux ayant reçu le placebo ($p = 0,013$). Ces résultats démontrent l'avantage additionnel et statistiquement significatif procuré par le chlorhydrate de diphenhydramine associé à l'acétaminophène, comparativement à l'acétaminophène administré seul, pour soulager l'insomnie dans cette étude.

L'évaluation globale du médicament à l'étude en tant qu'analgésique constituait le principal critère d'évaluation du soulagement de la douleur. La moyenne des moindres carrés de l'évaluation globale du médicament à l'étude en tant qu'analgésique était de 2,00 chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg, de 1,77 chez les sujets traités par l'acétaminophène à 1000 mg, et de 0,37 chez les sujets ayant reçu le placebo. L'évaluation globale était supérieure (résultat statistiquement significatif) chez les sujets traités par l'association d'acétaminophène à 1000 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 50 mg que chez les sujets ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). Ces résultats démontrent l'avantage statistiquement significatif de l'acétaminophène sur le plan de l'analgésie dans cette étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Acétaminophène

Pharmacologie animale

Des études de pharmacologie ont été effectuées sur chacun des ingrédients actifs de la préparation. On a ainsi démontré que l'acétaminophène administré oralement produit chez le rat une analgésie comparable à celle de la phénacétine et qu'il augmente le seuil de la douleur chez des lapins recevant des électrochocs. Le mode d'action de l'acétaminophène passe par sa capacité de bloquer la biosynthèse des prostaglandines en exerçant une inhibition spécifique de la prostaglandine

synthétase dans le système nerveux central, ce qui explique son absence d'activité anti-inflammatoire (Ameer et Greenblatt, 1977).

Pharmacologie humaine

Bien que l'on n'ait pas parfaitement élucidé le mécanisme précis et le site de l'action analgésique de l'acétaminophène, on croit qu'il exerce son effet en augmentant le seuil de la douleur (Flower, 1985; Guzman, 1964; Lim, 1964). Il est possible que son action passe par une inhibition de la voie du monoxyde d'azote dont la médiation serait assurée par une variété de récepteurs de neurotransmetteurs dont le *N*-méthyl-D-aspartate et la substance P (Bjorkman, 1994).

Les recherches indiquent que les pyrogènes endogènes produits par les leucocytes entraînent une augmentation de la prostaglandine E (PGE) dans le liquide céphalorachidien. Cette augmentation de la PGE agit sur la région préoptique de l'hypothalamus antérieur et provoque une diminution de la perte de chaleur et une augmentation du gain de chaleur, ce qui se traduit par de la fièvre. On a montré que l'acétaminophène inhibe l'action des pyrogènes endogènes sur les centres de la thermorégulation du cerveau en bloquant la formation et la libération de prostaglandines dans le système nerveux central (Ameer, 1977; Atkins, 1974; Koch-Weser, 1976; Milton, 1976).

L'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique n'est pas requise pour l'effet antipyrétique de l'acétaminophène (Clark, 1985). L'acétaminophène ne dépend pas de l'activation du récepteur V-1 de l'arginine-vasopressine pour produire son effet antipyrétique, comme on l'a constaté chez des rats traités par de l'indométhacine et des salicylates (Wilkinson, 1990, 1993). Ce phénomène a été démontré chez les animaux lorsque l'on a observé une diminution à la fois de la fièvre et de l'activité de la PGE après l'administration d'acétaminophène à des chats non anesthésiés et à des lapins et des chiens ayant subi une inhibition de la prostaglandine synthétase par l'acétaminophène (Feldberg, 1972; Flower, 1972).

Chlorhydrate de diphenhydramine

Pharmacologie animale

On a observé que la diphenhydramine exerce une activité antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine dans plusieurs modèles animaux, dont le rat. En plus de son activité antihistaminique, la diphenhydramine a produit des activités antimuscariniques et antisérotoninergiques efficaces dans des études effectuées sur des rats Wistar adultes (Niemegeers, 1982).

Pharmacologie humaine

La diphenhydramine est un antihistaminique de première génération et un antagoniste des récepteurs H₁. Cet antagonisme résulte davantage d'un blocage de l'effet de l'histamine que d'un blocage de sa production ou de sa libération. La diphenhydramine inhibe la plupart des réponses des muscles lisses à l'histamine ainsi que les effets vasoconstricteurs de l'histamine. Cet antagonisme peut également produire des effets anticholinergiques et antiémétiques ainsi que des effets secondaires sédatifs importants.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité avec doses répétées

Études de toxicité sur 14 jours

Acétaminophène

Les études de toxicité sur une durée de 14 jours réalisées chez des rats F344/N ont révélé que l'acétaminophène administré avec la nourriture était bien toléré après l'administration orale de 0, 800, 1600, 3100, 6200 ou 12 500 ppm, pendant 14 jours. De même, les études de toxicité effectuées chez des souris B6C3F1 ont montré que l'acétaminophène était bien toléré après l'administration de 0, 250, 500, 1000, 2000 ou 4000 ppm pendant 14 jours. Tous les animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. Aucune lésion reliée à la substance n'a été mise en évidence à l'autopsie (National Toxicology Program 394).

Chlorhydrate de diphenhydramine

Chez des rats F344/N, des doses orales de 0, 620, 1250, 2500, 5000 ou 10 000 ppm de chlorhydrate de diphenhydramine ont été administrées avec la nourriture pendant 14 jours consécutifs. Tous les rats du groupe 10 000 ppm et 9 rats sur 10 dans le groupe 5000 ppm sont morts avant la fin de l'étude. Chez les souris B6C3F1 ayant reçu 0, 310, 620, 1250, 2500 ou 5000 ppm de chlorhydrate de diphenhydramine, tous les animaux du groupe 5000 ppm, 4 animaux par sexe dans le groupe 2500 ppm et 4 mâles dans le groupe 1250 ppm sont morts avant la fin de l'étude (National Toxicology Program 355).

Études de toxicité sur 13 semaines

Acétaminophène

Des études de toxicité ont été effectuées avec des doses répétées pendant 13 semaines chez des rats F344/N et des souris B6C3F1 ayant reçu 0, 800, 1600, 3200, 6400, 12 500 ou 25 000 ppm d'acétaminophène dans leur alimentation. Dans le groupe 25 000 ppm, on a observé une inflammation hépatique chronique active d'intensité légère ou modérée ainsi qu'une régénération minimale des tubules rénaux reliée à l'acétaminophène chez tous les animaux. De même, dans le groupe 25 000 ppm, tous les rats mâles présentaient une atrophie testiculaire tandis que les femelles présentaient une atrophie utérine et ovarienne (National Toxicology Program 394).

Chlorhydrate de diphenhydramine

Dans les études d'une durée de 13 semaines effectuées chez des rats F344/N ayant reçu 0, 156, 313, 625, 1250 et 2500 ppm de chlorhydrate de diphenhydramine dans l'alimentation, on a observé une vacuolisation cytoplasmique du foie chez tous les animaux recevant 313 ppm ou plus. Des souris B6C3F1 ayant reçu 0, 78, 156, 313, 625 et 1250 ppm de chlorhydrate de diphenhydramine dans l'alimentation n'ont manifesté aucun effet histopathologique relié à la substance administrée (National Toxicology Program 355).

Études de carcinogénicité

Acétaminophène

Des études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans (103 semaines) ont été effectuées chez des rats F344/N et des souris B6C3F1 à qui l'on avait administré 0, 600, 3000 ou 6000 ppm d'acétaminophène avec la nourriture. On n'a relevé aucun signe de carcinogénicité relié à l'acétaminophène chez les souris B6C3F1 mâles et femelles, peu importe la dose administrée. De même, on n'a relevé aucun signe de carcinogénicité reliée à l'acétaminophène chez les rats mâles des groupes 600, 3000 et 6000 ppm, tandis que chez les rats femelles on a relevé des cas équivoques de leucémies à cellules mononucléées avec les doses supérieures (National Toxicology Program 394).

Chlorhydrate de diphenhydramine

Des études de carcinogénicité à long terme ont été réalisées chez des rats mâles F344/N à qui l'on a administré 0, 313 ou 625 ppm de chlorhydrate de diphenhydramine, et chez des souris B6C3F1 mâles et femelles ainsi que des rats femelles à qui l'on a administré 0, 156 ou 313 ppm de chlorhydrate de diphenhydramine pendant 103 semaines avec la nourriture. L'incidence des tumeurs à cellules gliales chez les rats mâles à la dose élevée et l'incidence des adénomes alvéolaires ou bronchiolaires chez les rats mâles à la faible dose étaient légèrement plus élevées que chez les animaux témoins. Chez les rats femelles, on a constaté des incidences notables d'adénomes de l'hypophyse antérieure. Cependant, les incidences des lésions néoplasiques n'ont pas été considérées comme étant liées à la substance administrée. En outre, aucun effet carcinogène n'a été relevé chez les souris (National Toxicology Program 355).

Études de génotoxicité

Acétaminophène

Des études de génotoxicité ont été effectuées sur les souches TA100, TA102, TA1535, TA1537 et TA98 de *S. typhimurium*, avec ou sans S9. Aucun signe de mutagénicité n'a été relevé dans ces essais (National Toxicology Program 394, Rannug, 1995). Des essais de cytogénicité sur des cellules ovariennes de hamster chinois ont révélé que l'acétaminophène a induit des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques, autant en présence qu'en l'absence de S9. Dans l'essai d'échange de chromatides sœurs, des réponses positives ont été observées dans l'intervalle des concentrations comprises de 5 à 150 µg/ml en l'absence de S9, tandis qu'en présence de S9, seule la dose maximale de 5000 µg/ml a produit une augmentation notable des échanges de chromatides sœurs. Dans l'essai d'aberration chromosomique sans S9, les concentrations d'acétaminophène de 1 257 à 5 000 µg/ml ont été associées à des hausses importantes du pourcentage de cellules aberrantes (National Toxicology Program 394).

Chlorhydrate de diphenhydramine

Le chlorhydrate de diphenhydramine n'a pas présenté de potentiel mutagène dans les essais de génotoxicité. Les essais sur les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de *S. typhimurium* effectués en présence ou en l'absence d'activation métabolique n'ont pas donné de résultats positifs, en ce qui concerne la mutagénicité. Dans les essais de cytogénicité sur des cellules ovariennes de hamster chinois, on n'a observé aucune aberration chromosomique en présence d'activation métabolique (S9), mais de telles aberrations ont été induites en l'absence d'activation métabolique. On n'a observé aucune induction d'échange de chromatides sœurs, ni en présence ni en l'absence de S9. Ces études ont permis de conclure que le chlorhydrate de diphenhydramine n'est pas génotoxique (National Toxicology Program 355).

Études de reproduction et de tératologie

Acétaminophène

En ce qui a trait aux essais de toxicité sur la reproduction, Lamb et ses collaborateurs (1997) ont évalué les effets de l'acétaminophène sur la reproduction et la fertilité chez des souris CD-1, conformément au protocole RACB (Reel, 1992). La toxicité produite par l'acétaminophène administré avec la nourriture à des souris Swiss concernait les nouveau-nés en croissance. Les critères d'évaluation relatifs à la fertilité (capacité d'avoir une portée composée d'un nombre normal de petits de poids normal) n'ont pas été influencés de façon globale (Lamb, 1997).

Chlorhydrate de diphenhydramine

Dans le cadre d'études sur la tératogénicité chez l'animal, on a administré à des rates CD® en gestation prédéterminée des doses de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg par jour de chlorhydrate de diphenhydramine du sixième au quinzième jour de gestation. On a constaté que le gain de poids des femelles gravides était plus faible dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée que dans le groupe placebo. Les essais de tératogénicité effectués sur des souris CD®-1 ayant reçu 0, 40, 80 ou 160 mg/kg de chlorhydrate de diphenhydramine par jour, du sixième au quinzième jour de gestation, n'ont révélé aucune résorption ni aucune malformation ou mort fœtale reliées à la dose, mais une hausse de l'incidence du bec-de-lièvre a été constatée avec les doses élevées (National Toxicology Program 355).

RÉFÉRENCES

1. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al. Obesity, sex and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* June 1982;31(6):783-790.
2. Ameer B, Greenblatt DJ. Acetaminophen. *Annals of Internal Medicine* 1977; Volume 87, Number 2: 202-209.
3. Ameer B, Divoll M, Abernethy DR, et al. Absolute and relative bioavailability of oral acetaminophen preparations. *J Pharm Sci* 1983 Aug; 72(8):955-958.
4. American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. Clinical Practice Guidelines: The Management of Chronic Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:635-651.
5. Antlitz AM, Awalt LF. A double-blind study of acetaminophen used in conjunction with oral anticoagulant therapy. *Curr Ther Res.* 1969;11:360-361
6. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65:451-455.
7. Atkins E, Bodel P. Fever. In: Grant L, Mucluskey RT, eds. *The Inflammatory Process.* 5th ed. New York, NY: Academic Press; 1974;1:467-514.
8. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:79-81.
9. Bannwarth B, Pehourcq F, Lagrange F, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of acetaminophen (paracetamol) in polymedicated very old patients with rheumatic pain. *J Rheumatol* 2001; 28:182-184.
10. Bartra J, Valero AL, Cuvillo AD, Davila I, Jauregui I, Montoro J et al.. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol 16: 29-36.
11. Bedjaoui A, Demotes-Mainard F, Raynal F, et al. Influence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du paracétamol [Influence of age and sex on the pharmacokinetics of paracetamol]. *Thérapie* 1984; 39:353-359.
12. Berlin CM, Yaffe SJ, Ragni M. Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol* 1980; 1: 135-141.
13. Beutler E. Acetaminophen and G⁶PD deficiency. *Acta Haematol.* 1984;72:211-212.
14. Bitzen PO et al. Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 123-125.

15. Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain*. 1994;57:259-264.
16. Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat* 2000;5(2):137-142.
17. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *PNAS* 2002;99(10):7130-7135.
18. Briant RH, Dorrington RE, Cleal J, et al. The rate of acetaminophen metabolism in the elderly and the young. *J Am Geriatr Soc* 1976 Aug; 24(6):359-361.
19. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, Tredger JM, Williams R. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol*. 1992;11:265-270.
20. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 4th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 2002.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th Ed. 2005;493-495.
22. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, et al. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992 Mar;32(3):231-241.
23. Burns M, Moskowitz H. Effects of diphenhydramine and alcohol on skills performance. *Eur J Clin Pharm* 1980;17(4):259-66.
24. Chan MTV, et al. Single-dose pharmacokinetics of paracetamol and its conjugates in Chinese non-insulin-dependent diabetic patients with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:285-288.
25. Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J*. 1976;2:1227-1229.
26. Clark WG, Holdeman M, Lipton JM. Analysis of the antipyretic action of α -melanocyte-stimulating hormone in rabbits. *J Physiol*. 1985;359:459-465.
27. Cohen AF, Hamilton MJ, Peck AW. The effect of acrivastine (BW825c), diphenhydramine, and terferadinein combination with alcohol on human CNS performance. *Eur J Clin Pharm* 1987; 32(3): 279-288.
28. Cottafava F, Neiri S, Franzone G, Sanguinetti M, Bertolazzi L, Ravera G. Double-blind controlled comparison of placebo and paracetamol in patients with G-6-PD deficiency. *Pediatr Med Chir*. 1990;12:633-638.
29. Critchley JA, Cregeen RJ, Balali-Mood M, Pentland B, Prescott LF. Paracetamol metabolism in heavy drinkers. *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 13:276P-277P.

30. Critchley JA, Dyson EH, Scott AW, Jarvie DR, Prescott LF. Is there a place for cimetidine or ethanol in the treatment of paracetamol poisoning? *Lancet*. 1983; 1:1375-1376.
31. Cryer B. Risk of NSAIDs: Focus on GI risks of OTC NSAIDs. Presentation given to the FDA Nonprescription Drug Advisory Committee on September 20, 2002.
32. Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA, et al. *Medical Toxicology* – 3rd Ed. 2004. 397-401.
33. Divoll M, Abernathy DR, Ameer B, et al. Acetaminophen kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:151-156.
34. Divoll M, Ameer B, Abernathy DR, et al. Age does not alter acetaminophen absorption. *J Am Geriatrics Soc* 1982;30:240-244.
35. Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B, et al. Effect of food on acetaminophen absorption in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 1982 Nov/Dec;22:571-576.
36. Edwards OM, Edwards P, Huskisson EC, Taylor RT. Paracetamol and renal damage. *Br Med J*. 1971;2:87-89.
37. Feldberg W, Gupta KP, Milton AS, Wendlandt S. Effect of bacterial pyrogen and antipyretics on prostaglandin activity in cerebrospinal fluid of unanaesthetized cats. *Br J Pharmacol*. 1972;46:550P-551P.
38. Feldman: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed. Chapter 90 Acute Liver Failure, copyright 2006.
39. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* – 8th Ed. 2006. The McGraw-Hill Companies, Inc.
40. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972;240:410-411.
41. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 7th ed. Elmsford, NY: Pergamon Press, Inc; 1985:692-695.
42. Forrest JA, Adrianenssens P, Finlayson ND, Prescott LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15:427-431.
43. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:93-107.
44. Gates TN, Temple AR. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1989; 321:1125

45. Gelotte CK, Audler J, Lynch JM et al. Three day dosing of paracetamol up to 8g/day in health adults: pharmacokinetic and clinical laboratory outcomes. Fort Washington, PA: McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals; 2003.
46. Guzman F, Braun C, Lim RKS, Potter GD, Rodgers DW. Narcotic and non-narcotic analgesics which block visceral pain evoked by intra-arterial injection of bradykinin and other analgesic agents. *Arch Intern Pharmacodyn Ther.* 1964;149:571-588.
47. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27:162-165.
48. Hoftiezer JW, O'Laughlin JC, Ivey KJ. Effects of 24 hours of ASA, Bufferin, paracetamol and placebo on normal human gastroduodenal mucosa. *Gut* 1982;23:692-697.
49. Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et. al. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:447-451.
50. Jackson CH, MacDonald NC, Cornett JWD. Acetaminophen: A practical pharmacologic overview. *Can Med Assoc J* 1984 Jul 1;131:25-32.
51. Johnson PC, Driscoll T. Comparison of plain and buffered ASA with acetaminophen in regard to gastrointestinal bleeding. *Curr Ther Res.* 1981;30:79-84.
52. Kasper CK, Rapaport SI. Bleeding times and platelet aggregation after analgesics in hemophilia. *Ann Intern Med.* 1972;77:189-193.
53. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1992 Aug; 52(2): 181-189.
54. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System (Healthcare Series Vol 142). Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://csi.micromedex.com> (expires 01/2010).
55. Koch-Weser J. Drug therapy: acetaminophen. *N Engl J Med.* 1976;295:1297-1300.
56. Kuffner EK, Bogdan GM, Dart RC. Evaluation of hepatotoxicity in alcoholics from therapeutic dosing of acetaminophen. *J Toxicol* 1997; 35(5):561.
57. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001 Oct 8; 161(18):2247-2252.
58. Kwan D, Bratle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:68-75.
59. Lamb et al. Acetaminophen. *Environmental Health Perspectives* 2003; 1997.

60. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994 April 30;343:1075-1078.
61. Levy G. Comparative Pharmacokinetics of ASA and acetaminophen. *Arch Intern Med* 1981 Feb 23;141:279.
62. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia*. 1995;36(suppl 5):S8-S13.
63. Lim RKS, Guzman F, Rogers DW, et al. Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. *Arch Intern Pharmacodyn*. 1964;152:25-58.
64. Linden CH, Rumack BH. Acetaminophen overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 1984; 2:103-119.
65. Lowenthal DT, Øie S, Van Stone JC, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen elimination by anephric patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;196(3):570-578.
66. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*. 1995;109:1907-1916.
67. Martin U, Temple RM, Winney RJ, Prescott LF. The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41:43-46.
68. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service. *Reprod Toxicol* 1997; 11(1):85-94.
69. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GM, Fitzpatrick R. Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Service. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9:147-153.
70. Merck Manuals Online Medical Library [Internet]. New Jersey: Merck Sharpe & Dohme Corp.; ©2009-2010 [last updated: 2009] Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/lexicomp/diphenhydramine.html>
71. Mielke CH Jr. Comparative effects of ASA and acetaminophen on hemostasis. *Arch Intern Med*. 1981;141:305-310.
72. Mielke CH Jr, Heiden D, Britten AF, Ramos J, Flavell P. Hemostasis, antipyretics, and mild analgesics: acetaminophen versus ASA. *JAMA*. 1976;235:613-616.
73. Milligan TP, Morris HC, Hammond PM, et al. Studies on paracetamol binding to serum proteins. *Ann Clin Biochem* 1994; 31:492-496.

74. Milton AS. Modern views on the pathogenesis of fever and the mode of action of antipyretic drugs. *J Pharm Pharmacol*. 1976;28(suppl 4):393-399.
75. Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Determinants of acetaminophen metabolism: effect of inducers and inhibitors of drug metabolism on acetaminophen's metabolic pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35:480-486.
76. Miners JO, et al. Comparison of paracetamol metabolism in young adult and elderly males. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:157-160.
77. Murray TG, Stolley PD, Anthony JC, Schinnar R, Hepler-Smith E, Jeffreys JL. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 1983; 143:1687-1693.
78. Naga Rani MA, Joseph T, Narayanan R. Placental transfer of paracetamol. *J Indian Med Assoc* 1989;87:182-183.
79. Nahata MC, Powell DA, Durell DE. Acetaminophen kinetics in infants and children after single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35(2):262.
80. National Toxicology Program: Technical Report 355. Toxicology and carcinogenesis studies of diphenhydramine hydrochloride (CAS No. 147-24-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. September, 1989.
81. National Toxicology Program: Technical Report Series No.394. Toxicology and carcinogenesis studies of acetaminophen (CAS No.103-90-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies): U.S. Department of Health and Human Services; NIH.
82. Nelson EB. Kidney failure and analgesic drugs. *N Engl J Med*. 1995;332:1514-1515.
83. Niemegeers, Awouters CJEFHL, Janssen PAJ. The In Vivo Pharmacological Profile of Histamine (H1) Antagonists in the Rat. *Drug Development Research* 1982; 2:559-566.
84. Notrianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 63-67.
85. O'Brien TE. Excretion of Drugs in human milk. *Am J Hosp Pharm* 1974; 31: 844-54.
86. Øie S, Lowenthal DT, Briggs WA, et al. Effect of hemodialysis on kinetics of acetaminophen elimination by anephric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1975 Dec;18(6):680-686.
87. O'Shea D, Davis SN, Kim RB, et al. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1994 Oct;56(4):359-67.
88. Ouellet M, Percival MD. Mechanisms of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2001;387(2):273-280.

89. Pearson HA. Comparative effects of ASA and acetaminophen on hemostasis. *Pediatrics* 1978; 62:926-929.
90. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, ASA, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1675-1679.
91. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG, and contributing ACG member and fellows. Report of the American College of Gastroenterology Institute for Clinical Research and Education; The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: Preliminary Findings. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:924-928.
92. Physicians' Desk Reference® 53rd e. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1999.
93. Prescott LF, Critchley JA, Balali-Mood M, Pentland B. Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:149-153.
94. Prescott LF, Illingsworth RN, Critchley RJ, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; 2:1097-1100.
95. Prescott LF, Mattison P, Menzies DG, Manson LM. The comparative effects of paracetamol and indomethacin on renal function in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; 29:403-412.
96. Prescott LF, Speirs GC, Critchley JA, Temple RM, Winney RJ. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36:291-297.
97. Quinlan J., Hill D. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *American Family Physician* 2003;68:121-8.
98. Rannug U, Holme JA, Hongslo JK, Sram R. An evaluation of the genetic toxicity of paracetamol. International commission for protection against environmental mutagens and carcinogens. *Mutat Res* 1995; 327: 179-200.
99. Reel JR, Lawton AD, Lamb JC, IV (1992). Reproductive toxicity evaluation of acetaminophen in Swiss CD-1 mice using a continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18. 233-239.
100. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001 Jul 18; 286(3):315-321.
101. Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, et al. Paracetamol: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science* 1979; 205:1414-1416.
102. Rømsing J, Ostergaard D, Senderovitz T, et al. Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. *Paediatr Anaesth* 2001 Mar;11(2):205-213.

103. Rudolph AM. Effects of ASA and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. *Arch Intern Med* 1981; 141:358-363.
104. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975; 55: 871-876.
105. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. *Clinical Toxicology* 2002; 40(1):3-20.
106. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1989;320:1238-1243.
107. Selden BS, Curry SC, Clark RF, et. al. Transplacental transport of N-acetylcysteine in an ovine model. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1069-1072.
108. Seymour RA, Williams FM, Oxley A, et al. A comparative study of the effects of ASA and paracetamol on platelet aggregation and bleeding time. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26:567-571.
109. Sharma A, Hamelin BA. Classic Histamine H1 Receptor Antagonists: A critical Review of their Metabolic and Pharmacokinetic Fate from a Bird's Eye View. *Current Drug Metabolism*. 2003; 4: 105-129.
110. SIMPLY SLEEP® e-Monograph.
111. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A view from the ARAMIS database. *Am J Ther* 2000; 7:115-121.
112. Skinner MH, Matano R, Hazle W, Blaschke TF. Acetaminophen metabolism in recovering alcoholics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1990;12:513-515.
113. Slattery JT. Acetaminophen metabolism and pharmacokinetics. Presentation given to the FDA Nonprescription Drug Advisory Committee on September 19, 2002.
114. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multi-centre study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557-1562.
115. Streissguth A, Treder RP, Barr HM, Shepard TH, Bleyer WA. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratol* 1987; 35:211-219.
116. Temple AR, Baggish JS. Guidelines for the Management of Paracetamol Overdose. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, 2005.
117. Thulstrup AM, Sorensen HT, et. al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. *Am J Perinatol* 1999; 16(7):321-326.

118. Triggs EJ, Nation RL, Long A, et al. Pharmacokinetics in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:55-62.
119. TYLENOL® Renseignements thérapeutiques, version datée du 23 juillet 2009.
120. Udall JA. Drug interference with warfarin therapy. *Clin Med.* 1970:20-25.
121. Villeneuve JP, Raymond G, Bruneau J, Colpron L, Pomier-Layrargues G. Pharmacokinetics and metabolism of acetaminophen in normal, alcoholic, and cirrhotic subjects. *Gastroenterol Clin Biol.* 1983;7:898-902.
122. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989 Jul;46(1):9-17.
123. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA.* 1994;272:1845-1850.
124. Wilkinson MF, Kasting NW. Vasopressin release within the ventral septal area of the rat brain during drug-induced antipyresis. *Am J Physiol.* 1993;264:R1133-R1138.
125. Wilkinson MF, Kasting NW. Central vasopressin V1-blockade prevents salicylate but not acetaminophen antipyresis. *J Appl Physiol.* 1990;68:1793-1798.
126. Yaffe SJ, Rane a, Sjovist F, et. al. The presence of a monooxygenase system in human fetal liver microsomes. *Life Sci* 1970; 9:1189-1200.
127. Monographie de TYLENOL® EXTRA FORT NUIT (caplets d'acétaminophène à 500 mg et de chlorhydrate de diphenhydramine à 25 mg), fabriqués par Soins-santé grand public McNeil Markham, Canada. No de contrôle : 192759; Date de révision : 17 mai 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

EXTRA fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil Comprimés à 500 mg d'acétaminophène et 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie d'une monographie publiée lorsque la vente de Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil a été approuvée au Canada. Ce feuillet ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas de l'information complète sur Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

- Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil procure un soulagement rapide et efficace de la douleur occasionnelle, légère ou modérée, pendant la nuit et de l'insomnie qui l'accompagne, causée par les maux de dos et les courbatures, les maux de tête, les douleurs musculaires, la douleur arthritique, les crampes menstruelles, le mal de dent, ainsi que les douleurs dues au rhume et à la grippe.
- Aide à améliorer la durée du sommeil.

Comment agit-il?

Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil contient deux médicaments : de l'acétaminophène (un analgésique) et du chlorhydrate de diphenhydramine (un aide-sommeil pour combattre l'insomnie). Le soulagement obtenu grâce à l'acétaminophène vous aide à vous endormir et le chlorhydrate de diphenhydramine vous aide à rester endormi.

Quand devrait-on éviter de le prendre?

Il faut éviter de prendre Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil :

- Si la douleur ne vous empêche pas de dormir;
- Si vous souffrez d'insomnie, mais ne ressentez aucune douleur;
- Si vous êtes allergique à l'acétaminophène, au chlorhydrate de diphenhydramine ou à d'autres ingrédients de ce produit;
- Si vous êtes âgé de moins de 16 ans.
- En même temps que de l'alcool.

Ingrédients médicinaux :

Acétaminophène et chlorhydrate de diphenhydramine.

Ingrédients non médicinaux :

Povidone, cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, macrogol, copolymère

d'acide méthacrylique de type C, polyalcool de vinyle, bicarbonate de soude, talc, dioxyde de titane, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., laque d'aluminium tartrazine F.C.F

Formes posologiques :

Les caplets Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil de couleur bleue contiennent 500 mg d'acétaminophène (dose extra forte) et 25 mg de chlorhydrate de diphenhydramine. Ils sont offerts en flacons inviolables de 30 caplets.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

- **Ce produit cause de la sédation ou de la somnolence. Ne pas l'utiliser pendant le jour.**
- **Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale. Un surdosage peut occasionner des lésions hépatiques graves qui pourraient s'avérer mortelles.**

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à un enfant. **Ne pas prendre** avec d'autres médicaments contenant de l'**acétaminophène ou de la diphenhydramine, même s'il s'agit de produits appliqués sur la peau.** Utiliser uniquement sur l'avis d'un médecin.

Consulter un médecin ou un pharmacien AVANT d'utiliser Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil si :

- vous souffrez de maladie rénale ou hépatique grave ou d'alcoolisme chronique;
- vous avez une maladie pulmonaire chronique ou une affection respiratoire (p. ex. emphysème, bronchite chronique, asthme bronchique aigu ou chronique), un glaucome, ou des difficultés à uriner causées par une hypertrophie de la prostate;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes âgé et souffrez de confusion la nuit;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits de santé naturels, des médicaments sur ordonnance, des salicylates ou tout autre médicament contre la douleur ou la fièvre;
- vous souffrez d'un ulcère gastroduodéal.

Éviter de conduire un véhicule, de faire fonctionner des machines ou d'entreprendre des activités nécessitant de la vigilance si vous prenez ce produit. Si l'insomnie causée par une douleur légère ou modérée persiste sans interruption pendant plus de 5 jours, consulter un médecin. L'insomnie peut être le symptôme d'une affection sous-jacente grave. En cas de douleur ou de fièvre qui persistent ou empirent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, consultez un médecin.

Consultez un médecin : si vous avez une réaction allergique se manifestant par une respiration sifflante ou des démangeaisons, si vos symptômes persistent au-delà de 5 jours, ou encore si vous faites de la fièvre pendant plus de 3 jours. Des réactions cutanées graves associées à l'acétaminophène ont été signalées dans de très rares cas. Les

symptômes possibles sont : un rougissement de la peau, la formation d'ampoules cutanées et une éruption cutanée. En cas de réaction cutanée, cessez de prendre ce médicament et consultez un médecin immédiatement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, les interactions médicamenteuses sont possibles. Parmi les médicaments qui risquent d'interagir avec Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil, citons :

- les antihistaminiques, les tranquillisants, l'alcool ou autres sédatifs;
- les médicaments pour la dépression, y compris les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques
- les médicaments pour la tension artérielle, y compris le métoprolol et les antiarythmiques;
- les analgésiques opioïdes (p. ex. le tramadol);
- les autres analgésiques, aide-sommeil ou médicaments contre le rhume;
- les anticoagulants de type warfarine et les dérivés coumariniques.

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Pour adultes seulement (16 ans et plus) : Prendre 2 caplets Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil, au coucher, ou selon les directives du médecin. Maximum de 2 caplets par jour.

Surdose :

En cas de surdosage, contacter immédiatement un médecin ou un centre antipoison, même en l'absence de symptômes tels qu'une transpiration abondante, des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac et une perte d'appétit

Si vous oubliez une dose :

Ne prendre ce produit qu'une fois par jour, au coucher. Ne pas prendre doubler la dose recommandée le jour suivant.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE SI ELLES SE PRÉSENTENT

Vous pourriez ressentir de la somnolence, des étourdissements, une sécheresse buccale, des nausées et de la nervosité. Parmi les autres réactions indésirables, on peut citer : fréquence cardiaque rapide, vision trouble, maux de tête, agitation ou excitabilité, sensation de désorientation ou de mouvement, insomnie et production de mucosités épaisses.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET INTERVENTION

CESSER L'EMPLOI du produit et consulter un médecin immédiatement en présence d'une réaction allergique (démangeaison, cloques, éruptions, rougeurs, etc.), de tout changement de la vision, d'hallucinations ou de difficulté à parler.

Cette liste de réactions indésirables n'est pas complète. En présence de réactions indésirables inattendues pendant l'emploi de Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil, contacter un médecin ou un pharmacien.

ENTREPOSAGE

Les caplets Extra fort Nuit Analgésique / Aide-sommeil doivent être conservés entre 15 °C et 25 °C. **GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.**

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste à l'adresse suivante :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

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

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Teva Canada Limitée.

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com; ou
Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction : 6 juin 2017