

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Soulagement des douleurs pour la nuit

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine en capsules de gel liquide

200 mg/25 mg

Norme du fabricant

Analgésique/aide-sommeil

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

**Date d'approbation initiale :
2 mai 2014**

**Date de Préparation :
11 février 2021**

N° de contrôle : 245027

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
MICROBIOLOGIE.....	39
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES.....	43
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 51

Soulagement des douleurs pour la nuit

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine en capsules de gel liquide

200 mg/25 mg

Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Soulagement des douleurs pour la nuit (ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine en capsules de gel liquide) est une préparation vendue sans ordonnance renfermant un analgésique et un aide-sommeil. Il doit être pris à raison d'une dose unique d'une ou de deux capsules au coucher.

Soulagement des douleurs pour la nuit est indiqué pour :

Une utilisation occasionnelle, pendant une période limitée (cinq jours ou moins) pour soulager les douleurs nocturnes et l'insomnie l'accompagnant et donc, dans ces circonstances, pour augmenter la durée du sommeil sans interruption causée par la douleur.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les données probantes tirées des études cliniques et de l'expérience semblent indiquer que l'utilisation du produit dans la population gériatrique est associée à des différences en matière d'innocuité et d'efficacité. L'utilisation de Soulagement des douleurs pour la nuit chez cette population ne doit être recommandée qu'après évaluation individuelle par un médecin de l'insomnie causée par la douleur aiguë.

Enfants (< 16 ans) :

Soulagement des douleurs pour la nuit n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 16 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal actif, des antécédents d'ulcérations récurrentes ou une maladie inflammatoire active de l'appareil digestif.
- L'ibuprofène et la diphenhydramine ont tous deux été associés à une hypersensibilité. Les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant ne doivent pas utiliser ce produit. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la monographie. Il convient de garder à l'esprit le risque de réaction croisée entre différents AINS.
- Les produits contenant de l'ibuprofène ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'un syndrome complet ou partiel des polypes nasaux ni chez qui un asthme, une anaphylaxie, une urticaire, une rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont déclenchés par l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces sujets. De même, les personnes ayant les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus présentent un risque de réaction grave, même s'ils ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effets indésirables.
- Ne pas utiliser Soulagement des douleurs pour la nuit au cours des 3 derniers mois de grossesse [17].
- L'ibuprofène ne doit pas être utilisé juste avant ou après une chirurgie cardiaque.
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique significative ou d'une maladie du foie active.
- Patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on a prescrit des AINS présentent un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées.
- L'utilisation concomitante de l'ibuprofène et de tout autre AINS n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.
- Les enfants atteints de maladie rénale ou qui ont subi une perte liquidienne importante en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une absorption insuffisante de liquides ne devraient pas prendre d'ibuprofène.
- L'ibuprofène est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, car une réaction semblable à l'anaphylaxie accompagnée de fièvre peut survenir, particulièrement si de l'ibuprofène a déjà été administré.

- L'ibuprofène ne doit pas être administré en cas d'hyperkaliémie connue (voir aussi *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).
- Soulagement des douleurs pour la nuit ne doit pas être utilisé au cours des 3 derniers mois de grossesse [17] ni pendant l'allaitement.
- Enfants et adolescents (voir *INDICATIONS*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Ce produit cause de la sédation ou de la somnolence. Ne pas l'utiliser pendant la journée.
- La prudence est de mise chez les patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tractus gastro-intestinal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques*).
- Ce produit doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection prédisposant à une rétention liquidienne (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Équilibre hydro-électrolytique; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antihypertenseurs*).
- Le risque de toxicité rénale est le plus élevé chez les patients qui présentent une dysfonction rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ou qui prennent des diurétiques, ainsi que chez les personnes âgées (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).
- Cesser immédiatement d'utiliser ce médicament en cas de symptômes urinaires, d'hématurie ou de cystite (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire*).
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'ibuprofène (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent*).

Généralités

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

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

Les personnes qui font de l'insomnie non accompagnée de douleur ou qui ont des douleurs ne causant pas d'insomnie ne doivent pas prendre ce produit.

Les patients atteints de glaucome, d'une maladie pulmonaire chronique (emphysème ou bronchite chronique) ou qui ont de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la

prostate ou de problèmes touchant le col vésical ne devraient pas prendre ce produit, sauf sur l'avis d'un médecin [126].

Si les symptômes de douleur aiguë et d'insomnie causée par la douleur ne s'atténuent pas dans les 5 jours, ou s'ils sont accompagnés de fièvre, les patients doivent interrompre l'utilisation du médicament et consulter un médecin.

Carcinogenèse et mutagenèse

Sans objet.

Appareil cardiovasculaire

Ibuprofène : Insuffisance cardiaque chez les patients ayant une fonction cardiaque aux limites de la normale, une tension artérielle élevée et des palpitations.

Une utilisation continue à long terme peut augmenter le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral [136].

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

Dépendance/tolérance

Une association de butorphanol et de diphénhydramine est de plus en plus utilisée comme médicament faisant l'objet d'abus. La dépendance à la diphénhydramine a été documentée dans des rapports de cas portant sur des patients atteints de maladies mentales [17].

Oreilles/nez/gorge

Les patients atteints d'un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux ne doivent pas prendre Soulagement des douleurs pour la nuit (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

Fonction endocrinienne et métabolisme

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

Équilibre hydro-électrolytique

On a signalé des cas de rétention liquidienne et d'œdème durant le traitement par l'ibuprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'autres AINS, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par l'ibuprofène précipite une insuffisance cardiaque congestive chez les patients âgés et ceux dont la fonction cardiaque est altérée. Soulagement des douleurs pour la nuit doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de toute autre affection prédisposant à une rétention liquidienne.

Les traitements par des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent présenter un risque potentiel d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les patients âgés et les patients ayant reçu en concomitance des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques. Les concentrations sériques d'électrolytes devraient être surveillées régulièrement lors d'un traitement à long terme, notamment chez les patients à risque.

Tractus gastro-intestinal

Une toxicité gastro-intestinale (GI) grave, telle qu'une ulcération gastroduodénale, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois graves et à l'occasion mortels, peut se produire à tout moment, avec ou sans symptômes, chez les patients traités par des AINS, y compris l'ibuprofène.

Des problèmes mineurs au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, comme une dyspepsie, sont courants et surviennent généralement au début du traitement. Les médecins doivent surveiller étroitement les patients traités par des AINS afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas d'ulcération ni de saignements, même s'ils n'ont jamais eu de symptômes au niveau du tractus gastro-intestinal auparavant.

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

Soulagement des douleurs pour la nuit doit être administré sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, particulièrement ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Dans ces cas, le médecin doit évaluer les avantages du traitement par rapport aux risques éventuels.

Les médecins doivent informer les patients des signes et des symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et les aviser de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspepsie persistante ou d'autres signes ou symptômes d'ulcération ou de saignements gastro-intestinaux. Étant donné qu'une ulcération ou des saignements gastro-intestinaux graves peuvent survenir sans symptômes avant-coureurs, les médecins doivent surveiller les patients traités à long terme en vérifiant régulièrement leur taux d'hémoglobine et en faisant preuve de vigilance quant aux signes et aux symptômes d'ulcération et de saignements. Les patients doivent être informés de l'importance de ce suivi.

En cas d'ulcération soupçonnée ou confirmée, ou en cas de saignements gastro-intestinaux, il faut interrompre immédiatement Soulagement des douleurs pour la nuit. Un traitement approprié doit être instauré, et le patient doit être étroitement surveillé.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a permis de déterminer des groupes de patients ne présentant pas de risque d'ulcération ou de saignements. Les principaux facteurs de risque sont des antécédents d'événements gastro-intestinaux graves et le vieillissement. Les facteurs de risque possibles comprennent d'autres facteurs tels qu'une infection à *Helicobacter pylori*, une consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le fait d'être une femme et l'utilisation concomitante de stéroïdes et d'anticoagulants oraux. L'utilisation d'anticoagulants, d'antiplaquettaires (dont l'AAS) ou d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) a également été associée à un risque accru. À ce jour, les études ont montré que tous les AINS pouvaient causer des événements indésirables gastro-intestinaux. Bien qu'on ne dispose toujours pas de données identifiant clairement des différences entre les divers AINS au chapitre du risque, il est possible que de telles différences soient démontrées dans le futur.

La diphényhydramine peut causer une épigastralgie, de l'anorexie, des nausées, des vomissements et de la diarrhée ou de la constipation [16].

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par Soulagement des douleurs pour la nuit advenant de tels effets.

Appareil génito-urinaire

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

La diphényhydramine peut entraîner une augmentation de la pollakiurie, de la difficulté à uriner, de la rétention urinaire et des menstruations précoces [16].

La diphényhydramine n'est pas recommandée chez les personnes présentant une obstruction du col vésical [17].

Hématologie

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à des degrés variables avec la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui une telle action pourrait avoir des conséquences néfastes (comme ceux recevant des anticoagulants ou ceux atteints d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent de l'ibuprofène. De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante avec de la warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des saignements peut survenir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

La diphényhydramine a été associée à des cas d'anémie hémolytique, de thrombopénie et d'agranulocytose [16].

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour les autres AINS, des augmentations à la limite de la normale des résultats d'une ou de plusieurs épreuves de la fonction hépatique peuvent se produire chez une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 15 %. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, rester pratiquement inchangées ou disparaître. Si un patient présente des symptômes et/ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats aux épreuves de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie apparaissent ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Dans le cadre d'un traitement à long terme, la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement. Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une dysfonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

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

Systeme immunitaire

Ibuprofène : Les patients présentant un syndrome partiel ou complet des polypes nasaux, une rhinite ou toute autre manifestation allergique ne doivent pas prendre d'AAS ni d'autres agents anti-inflammatoires. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes, même si elles avaient déjà pris des AINS auparavant sans avoir manifesté aucun effet indésirable (voir *CONTRE-INDICATIONS*).

À l'occasion, des symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'utilisation de certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, collagénoses mixtes, etc.) semblent être prédisposés à cette maladie. Chez ces patients, le médecin doit donc faire preuve de vigilance quant à l'apparition d'une telle complication.

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

Neurologie

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

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

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

Ophthalmologie

Des cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise d'ibuprofène ou d'autres AINS, ainsi que de la diphénhydramine [16]. Si de tels symptômes apparaissent, il faut interrompre le traitement et effectuer un examen ophtalmologique. Un examen ophtalmologique doit être réalisé périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période. Les patients atteints de glaucome ne doivent pas prendre Soulagement des douleurs pour la nuit.

Considérations périopératoires

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

Psychiatrie

Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie*.

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

Fonction rénale

L'administration à long terme d'AINS à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez l'humain, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie et, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Une deuxième forme de toxicité rénale a été observée chez des patients atteints d'affections prérenales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, des cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction proportionnelle à la dose de la formation des prostaglandines et précipiter une décompensation patente de la fonction rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

L'ibuprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec prudence en présence d'une dysfonction rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou dont la fonction rénale se détériore (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont à risque. Chez les patients présentant une insuffisance rénale moins grave, la prescription d'AINS risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale. Dans ces cas, on devrait envisager des doses plus faibles de Soulagement des douleurs pour la nuit et le patient devrait être étroitement surveillé.

Une surveillance régulière de la fonction rénale s'impose durant un traitement à long terme.

Fonction respiratoire

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

L'asthme induit par l'AAS est une indication très importante, mais peu fréquente, de sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il se manifeste plus fréquemment chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Sensibilité/résistance

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

Fonction sexuelle/reproduction

Sans objet.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex. érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Le taux de ces réactions est faible et, dans la plupart des cas, elles ont été signalées pendant la phase de pharmacovigilance chez des patients prenant d'autres médicaments également associés à l'apparition potentielle de ces réactions cutanées graves. La causalité n'est donc PAS encore clairement établie. Ces réactions présentent un danger de mort, mais elles peuvent être réversibles, pourvu que l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit adopté. Les patients doivent être avisés de cesser le traitement par les AINS et de communiquer avec leur médecin en cas d'éruption cutanée. Après avoir examiné le patient, le médecin donnera les indications appropriées, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre. L'administration de tout AINS doit être interrompue dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. La diphényldramine peut déclencher une photosensibilité et une transpiration excessive (voir aussi *EFFETS INDÉSIRABLES, Peau*).

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'utilisation de Soulagement des douleurs pour la nuit est CONTRE-INDIQUÉE pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée (voir *TOXICOLOGIE*).

Il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit Soulagement des douleurs pour la nuit à des femmes qui tentent de concevoir, qui sont à leur premier ou deuxième trimestre de grossesse ou qui allaitent.

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

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

Femmes qui allaitent :

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

Diphénhydramine : Des données probantes indiquent que la diphénhydramine pourrait modifier la production ou la composition du lait. À défaut de prescrire un autre médicament, il faut s'assurer que le nourrisson reçoit suffisamment de lait. On ne sait pas si la diphénhydramine est excrétée dans le lait [17]. En raison du risque généralement élevé pour les nourrissons et pour les nouveau-nés et les prématurés, Soulagement des douleurs pour la nuit est contre-indiqué chez les mères qui allaitent.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans et les patients vulnérables et affaiblis sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS. L'incidence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. Par ailleurs, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. Le risque de saignement dans l'estomac est plus élevé chez les personnes présentant les caractéristiques suivantes : âge de 60 ans ou plus, problèmes d'ulcères ou de saignements dans l'estomac, prise d'un anticoagulant ou d'un stéroïde, prise d'autres médicaments contenant un AINS (comme l'acide acétylsalicylique [AAS], l'ibuprofène, le naproxène ou un anti-inflammatoire délivré sur ordonnance), consommation de 3 verres d'alcool ou plus par jour pendant la prise de ce médicament. La plupart des complications mortelles touchant le tractus gastro-intestinal surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque d'ulcère ou d'hémorragie de l'œsophage inférieur.

Les personnes âgées sont également plus sensibles aux effets indésirables de la diphénhydramine : étourdissements, sédation, trouble de la coordination et hypotension [17].

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

Surveillance et essais de laboratoire

Pour connaître les *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* associées à l'utilisation de Soulagement des douleurs pour la nuit et aux épreuves de laboratoire, voir les sections *Équilibre hydro-électrolytique, Tractus gastro-intestinal, Hématologie, Fonction hépatique, Fonction rénale et Sous-populations, Personnes âgées.*

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

Une étude de 10 jours portant sur l'innocuité et l'efficacité de la dose maximale (AE-97-08) a été effectuée chez un nombre total de 1 016 patients âgés de 12 à > 65 ans qui ont reçu une capsule de 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 158), ou deux capsules de 400 mg d'ibuprofène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 323), ou deux caplets de 1 000 mg d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 326), ou un placebo (n = 167) 10 soirs de suite. On leur a demandé de commencer à prendre le médicament à l'étude lors du premier épisode d'insomnie associée à une céphalée ou à des douleurs ou courbatures mineures. Ils ont pris le médicament à l'étude les 9 soirs suivants, qu'ils aient des symptômes ou non. Bien que la durée d'utilisation ait été supérieure à la durée maximale d'utilisation de l'ibuprofène en vente libre (10 jours au lieu de 5), la dose quotidienne était inférieure à la dose quotidienne maximale de 1 200 mg d'ibuprofène et de 150 mg de diphénhydramine. Les résultats de l'étude portent à croire qu'il n'y a pas de préoccupation significative sur le plan clinique quant à l'innocuité des capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine administrées une fois par jour à raison de 400/50 mg ou de 200/25 mg [132].

Bien qu'on ait noté une augmentation de l'incidence des événements indésirables touchant le système nerveux et de la somnolence avec les deux doses de l'association ibuprofène-diphénhydramine comparativement au placebo, ces taux étaient comparables à ceux observés avec l'acétaminophène et la diphénhydramine en comprimés, un analgésique/aide-sommeil actuellement commercialisé aux États-Unis qui renferme 1 000 mg d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine. L'incidence de ces symptômes était semblable pour les deux doses d'ibuprofène et de diphénhydramine (400 mg/50 mg et 200 mg/25 mg). Les événements indésirables dont les taux d'incidence dépassaient 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés dans le tableau 1. Ces résultats demeurent constants dans tous les sous-groupes établis en fonction de l'âge et du sexe, ce qui indique que l'utilisation de l'association de l'ibuprofène et de la diphénhydramine par les personnes âgées ne pose aucun problème lié à l'innocuité [132].

Tableau 1. AE-97-08 : Événements indésirables dont les taux d'incidence dépassaient 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement

Appareil ou système	Nombre (%) de sujets ayant présenté la manifestation indésirable indiquée				Valeur p**
	Placebo (n = 167)	1 capsule de gel liquide contenant 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 158)	2 capsules de gel liquide contenant 400 mg d'ibuprofène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine (n = 323)	2 comprimés contenant 1 000 mg d'acétaminophène et 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine* (n = 326)	
Système nerveux	6 (3,6)	20 (12,7)	40 (12,4)	41 (12,6)	0,004
Somnolence	4 (2,4)	14 (8,9)	28 (8,7)	25 (7,7)	0,032
Étourdissements	2 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,5)	9 (2,8)	0,414
Appareil digestif	21 (12,6)	16 (10,1)	39 (12,1)	50 (15,3)	0,411
Dyspepsie	15 (9,0)	11 (7,0)	16 (5,0)	25 (7,7)	0,315
Sécheresse buccale	1 (0,6)	1 (0,6)	7 (2,2)	5 (1,5)	0,514
Organisme entier	30 (18,0)	25 (15,8)	57 (17,6)	50 (15,3)	0,818
Céphalées	17 (10,2)	12 (7,6)	37 (11,5)	28 (8,6)	0,500
Douleurs	4 (2,4)	2 (1,3)	10 (3,1)	17 (5,2)	0,134
Dorsalgie	8 (4,8)	5 (3,2)	8 (2,5)	5 (1,5)	0,185
Appareil respiratoire	7 (4,2)	9 (5,7)	9 (2,8)	10 (3,1)	0,377
Rhinite	5 (3,0)	5 (3,2)	7 (2,2)	7 (2,1)	0,815

* Produit disponible aux États-Unis, mais pas au Canada.

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

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

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

Les traitements actifs ont été bien tolérés [123]. Un total de 29 événements indésirables ont été signalés par 25 (8,9 %) des sujets : 15 % dans le groupe placebo, 9,8 % dans le groupe ibuprofène/diphénhydramine et 5,9 % dans le groupe ibuprofène. Les événements indésirables dont les taux d'incidence dépassaient 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés dans le tableau 2. Les taux d'incidence étaient comparables dans les trois groupes de traitement, sauf pour ce qui est des céphalées (placebo : 10,0 %;

ibuprofène/diphénhydramine : 0,8 %; ibuprofène : 0,8 %). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Tableau 2. AE-98-01 : Événements indésirables dont les taux d'incidence dépassaient 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement

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

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

L'étude AE-98-02 a porté sur 283 sujets, dont 40 ont reçu un placebo, 120 ont reçu 400 mg d'ibuprofène/50 mg de diphénhydramine et 123 ont reçu 400 mg d'ibuprofène. Un total de 41 événements indésirables ont été signalés par 29 (10,2 %) des sujets : 20,0 % dans le groupe placebo, 11,7 % dans le groupe ibuprofène/diphénhydramine et 5,7 % dans le groupe ibuprofène [124]. Les événements indésirables dont les taux d'incidence dépassaient 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés dans le tableau 3. Une différence significative a été observée entre les trois groupes de traitement au regard des événements indésirables en général. On a noté une différence significative entre les groupes en ce qui les événements indésirables liés à l'appareil digestif, et l'événement spécifique de vomissements (placebo : 0,5 %; ibuprofène/diphénhydramine : 0,8 %; ibuprofène : 0,0 %). Les résultats étaient comparables entre les groupes pour ce qui est des autres événements et les autres appareils et systèmes de l'organisme. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Tableau 3. AE-98-02 : Événements indésirables dont les taux d'incidence dépassaient 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement

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

+ : Test exact de Fisher

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

Études sur l'innocuité de l'ibuprofène

Un chercheur a effectué une analyse approfondie des données publiées concernant l'innocuité relative des doses d'ibuprofène et d'acétaminophène sans ordonnance [87]. Sur un total de 96 essais randomisés et à double insu, on dénombre 10 essais ayant comparé directement l'innocuité des deux médicaments sur une période de sept jours ou moins. Dans trois de ces essais, l'incidence des événements indésirables était plus élevée avec l'acétaminophène; un essai a signalé une incidence plus élevée avec l'ibuprofène et aucun événement indésirable n'a été signalé dans six essais. Dans ce sous-ensemble de 10 études, les événements indésirables gastro-intestinaux étaient le type d'événement le plus fréquemment signalé, principalement la dyspepsie, les nausées et les vomissements. Il semble qu'aucun des événements gastro-intestinaux n'ait nécessité de suivi, ce qui a porté l'auteur à conclure qu'il n'y a eu aucun événement gastro-intestinal grave.

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

Les résultats d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, menée chez des sujets en bonne santé (N = 1 246) représentatifs d'une population d'utilisateurs d'analgésiques en vente libre indiquent qu'une posologie de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant 10 jours consécutifs est bien tolérée [88]. La fréquence des événements indésirables gastro-intestinaux était semblable dans les groupes placebo et ibuprofène (16 % avec le placebo et 19 % avec l'ibuprofène). Les

événements indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (signalés par 1 % des sujets) étaient la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les flatulences et la constipation. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour ce qui est de la proportion de sujets ayant cessé le traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux. Dix-sept sujets (1,4 %) ont eu des résultats positifs à un test de détection du sang occulte dans les selles; la fréquence était comparable entre les deux traitements.

Selon deux analyses à essais multiples [89,90], une méta-analyse [91] et un examen de la documentation médicale [87], l'ibuprofène était associé à une faible incidence des effets du médicament liés au tractus gastro-intestinal, qui était comparable à celle de l'acétaminophène et du placebo.

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

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

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

Effets indésirables associés à des doses d'ibuprofène $\geq 1\ 200$ mg/jour

Tractus gastro-intestinal

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

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

Allergies

Incidence < 1 % : anaphylaxie (voir *CONTRE-INDICATIONS*). Lien de causalité inconnu : fièvre, maladie sérique, lupus érythémateux.

Système nerveux central

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

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

Peau

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

Appareil cardiovasculaire

Incidence < 1 % : insuffisance cardiaque chez les patients dont la fonction cardiaque se situe aux limites de la normale, tension artérielle élevée et palpitations. Lien de causalité inconnu : arythmies (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

Organe des sens

Incidence de 1 à 3 % : acouphène. Incidence < 1 % : amblyopie (vision trouble ou baisse de l'acuité visuelle, scotomes et/ou modifications de la perception des couleurs). Lien de causalité inconnu : conjonctivite, diplopie, névrite optique.

Hématologie

Incidence < 1 % : leucopénie, diminutions des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Lien de causalité inconnu : anémie hémolytique, thrombopénie, granulocytopénie, épisodes de saignements (p. ex., purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

Fonction hépatique

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

Fonction rénale

Des cas de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et, à l'occasion, syndrome néphrotique, ont été observés. Une nécrose papillaire rénale a été signalée. Lien de causalité inconnu : diminution de la clairance de la créatinine, polyurie, azotémie.

Fonction endocrinienne

Lien de causalité inconnu : gynécomastie, réaction hypoglycémique. Des retards menstruels pouvant aller jusqu'à 2 semaines et une ménométrorragie sont survenus chez neuf patientes prenant 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour, pendant trois jours avant les menstruations.

Métabolisme

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

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

Aperçu

Soulagement des douleurs pour la nuit n'est pas recommandé pour une utilisation concomitante avec tout autre AINS, y compris l'AAS. Les médicaments qui interagissent ou pourraient interagir avec les capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine comprennent l'acétaminophène, le naproxène, l'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central, les antihypertenseurs, les anticoagulants, la digoxine, les diurétiques, le lithium, le méthotrexate, les agents antidiabétiques oraux, l'insuline et d'autres médicaments qui se lient aux protéines.

Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments énumérés dans la présente section est basée soit sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments identifiés comme étant contre-indiqués).

Acétaminophène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec Soulagement des douleurs pour la nuit n'est pas conseillée puisque cela peut accroître le risque d'effets indésirables rénaux.

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS

L'utilisation concomitante de Soulagement des douleurs pour la nuit et de tout autre AINS, y compris l'AAS, n'est pas recommandée en raison de l'absence de données démontrant des avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs. Des études sur des animaux ont montré que l'aspirine, prise avec des AINS (y compris l'ibuprofène), entraîne une diminution nette de l'activité anti-inflammatoire en raison d'une baisse des concentrations sanguines du médicament autre que l'aspirine. Des études portant sur la biodisponibilité d'une dose unique chez des volontaires normaux n'ont pas montré d'effet de l'aspirine sur les concentrations sanguines de l'ibuprofène. Aucune étude clinique de corrélation n'a été effectuée (voir également *CONTRE-INDICATIONS*).

Aucune perte significative sur le plan clinique de l'effet cardioprotecteur n'a été observée chez des patients ayant pris de l'AAS à faible dose (81 mg) ayant reçu 400 mg d'ibuprofène trois fois par jour¹³⁷. Il convient toutefois de garder à l'esprit qu'un traitement d'association par des AINS est associé à des effets indésirables additifs.

Acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose

L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour).

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

Alcool et autres déprimeurs du SNC

En raison de la possibilité d'effets déprimeurs additifs sur le SNC, les patients doivent éviter les boissons alcoolisées lors de la prise de Soulagement des douleurs pour la nuit (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie*) [126, 128]. Les antidépresseurs comme l'amitriptyline, l'amoxapine, les alcaloïdes de belladone, la clomipramine, la procarbazine et la triflupromazine peuvent augmenter le risque de sécheresse buccale, de rétention urinaire, d'iléus adynamique et de glaucome chronique et altérer l'état mental [17].

La prudence est de mise si Soulagement des douleurs pour la nuit est pris avec d'autres antihistaminiques, tranquillisants ou sédatifs (y compris tout autre produit renfermant de la diphénhydramine, même les préparations topiques) ou avec des médicaments délivrés sur ordonnance utilisés pour traiter la dépression [16, 126, 128].

Antiacides

Une étude portant sur la biodisponibilité a démontré l'absence d'interférence avec l'absorption de l'ibuprofène lors de l'administration concomitante d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium [84].

Antihypertenseurs

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

En cas de réduction de la pression de la perfusion rénale, les prostaglandines et l'angiotensine II deviennent d'importants médiateurs de l'autorégulation rénale [81]. En tant que classe, la combinaison d'un AINS et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait théoriquement entraîner une baisse de la fonction rénale. Une diminution significative sur le plan clinique de la fonction rénale a été observée chez 4 patients parmi les 17 traités par de l'hydrochlorothiazide et du fosinopril et qui avaient reçu 2 400 mg/jour d'ibuprofène pendant un mois [82]. Par contre, dans le cadre d'une étude de Minuz [83], l'administration de 1 200 mg/jour d'ibuprofène pendant deux jours n'a pas eu d'impact sur l'effet antihypertenseur de l'énalapril ni sur la rénine ou l'aldostérone plasmatique.

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

Apomorphine [134]

La diphenhydramine peut diminuer l'effet émétique de l'apomorphine utilisée dans le traitement de l'empoisonnement.

Anticoagulants coumariniques [75, 76]

Les résultats de nombreuses études ont révélé que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux, tels que les ulcérations et les saignements. En raison du rôle important des prostaglandines dans l'hémostase et de l'effet des AINS sur la fonction plaquettaire, la prise concomitante d'ibuprofène et de warfarine exige une surveillance étroite afin de s'assurer qu'aucun changement de la posologie de l'anticoagulant n'est nécessaire. Aucune des nombreuses études comparatives de courte durée n'a démontré que l'ibuprofène modifiait de manière significative le temps de Quick ni différents autres facteurs de coagulation lorsqu'il était

administré à des personnes prenant des anticoagulants coumariniques. Néanmoins, le médecin doit être prudent lors de l'administration de Soulagement des douleurs pour la nuit à des patients prenant des anticoagulants.

Digoxine [74]

On a démontré que l'ibuprofène augmente la concentration sérique de digoxine. Une surveillance plus rigoureuse et des ajustements posologiques des glucosides digitaliques peuvent s'imposer pendant et après un traitement concomitant par l'ibuprofène.

Diurétiques

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

Antagonistes des récepteurs H2

Lors d'études menées auprès de sujets humains volontaires, l'administration concomitante de cimétidine ou de ranitidine et d'ibuprofène n'a pas eu d'effets importants sur les concentrations sériques d'ibuprofène [95, 96].

Agents hypoglycémiants

L'ibuprofène peut augmenter les effets hypoglycémiants des antidiabétiques oraux et de l'insuline.

Lithium [86]

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

Méthotrexate [85]

On a signalé que l'ibuprofène, tout comme d'autres AINS, inhibait de façon compétitive l'accumulation du méthotrexate dans des coupes de reins de lapins. Cela peut indiquer que l'ibuprofène est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. Il faut donc administrer l'ibuprofène avec prudence aux patients qui reçoivent du méthotrexate en concomitance.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

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

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

Naproxène

Bien qu'aucune interaction n'ait été signalée, l'utilisation concomitante avec Soulagement des douleurs pour la nuit n'est pas conseillée, car cela pourrait augmenter le risque d'interactions.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)^{138, 139}

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

Autres médicaments

Bien que l'ibuprofène se lie fortement aux protéines plasmatiques, les interactions avec d'autres médicaments qui se lient aussi aux protéines sont rares. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsque d'autres médicaments, qui ont également une grande affinité avec des sites de liaison des protéines, sont utilisés en même temps. Aucune interaction n'a été signalée lorsque l'ibuprofène a été utilisé avec le probénécide, la thyroxine, des stéroïdes, des antibiotiques ou des benzodiazépines.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les problèmes d'innocuité à prendre en compte lors de l'instauration d'un schéma posologique de Soulagement des douleurs pour la nuit pour chaque patient sont applicables aux personnes suivantes :

- Soulagement des douleurs pour la nuit n'est pas recommandé chez les patients de plus de 65 ans vulnérables ou affaiblis (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes ≥ 16 à 65 ans : Le sujet doit prendre une seule dose, c'est-à-dire 1 ou 2 capsules de Soulagement des douleurs pour la nuit, le soir, si la douleur l'empêche de s'endormir ou de se rendormir.

Ne pas prendre plus de 1 200 mg d'ibuprofène (y compris pour la dose de 200 ou 400 mg de Soulagement des douleurs pour la nuit) et 300 mg de diphénhydramine (y compris pour la dose de 25 ou 50 mg de Soulagement des douleurs pour la nuit s'il est pris durant la journée comme antihistaminique) en 24 heures. Soulagement des douleurs pour la nuit peut être pris 4 heures après la dernière dose d'ibuprofène et/ou de diphénhydramine. Il ne faut pas recommander la

prise de Soulagement des douleurs pour la nuit pendant plus de 5 nuits consécutives sans avoir évalué les causes de l'insomnie qui accompagne la douleur.

Dose oubliée

Soulagement des douleurs pour la nuit doit être pris uniquement une fois par jour, le soir ou la nuit. En cas d'oubli d'une dose, il ne faut pas doubler la dose recommandée.

Administration

Voir *Posologie recommandée et ajustement posologique*.

SURDOSE

Symptômes d'un surdosage

Soulagement des douleurs pour la nuit contient de l'ibuprofène et du chlorhydrate de diphénhydramine. La toxicité de la surdose dépend de la quantité de médicament ingérée et du temps qui s'est écoulé depuis l'ingestion. Les réponses individuelles peuvent varier, ce qui rend nécessaire une évaluation distincte de chaque cas.

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

Les signes et symptômes d'une surdose de diphénhydramine sont de nature anticholinergique et peuvent comprendre une sécheresse des muqueuses, une diminution des bruits intestinaux, une mydriase, des rougeurs cutanées, une hyperthermie, une somnolence, une tachycardie, une rétention urinaire, un coma, des hallucinations et des convulsions. Les décès résultaient de convulsions et/ou d'arythmies cardiaques. Les arythmies cardiaques sont semblables à celles survenant après une surdose d'autres médicaments et d'anti-arythmiques de classe Ia, et sont causées par un blocage des canaux sodiques rapides [129, 131].

Traitement d'un surdosage

En cas de surdose aiguë, l'estomac doit être vidé par provocation de vomissements (chez les patients alertes seulement) ou par lavage gastrique. En raison de l'absorption rapide de l'ibuprofène dans l'intestin, les vomissements seront plus efficaces s'ils sont provoqués dans les 30 minutes suivant l'ingestion. L'administration de charbon activé par voie orale moins de 2 heures après l'ingestion peut aider à réduire l'absorption des médicaments. Certaines données probantes indiquent qu'une administration répétée de charbon activé pourrait lier le médicament ayant diffusé dans la circulation [112]. Il peut aussi être utile de provoquer une diurèse. Le traitement d'une surdose aiguë est principalement un traitement de soutien. Une prise en charge de l'hypotension, de l'acidose et des saignements gastro-intestinaux pourrait s'avérer nécessaire.

Exemples de surdose d'ibuprofène

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

Un remplacement des électrolytes et d'autres mesures intensives ont permis à un enfant de 21 mois de se rétablir dans les 5 jours suivant l'ingestion accidentelle de 8 g d'ibuprofène [2]. Un enfant de 2 ans qui avait ingéré environ 8 g d'ibuprofène a été traité avec du charbon activé. Il a présenté une acidose métabolique et une insuffisance rénale aiguë et il s'est rétabli dans les 72 heures [3]. Un enfant de 6 ans est devenu comateux après avoir ingéré 6 g d'ibuprofène [4]. Il a été traité par un lavage gastrique, du charbon et différentes mesures de soutien, et s'est rétabli dans les 24 heures.

Exemples de surdose de chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

On a signalé qu'une surdose de diphénhydramine pendant la grossesse produit des effets de sensibilité utérine analogues à ceux de l'ocytocine (contractions transitoires, fortes et régulières de l'utérus) pouvant être traités au magnésium intraveineux.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Ibuprofène

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

Les prostaglandines sont des dérivés d'acide gras naturellement présents et largement distribués dans les tissus. On croit qu'elles sont un facteur commun de production de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. On croit également que les prostaglandines sensibilisent les tissus à des médiateurs produisant la douleur et l'inflammation comme l'histamine, la 5-hydroxytryptamine et les kinines. L'enzyme qui catalyse l'étape finale de la biosynthèse des prostaglandines est la prostaglandine endopéroxydase synthase, également appelée cyclo-oxygénase. Des données probantes indiquent que le principal mode d'action analgésique/antipyrétique des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines [3]. D'autres effets pharmacologiques comme la stabilisation du lysosome et de la membrane

plasmique ont été observés, mais la pertinence potentielle de ces effets sur l'analgésie et l'antipyrexie induites par l'ibuprofène n'est pas claire.

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

Pharmacocinétique

Absorption :

Ibuprofène

L'ibuprofène est un mélange racémique d'ibuprofène R(-) et d'ibuprofène S(+). L'ibuprofène R(-) subit une importante conversion énantiomérique en ibuprofène S(+) chez l'humain, en moyenne entre 53 et 65 % [9]. L'ibuprofène S(+) est l'énantiomère actif sur le plan pharmacologique.

L'ibuprofène est rapidement absorbé après administration orale. Les concentrations sériques atteignent leur valeur maximale en 1 à 2 heures chez les adultes [4] et les enfants [5, 6, 7]. La nourriture diminue la vitesse, mais pas le degré d'absorption de l'ibuprofène [4].

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

Distribution :

Ibuprofène

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

La distribution de la diphénhydramine dans les tissus et liquides du corps humain n'a pas été entièrement caractérisée. Après administration intraveineuse chez des rats, les concentrations les plus élevées du médicament sont atteintes dans les poumons, la rate et le cerveau, des concentrations plus faibles étant observées dans le cœur, les muscles et le foie.

Après administration intraveineuse chez des adultes en bonne santé, la diphénhydramine aurait un volume de distribution apparent de 188 à 366 L [16]. Le volume de distribution du médicament serait plus important chez les adultes asiatiques (environ 480 L) que chez les adultes caucasiens [16, 17]. Le médicament traverse le placenta et a été détecté dans le lait, bien que le degré de distribution dans le lait n'ait pas été quantifié [16].

In vitro, la diphénhydramine est liée à environ 80 à 85 % aux protéines plasmatiques. Une liaison aux protéines moins importante du médicament a été signalée chez les adultes asiatiques en bonne santé et les adultes atteints de cirrhose [16].

Métabolisme :

Ibuprofène

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

L'enzyme 2C9 du cytochrome P450 a été identifiée comme l'enzyme la plus importante du métabolisme oxydatif de l'ibuprofène R(-) et de l'ibuprofène S-(+) [13]. L'ibuprofène ne semble pas provoquer la formation d'enzymes métabolisant le médicament chez les rats [10].

Il n'existe aucune donnée probante qui indique des changements quant au métabolisme ou à l'élimination de l'ibuprofène chez les personnes âgées. Une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques de l'ibuprofène chez des sujets âgés de 65 à 78 ans et chez des sujets adultes plus jeunes (de 22 à 35 ans) n'a révélé aucune différence significative sur le plan clinique des profils pharmacocinétiques entre les deux groupes d'âge [15]. De plus, on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge en ce qui concerne les schémas d'élimination urinaire du médicament et de ses principaux métabolites.

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

Excrétion :**Ibuprofène**

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

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

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Soulagement des douleurs pour la nuit doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C), dans un contenant bien fermé et à l'abri de la lumière.

Autres :

Conserver en lieu sûr, hors de portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Soulagement des douleurs pour la nuit : Chaque capsule de gel molle et transparente, de couleur bleue et de forme ovale, marquée du logo « IBU PM » à l'encre blanche, contient 200 mg d'ibuprofène (sous la forme d'acide libre et de sel de potassium) et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine. Les capsules de gel liquide sont disponibles en plaquettes alvéolées de 10 et 20 capsules et en flacons de 40 et 400 capsules.

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

L'enveloppe des capsules porte une mention imprimée à l'encre blanche comestible et contient les ingrédients non médicinaux suivants : gomme laque, dioxyde de titane, propylèneglycol, hydroxyde d'ammonium et siméticone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

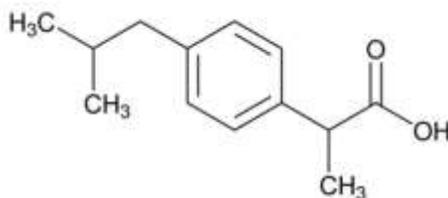
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Ibuprofène

Nom propre :	Ibuprofène
Nom chimique :	acide α -méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzèneacétique
Autres dénominations :	acide p-isobutylhydratropique acide 2-(4-isobutylphényl)-propionique
Formule moléculaire :	$C_{13}H_{18}O_2$
Masse moléculaire :	206,28 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Poudre ou cristaux blancs ou presque blancs dégageant une odeur caractéristique.
Solubilité :	Faible solubilité dans l'eau (< 0,1 mg/mL); solubilité de 1 pour 1,5 dans l'alcool, de 1 pour 1 dans le chloroforme, de 1 pour 2 dans l'éther et de 1 pour 1,5 dans l'acétone. L'ibuprofène est également soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes alcalins et de carbonates.
Valeur de pKa :	pKa = 4,43
Point de fusion :	75° C - 77 °C

Chlorhydrate de diphényhydramine

Nom propre : Chlorhydrate de diphényhydramine

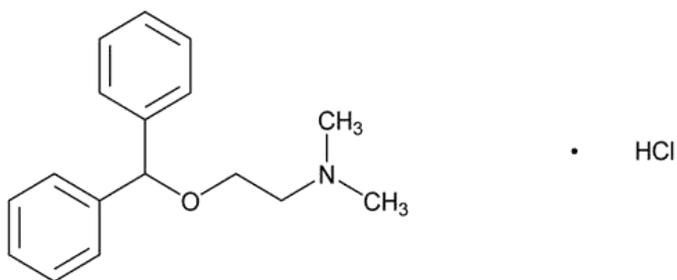
Nom chimique : Éthanamine, chlorhydrate de 2-(diphénylméthoxy)-*N,N*-diméthyle

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

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

Masse moléculaire : 291,82 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline ou cristaux blancs ou presque blancs

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

Point de fusion : 167 °C-172 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à l'insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins et féminins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 24 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'ibuprofène et de la diphénhydramine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 x 200 mg/25 mg) de Soulagement des douleurs pour la nuit (Apotex Inc.) et d'Advil^{MD} Nuit (ibuprofène/chlorhydrate de diphénhydramine) en capsules Liqui-Gel^{MD} de 200 mg/25 mg (Wyeth Consumer Healthcare Inc.).

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative				
Ibuprofène				
(dose unique de Soulagement des douleurs pour la nuit : 1 capsule contenant 200 mg d'ibuprofène et 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine)				
D'après les données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (mcg•h/mL)	70,370 72,287 (23,4)	72,846 74,485 (22,1)	96,6	93,2-100,2
ASC _∞ (mcg•h/mL)	71,830 73,907 (24,2)	74,332 76,122 (23,0)	96,6	93,1-100,3
C _{max} (mcg/mL)	25,170 25,615 (18,3)	22,659 23,446 (25,5)	111,1	102,1-120,9
T _{max} [#] (h)	0,63 (0,33-1,00)	0,67 (0,50-4,00)		
T _{1/2el} [§] (h)	2,13 (15,0)	2,08 (14,4)		
* Capsules de gel liquide Soulagement des douleurs pour la nuit (200 mg/25 mg), Apotex Inc., Canada.				
[†] Les capsules Advil ^{MD} Nuit Liqui-Gel ^{MD} (200 mg/25 mg), Wyeth Consumer Healthcare Inc., ont été achetées au Canada.				
[#] Exprimée sous forme de médiane (intervalle).				
[§] Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

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

Résultats des études

Études portant sur l'ibuprofène

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

Études portant sur le chlorhydrate de diphénhydramine

Des études publiées ont montré que la diphénhydramine est efficace pour soulager l'insomnie occasionnelle [17]. Des essais cliniques ont en effet révélé que des doses uniques de 50 mg ou de 150 mg de diphénhydramine sont comparables à 60 mg de pentobarbital utilisé comme hypnotique [17].

Études portant sur l'ibuprofène et le chlorhydrate de diphénhydramine

L'efficacité des capsules d'ibuprofène et de chlorhydrate de diphénhydramine a été démontrée dans le cadre de trois essais cliniques de chirurgie buccale (AE-98-01, AE-98-02, AE-04-14A) chez des sujets de 16 à 45 ans ayant subi l'extraction chirurgicale d'une ou de plusieurs troisièmes molaires incluses, l'une d'entre elles étant au moins une inclusion osseuse partielle dans la mandibule; si deux molaires étaient extraites, l'autre était la molaire maxillaire correspondante. Il s'agissait dans tous les cas d'études comparatives, randomisées, contrôlées par placebo, avec groupes parallèles, menées à double insu auprès de patients hospitalisés dans un seul centre durant lesquelles les patients ont reçu une dose unique du médicament à l'étude le soir de l'intervention chirurgicale. Les sujets étaient admis dans une clinique pour la nuit et devaient se coucher plus tôt que d'habitude. La phase du sommeil a été avancée pour améliorer la sensibilité du modèle, les sujets ayant reçu une dose du médicament se couchant lorsque la douleur était au moins modérée, entre 18 h 30 et 20 h, soit au moins 3 heures plus tôt que l'heure habituelle du coucher.

Les résultats de l'étude AE-98-01, qui a été menée auprès de 281 sujets, ont révélé que l'association ibuprofène à 400 mg/chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg ainsi que l'ibuprofène à 400 mg administré seul étaient plus efficaces que le placebo pour réduire le temps nécessaire pour s'endormir dans les 60 minutes (latence du sommeil), soulager la douleur et améliorer le sommeil [123]. Cette différence entre les deux groupes de traitement et le groupe placebo a également été observée pour ce qui est de la somme pondérée en fonction du temps des scores de soulagement de la douleur et d'intensité de la douleur 2 heures après l'administration du médicament (SPRID2), qui étaient respectivement de 1,3, 7,7 et 7,7 pour le placebo, l'association ibuprofène à 400 mg/chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg et l'ibuprofène à 400 mg administré seul. Les résultats relatifs aux principales variables d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. Par ailleurs, la durée du sommeil était significativement plus longue avec l'association ibuprofène à 400 mg/chlorhydrate de diphénhydramine à 50 mg qu'avec l'ibuprofène à 400 mg (tableau 5). Ce résultat était fondé sur une échelle temporelle par catégories croissantes, soit : < 5 heures, 5-6 heures, 6-7 heures, 7-8 heures, 8-9 heures et > 9 heures; et la durée du sommeil a été obtenue en posant la question suivante aux patients le lendemain matin : « combien d'heures avez-vous dormi? »

Tableau 4. AE-98-01 : Étude I de chirurgie buccale portant sur l'ibuprofène et le chlorhydrate de diphényldramine. Principaux paramètres d'efficacité : sommeil et douleur (sujets en intention de traiter) [122]

	Placebo N = 40	IBU400/ DPH50 N = 122	IBU400 N = 118	Erreur quadratique moyenne	Valeurs p		
					Traitement@	Traitement*S	Traitement*Début&
% cumulatif de patients endormis à 60 min+							
Nombre (%)	16 (40,0 %)	78 (63,9 %)	76 (64,4 %)	S. O.	0,014*	0,786	0,403
SPRID2++							
MOYENNE	1,33	7,67	7,63	4,164	< 0,001*	0,207	0,656
É-T	3,02	4,26	4,39				
MÉDIANE	0,00	8,00	8,00				
INTERVALLE	(-2,10)	(-2,14)	(-2,14)				
Comparaison par paires des valeurs p@							
		IBU400/ DPH50 p/r au placebo	IBU400/ DPH50 p/r à IBU400	IBU400 p/r au placebo			
% cumulatif de patients endormis à 60 min+		0,008F	0,915	0,006f			
SPRID2++		< 0,001F	0,952	< 0,001f			

* : $p \leq 0,05$ pour l'effet du traitement ou $p \leq 0,15$ pour les interactions.

+ : @ : Valeurs p basées sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel, après correction pour tenir compte du score initial de l'intensité de la douleur et du sexe.

\$, & : Valeurs p pour les interactions établies au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel de pseudo-homogénéité utilisant la méthode de Koch et ses collaborateurs, *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences*, chapitre 13 : 405-406, 1990, éditeur : Berry.

++ : @ : Valeurs p basées sur un modèle d'analyse de variance incluant des termes pour le traitement, le score initial de l'intensité de la douleur et le sexe.

\$: Valeur p basée sur l'ajout de l'interaction entre le traitement et le sexe au modèle @.

& : Valeur p basée sur l'ajout de l'interaction entre le traitement et le score initial de l'intensité de la douleur au modèle @.

Les comparaisons par paires ont été testées de manière séquentielle dans l'ordre indiqué (voir la section VII.D.4 du rapport).

F : Premier traitement significativement meilleur à un niveau de 0,05.

f : Premier traitement significativement meilleur que le second, mais non admissible pour des raisons techniques.

S : Second traitement significativement meilleur à un niveau de 0,05.

s : Second traitement significativement meilleur que le premier, mais non admissible pour des raisons techniques.

Tableau 5. AE-98-01 : Étude I de chirurgie buccale portant sur l'ibuprofène et le chlorhydrate de diphényldramine. Durée du sommeil (sujets en intention de traiter) [122]

	Placebo N = 40	IBU400/ DPH50 N = 122	IBU400 N = 118	Erreur quadratique moyenne	Valeurs p		
					Traitement@	Traitement* exe&	Traitement* Début&
< 5 heures (0)	34 (85,0 %)	30 (25,2 %)	37 (31,6 %)				
De 5 à 6 heures (1)	4 (10,0 %)	13 (10,9 %)	21 (17,9 %)				
De 6+ à 7 heures (2)	0 (0 %)	7 (5,9 %)	10 (8,5 %)				
De 7+ à 8 heures (3)	1 (2,5 %)	12 (10,1 %)	7 (6,0 %)				
De 8+ à 9 heures (4)	1 (2,5 %)	11 (9,2 %)	9 (7,7 %)				
> 9 heures (5)	0 (0 %)	46 (38,7 %)	33 (28,2 %)				
Données manquantes	0	3	1				
MOYENNE	0,28	2,83	2,25	1,930	< 0,001*	0,624	0,678
É-T	0,82	2,10	2,08				
MÉDIANE	0,00	3,00	2,00				

	Placebo N = 40	IBU400/ DPH50 N = 122	IBU400 N = 118	Erreur quadrat ique moyen ne	Valeurs p		
					Traitement@	Traitement*S	Traitement*Début&
INTERVALLE	(0,4)	(0,5)	(0,5)				
Comparaison par paires							
Valeurs p	IBU400/DPH50 p/r au placebo	IBU400/DPH50 p/r à IBU400	IBU400 p/r au placebo				
ANOVA@	< 0,001F	0,022F	< 0,001F				
CMH@@	< 0,001F	0,042F	< 0,001F				

* : $p \leq 0,05$ pour l'effet du traitement ou $p \leq 0,15$ pour les interactions.

@ : Valeur p basée sur un modèle d'analyse de variance incluant des termes pour le traitement, le score initial de l'intensité de la douleur et le sexe.

& : Valeur p basée sur l'ajout de l'interaction entre le traitement et le sexe au modèle d'analyse de variance @.

\$: Valeur p basée sur l'ajout de l'interaction entre le traitement et le score initial de l'intensité de la douleur au modèle d'analyse de variance @.

@@ : Valeur p pour le test de Cochran-Mantel-Haenszel, après correction pour tenir compte du score initial de l'intensité de la douleur et du sexe, fondé sur des scores RIDIT modifiés.

Les comparaisons par paires 1 et 2 ont été testées de manière séquentielle; la comparaison par paires 3 a été présentée à des fins d'exhaustivité.

F : Premier traitement significativement meilleur que le second à un niveau de 0,05.

f : Premier traitement significativement meilleur que le second, mais non admissible pour des raisons techniques.

S : Second traitement significativement meilleur que le premier à un niveau de 0,05.

s : Second traitement significativement meilleur que le premier, mais non admissible pour des raisons techniques.

Remarque : Les pourcentages ont été calculés à partir des cas pour lesquels les données étaient complètes.

La deuxième étude, AE-98-02, a été menée auprès de 283 sujets et a montré que l'association ibuprofène à 400 mg/diphénhydramine à 50 mg ainsi que l'ibuprofène à 400 mg administré seul étaient plus efficaces que le placebo pour réduire le temps nécessaire avant de s'endormir (latence du sommeil), soulager la douleur et améliorer le sommeil [124]. L'étude a également révélé que les scores moyens (sur une échelle de 1 à 5) pour la durée du sommeil étaient respectivement de 0,05, de 2,61 et de 1,98 dans les groupes placebo, ibuprofène à 400 mg/diphénhydramine à 50 mg et ibuprofène à 400 mg. Les pourcentages cumulatifs des sujets qui s'étaient endormis dans les 60 minutes dans ces mêmes groupes étaient de 27,5 %, de 66,4 % et de 75,6 %, et les scores SPRID après deux heures étaient de 0,3, 7,0 et 7,8. Les résultats ont été significativement meilleurs dans les groupes ibuprofène à 400 mg/diphénhydramine à 50 mg et ibuprofène à 400 mg que dans le groupe placebo pour les deux paramètres du sommeil et le paramètre de la douleur. Lorsqu'on compare les deux groupes de traitement actif, on note que la durée du sommeil est significativement plus longue dans le groupe ibuprofène à 400 mg/diphénhydramine à 50 mg que dans le groupe ibuprofène à 400 mg seulement ($p = 0,005$). Les résultats relatifs aux principales variables d'efficacité sont présentés dans le tableau 6 [124]. Dans cette étude, comme dans l'étude AE-98-01 susmentionnée, la durée du sommeil a été évaluée au moyen d'une échelle temporelle par catégories croissantes, soit : < 5 heures, 5-6 heures, 6-7 heures, 7-8 heures, 8-9 heures et > 9 heures; et elle a été obtenue en posant la question suivante aux patients le lendemain matin « combien d'heures avez-vous dormi? »

Tableau 6. AE-98-02 : Étude II de chirurgie buccale portant sur l'utilisation de l'ibuprofène et du chlorhydrate de diphényldramine. Principaux paramètres d'efficacité : sommeil et douleur (sujets en intention de traiter) [123]

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

* : $p \leq 0,05$ pour l'effet du traitement ou $p \leq 0,15$ pour les interactions.

+ : @ : Valeurs p basées sur un modèle d'analyse de variance incluant des termes pour le traitement, le score initial de l'intensité de la douleur et le sexe.

\$: Valeur p basée sur l'ajout de l'interaction entre le traitement et le sexe au modèle @.

& : Valeur p basée sur l'ajout de l'interaction entre le traitement et le score initial de l'intensité de la douleur au modèle @.

++ : @ : Valeurs p basées sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel, après correction pour tenir compte du score initial de l'intensité de la douleur et du sexe.

\$, & : Valeurs p pour les interactions établies au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel de pseudo-homogénéité utilisant la méthode de Koch et ses collaborateurs, *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences*, chapitre 13 : 405-406, 1990, éditeur : Berry.

La troisième étude, AE-04-14A [125] a été menée auprès de 329 sujets, dont 165 ont pris l'association ibuprofène à 400 mg/diphényldramine à 50 mg et 164 de l'ibuprofène à 400 mg seulement. Il n'y avait pas de groupe placebo. L'association de 400 mg d'ibuprofène et de 50 mg de chlorhydrate de diphényldramine s'est révélée plus efficace que la dose de 400 mg d'ibuprofène administrée seule pour améliorer la durée du sommeil. Dans le cadre de cette étude, la durée du sommeil a été mesurée au moyen d'un actigraphe et par l'évaluation subjective des sujets. De plus, cette étude a montré que l'association médicamenteuse améliorait significativement l'efficacité du sommeil et qu'elle réduisait le temps d'éveil après le début du sommeil par rapport à ce qui était observé avec l'ibuprofène administré seul. Bien que le soulagement de la douleur n'ait pas été évalué directement, cette étude a montré que le besoin de recourir à un médicament de secours était moindre avec l'association qu'avec l'ibuprofène seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Ibuprofène

Pharmacologie animale

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

On a examiné la pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapines et de rates. Les lapines et les rates ont respectivement reçu des doses orales uniques de 60 et de 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au ¹⁴C en fin de gestation [105]. Les lapines ont été tuées 3 heures après l'administration de la dose, et les rates 1,5 heure après l'administration de la dose. Des échantillons sanguins ont été prélevés des mères et des fœtus. Les concentrations de matières radiomarquées étaient semblables dans le sang des mères et des fœtus, ce qui indique que l'ibuprofène et ses métabolites traversent facilement le placenta pour passer dans la circulation fœtale.

Pharmacologie humaine

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

Chez des volontaires en bonne santé qui ont pris 1 800 mg d'ibuprofène par jour pendant 28 jours, on a observé une diminution significative de l'agrégation plaquettaire. L'ibuprofène a eu un effet moindre sur l'agrégation provoquée par l'ADP que sur l'agrégation provoquée par le collagène. Le traitement par l'ibuprofène n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire induite par recalcification de plasma citraté riche en plaquettes (une réaction provoquée par la thrombine). De même, l'ibuprofène n'a pas eu d'incidence sur le temps de coagulation du sang entier ou de recalcification ni sur le temps de Quick. Une augmentation significative et proportionnelle à la dose du temps de saignement mesuré 2 heures après l'administration de l'ibuprofène a été observée.

Chlorhydrate de diphénhydramine

Pharmacologie humaine

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Ibuprofène

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

Souris	Voie orale	800 mg/kg
	Voie intrapéritonéale	320 mg/kg
Rats	Voie orale	1 600 mg/kg
	Voie sous-cutanée	1 300 mg/kg

Les signes aigus d'empoisonnement étaient la prostration chez les souris, et la sédation, la prostration, la perte du réflexe de redressement et une respiration laborieuse chez les rats. La mort est survenue dans les 3 jours en raison d'ulcères gastriques perforés chez les souris et d'une ulcération intestinale chez les rats, peu importe la voie d'administration. Des doses uniques de 125 mg/kg et plus d'ibuprofène chez les chiens ont causé des vomissements, une albuminurie transitoire, des pertes de sang dans les selles et l'érosion de l'antra pylorique et du pylore. Des doses de 20 ou de 50 mg/kg n'ont pas causé d'effet nocif.

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

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

Chlorhydrate de diphénhydramine

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

Des études de reproduction chez des rats et des lapins ayant reçu du chlorhydrate de diphénhydramine à des doses allant jusqu'à cinq fois la posologie recommandée chez l'humain n'ont pas révélé de signe d'effet néfaste pour les fœtus ni d'altération de la fertilité [16].

Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine

Études de toxicité aiguë [113]

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

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

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

Études de toxicité de doses répétées

Dans le cadre d'études de toxicité de doses répétées de 2 et de 13 semaines, les rats ayant reçu de l'ibuprofène seul ou en association avec la diphénhydramine n'ont présenté aucune différence marquante quant aux résultats des associations médicamenteuses de 4:1 ou de 8:1 administrées [114, 115]. L'étude de 2 semaines a permis de déterminer que la dose sans effet observé (DSEO) de l'association ibuprofène/diphénhydramine était de 24 mg/kg/jour et de 6 mg/kg/jour, respectivement [114].

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

Chez les chiens, les données tirées de tous les paramètres et examens ne semblaient pas indiquer d'effet indésirable de l'association médicamenteuse qui soit différent de ceux de chaque médicament utilisé seul [116, 117]. Toutefois, les chiens ont reçu des doses considérablement plus faibles d'ibuprofène et de diphénhydramine (seuls ou en association) que les rats. Il est bien établi que les chiens sont plus sensibles que les rats aux effets indésirables des AINS, notamment de l'ibuprofène; il convenait donc d'utiliser des doses plus faibles chez le chien. Dans l'étude de 2 semaines, aucun résultat d'examen n'a révélé de manifestations pouvant être attribuées à l'ibuprofène, à la diphénhydramine ou à l'association médicamenteuse [116]. Dans les études chez le chien, la dose maximale tolérée était la dose élevée (16:4 mg/kg/jour) de l'étude de 13 semaines [117].

Études de tératologie

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

Dans l'ensemble, l'ibuprofène a provoqué des lésions gastro-intestinales prototypiques caractérisées par des érosions et des ulcères. De plus, plusieurs des animaux traités par les doses plus élevées ont présenté une nécrose papillaire rénale et/ou un œdème. Les rats et les chiens sont très sensibles aux AINS comparativement aux humains, ce qui explique ces résultats. La diphénhydramine est un antihistaminique aux propriétés sédatives. Les animaux qui ont reçu des doses élevées de ce médicament ont présenté un noircissement ou un rougissement des principaux organes du thorax et de l'abdomen. La cause de ces résultats pourrait découler d'une dépression physiologique entraînant une diminution de la circulation sanguine accompagnée d'une stase dans les tissus. Les rats qui ont reçu de la diphénhydramine dans les études à court terme sont généralement morts le premier jour suivant l'administration de la dose ou peu après l'administration de la dose, soit plus rapidement que les rats ayant reçu de l'ibuprofène. Il n'y avait aucune indication d'une interaction médicament-médicament dans l'une ou l'autre des études portant sur l'association médicamenteuse proposée.

Génotoxicité

Aucune activité génotoxique n'a été observée avec l'ibuprofène dans l'essai de mutation bactérienne *in vitro* en présence ou en l'absence de l'activateur S9, à l'aide des souches de *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1538, TA97a, TA100 et TA102^{140, 141}. Le médicament a également été testé lors d'un test d'échange de chromatides sœurs *in vivo* dans les cellules de moelle osseuse de souris à qui on avait administré le médicament par voie orale ou intrapéritonéale; dans ce test d'échange de chromatides sœurs, seule une faible activité génotoxique a été observée avec l'ibuprofène. Aucune différence quant à l'apparition d'aberrations chromosomiques n'a été constatée dans les cultures de lymphocytes humains avant ou après le traitement des patients par l'ibuprofène¹⁴². Une récente étude menée sur des cellules de moelle osseuse de souris semble indiquer un potentiel d'aberrations chromosomiques après l'administration de doses orales du médicament¹⁴³. En général, aucune activité génotoxique n'a été observée *in vitro*; en revanche, une faible activité mutagène *in vivo* a été constatée.

Pouvoir cancérigène

Trente rats mâles et trente rats femelles ont reçu 180 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale pendant 55 semaines et 60 mg/kg/jour pendant les 60 semaines suivantes. Le seul effet pathologique spécifique observé a été une ulcération intestinale. Il n'y avait aucun signe d'induction de tumeurs; on a donc conclu que l'ibuprofène n'est pas cancérigène chez le rat¹⁴⁴.

Pénétration de l'ibuprofène dans les fœtus de lapin et de rat

Des lapines et des rates en fin de gestation ont respectivement reçu des doses orales uniques de 60 et 20 mg/kg d'ibuprofène marqué au ^{14}C . Les lapines sont mortes trois heures après l'administration du médicament et les rates, 1,5 heure après son administration, lorsque du sang de la mère et du fœtus a été prélevé. Des concentrations similaires d'ibuprofène radioactif ont été détectées tant chez la mère que chez le fœtus, ce qui semble indiquer que le médicament et ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire pour pénétrer dans la circulation fœtale¹⁴⁵.

RÉFÉRENCES

1. Insel, PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996: 617-657.
2. Nozu K. Flurbiprofen: Highly potent inhibitor of prostaglandin synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1978;529:493-496.
3. Moncada S, Vane JR. Mode of action of aspirin-like drugs. *Adv Intern Med* 1979;24:1-22.
4. Adams SS, Buckler JW. Ibuprofen and flurbiprofen. *Clinics Rheum Dis* 1979;5:359-379.
5. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol* 1992;32:231-241.
6. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:427-428.
7. Walson PD, Galletta G, Braden NF, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
8. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-154.
9. Rudy AC, Knight PM, Brater DG, Hall SD. Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:88-93.
10. Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, *et al.* The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973;3(9):589.
11. Giachetti C, Zanolò G, Canali S. Topical administration of ibuprofen in man. Simultaneous determination of the drug and its metabolites in urine by high resolution gas chromatography. *J High Res Chromatogr Commun* 1985;8:465-468.
12. Brooks CJ, Gilbert MT. Studies of urinary metabolites of 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid by gas-liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Chromatogr* 1974;99:541-551.
13. Leeman TD, Tanson C, Bonnabry C, Dayer P. A major role for cytochrome P450_{2C} (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:189-195.
14. Dollery C: Ibuprofen. In Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone, 11-14. 1991.
15. Albert KS, Gillespie WR, Wagner JG, Paul A, Lockwood GF. Effects of age on the clinical pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:47-50.
16. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: First Generation Antihistamines – Diphenhydramine Hydrochloride. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:16-20.
17. Thompson MICROMEDIX. Diphenhydramine: USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:www.thomsonhc.com/hcs.
18. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Pharmacol* 1997;44:211-212.
19. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, Lane AC, Baybutt RI. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:704-711.
20. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1120-1125.
21. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988;28:471-474.

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

42. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992;146:622-625.
43. Kauffman RE, Nelson MV. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr* 1992;121:969-973.
44. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1996;30:94-96.
45. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992;146:626-632.
46. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, Yaprak I, Bakiler R, Cetin F. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:215-217.
47. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lasalle C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:197-201.
48. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:367-371.
49. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS. Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatr* 1990;27:803-806.
50. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992;146:622-625.
51. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:181-189.
52. Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Usgaonkar NGS. Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India* 1995;43:614-616.
53. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler A. A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child* 1991;66:1037-1042.
54. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child* 1996;74:164-167.
55. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA, Gupta A. Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:94-96.
56. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract* 1991;70:22-25.
57. Starha J, Coupek P, Kopečna L, Brazdova L, Vintrova O. Ibuprofen as an antipyretic drug in childhood. *Cesko Slov Pediatr* 1994;49:424-427.
58. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:632-637.
59. Vauzelle-Kervroëdan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr* 1997;131:683-687.
60. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child* 1992;146:626-632.
61. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA. Single-dose placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen in children. *J Pediatr* 1991;119:803-811.

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

81. Fommei E, Ghione S, Palla L, Ragazzini A, Gazzetti P, Palombo C, Giaconi S. Inhibition of prostaglandins and angiotensin II: effects on renal function in hypertensive patients. *Agents Actions Suppl* 1987;22:183-189.
82. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JJ, Poland M. Comparative effects of nabumetone, sulindac and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997;24:1137-1144.
83. Minuz P, Lechi A, Arosio E, Degan M, Capuzzo MG, Lechi C, Corsato M, Dalla Riva A, Velo GP. Antihypertensive activity of enalapril. Effect of ibuprofen and different salt intakes. *J Clin Hypertens* 1987;3:645-653.
84. Gontarz N, Small RE, Comstock TJ, Stalker DJ, Johnson SM, Willis HE. Effects of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen. *Clin Pharm* 1987;7(5):413-416.
85. Nierenberg DW. Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1983;226(1):1-6.
86. Ragheb M, Alvin C. Ibuprofen can increase serum lithium in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48:161-163.
87. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345-376.
88. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen maximum over-the-counter use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:897-906.
89. Furey SA, Waksman JA, Dash BH. Nonprescription ibuprofen: side effect profile. *Pharmacotherapy* 1992;12:403-407.
90. DeArmond B, Francisco CA, Lin JS, Huang FY, Halladay S, Bartizek RD, Skare KL. Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. *Clin Ther* 1995;17:587-601.
91. Kellstein DE, Waksman JA, Binstok G, Furey SA, Cooper SA. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 1999;39:520-532.
92. Rainsford KD, Quadir M. Gastrointestinal damage and bleeding from non-steroidal anti-inflammatory drugs. I. Clinical and epidemiological aspects. *InflammoPharmacology* 1995;3:169-190.
93. Strom BL. Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med* 1997;157:2636-2631.
94. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy* 1999;19:854-859.
95. Forsyth DR, Jayasinghe KSA, Roberts CJC. Do nizatidine and cimetidine interact with ibuprofen? *Eur J. Clin Pharmacol* 1988;35(1):85-88.
96. Small RE, Wilmot-Pater MG, McGee BA, Willis HE. Effects of misoprostol or ranitidine on ibuprofen pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1991;10:870-872.
97. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, Verrière F, Pelen F. The PAIN study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin Drug Invest* 1999;18:89-98.
98. Ashraf E, Ford, L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *InflammoPharmacology* 1999, in press.
99. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273(12):929-933.
100. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997;100:954-957.
101. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old. *Pediatrics* 1999;104(4):39-49.

102. Jenkinson ML, Fitzpatrick R, Streete PJ, Volans GN. The relationship between plasma ibuprofen concentrations and toxicity in acute ibuprofen overdose. *Human Toxicol* 1988;7:319-324.
103. McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC, Rollins DE. A prospective, population-based study of acute ibuprofen overdose: complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med* 1990;19:657-662.
104. Veltri JC, Rollins DE. A comparison of the frequency and severity of poisoning cases for ingestion of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen. *Am J Emerg Med* 1988;6:104-107.
105. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
106. Lillehei TJ, Metke MP, Dawnajee MK, Tago M, Lim MF, Kaye MP. Reduction of platelet deposition in aorto-coronary artery Gore-Tex bypass grafts in dogs by platelet inhibitors. *Circulation* 1980;62:Suppl 3:53.
107. Dipasquale G, Mellace D. Inhibition of arachidonic acid induced mortality in rabbits with several non-steroidal anti-inflammatory agents. *Agents Actions* 1977;7:481-485.
108. Adesuyi SA, Ellis EF. The effect of ibuprofen dose on rabbit platelet aggregation and aortic PGI₂ synthesis. *Thromb Res* 1982;28:581-585.
109. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Valeri CR, Levine L, Shepro D, Hechtman HB. Modification of inflammatory response to aspiration with ibuprofen. *Am J Physiol* 1982; 243:H903-910.
110. Imai H, Muramatsu Y, Tsurumi K, Fujimura H. Platelet aggregation and liposome as a model system. *Jap J Pharmacol* 1981;31:92P.
111. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RF, Nicholson JS, Williams GA. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970;10(Suppl 10):9-14.
112. Thompson MICROMEDIX. Anti-inflammatory Drugs, Nonsteroidal (Systemic): USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:382-425.
113. BRT #84-24. Acute Oral Toxicity in Albino Rats Administered Test Article MV#1405-34, MV#1518-112, MV#1913-157, MV#1913-43 or MV#1913-44. Bio-Research Laboratories LTD, 1984.
114. BRT #84-32. Fourteen Day Oral Toxicity Study in Rats. International Research and Development Corporation, 1985.
115. BRT #85-09. 13 Week Oral Toxicity Study in Rats. International Research and Development Corporation, 1986.
116. BRT #84-33. Fourteen Day Oral Toxicity Study in Dogs, International Research and Development Corporation, 1986.
117. BRT #85-12. Thirteen Week Oral Toxicity Study in Dogs, International Research and Development Corporation, 1986.
118. BRT #84-35. Range-Finding Teratology Study in Rats, International Research and Development Corporation, 1985.
119. Study # 93-4058. A Segment II Teratology Study in Rats with WH-555-002, Pharmaco LSR, Inc., 1995.
120. BRT #85-07. Teratology Study in Rats, International Research and Development Corporation, 1985.
121. BRT #84-36. Range-Finding Teratology Study in Rabbits, International Research and Development Corporation, 1985.
122. BRT #85-08. Teratology Study in Rabbits, International Research and Development Corporation, 1985.
123. AE-98-01. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study I. Whitehall-Robins Inc. (on file) September 7, 2000.

124. AE-98-02. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study II. Whitehall-Robins Inc. (on file) September 6, 2000.
125. AE-04-14A. Clinical Study Report: Advil PM Oral Surgery Study Using Actigraphy to Objectively Measure Sleep Efficacy. Wyeth Consumer Healthcare Inc. (on file) May 18, 2005.
126. Health and Welfare Canada. Regulatory Proposals Regarding Antihistamines, Nasal Decongestants and Anticholinergics In Nonprescription Cough and Cold Remedies. Health Protection Branch Information Letter No.784, 1990.
127. Thompson MICROMEDIX. Antihistamines (Systemic): USP DI DRUGDEX Evaluations 2005:341-358.
128. American Hospital Formulary Service Drug Evaluation: Antihistamine Drugs-Antihistamine General Statement. McEvoy GK, editor. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, American Hospital Formulary Service Drug Information, 2005:2-9.
129. Thompson MICROMEDIX. Diphenhydramine and Related Agents: POISINDEX Summary 2005.
130. Canadian Pharmacists Association. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, Nytol Product Monograph, Glaxo Smithkline Consumer Healthcare 2005.
131. Scharman EJ, Erdman A, Wax WM, Cyka PA, Caravati M, Nelson LS, Manoguerra AS, Christianson G, Olson KR, Woolf AD, Keyes DC, Booze LL, Troutman WG: Diphenhydramine and Dimenhydrinate Poisoning: An Evidence-Based Consensus Guideline for Out-Of-Hospital Management. Guidelines for the Management of Poisoning, American Association of Poison Control Centres, Washington D.C. 2005. Published in *Clinical Toxicology*. 2006; 44: 205-23.
132. AE-97-08. Clinical Study Report: Advil PM Maximum Use Safety and Efficacy Study. Whitehall-Robins Inc. (on file) August 20, 2001.
133. WM-716. Summary Report No. 931164: Single Dose, Open Label, randomized, 3-Way Crossover Pharmacokinetic Interaction Study Comparing Ibuprofen / Diphenhydramine Combination to Individual Doses of Ibuprofen and Diphenhydramine. Whitehall-Robins Inc. (on file).
134. USPDI 25TH Edition, 2005
135. Merck Index , Fourteenth Edition, 2006.
136. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
137. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A Randomized Controlled Trial. *Headache* 2001;41:665-679
138. Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M., Klaukka T., Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal event with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(4):403-8.
139. Pinto A, Farrar JT, Hersh EV. Prescribing NSAIDs to Patients on SSRIs: possible Adverse Drug Interaction of Importance to Dental Practitioners. *Compend Contin Educ Dent* 2009;30(3):142-51.
140. Krick G, Connor T, Kaplan SR. Studies of the mutagenic potential of drugs used in the treatment of rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 1975; 18:409.
141. Philipose B, Singh R, Khan KA, *et al.* Comparative mutagenic and genotoxic effects of three propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen and naproxen. *Mutat Res* 1997;393:123-31.
142. Nassonova V. Introduction. *Curr Med Res Opin* 1975;3:516-7.

143. Tripathi R, Pancholi SS, Tripathi P. Genotoxicity of ibuprofen in mouse bone marrow cells in vivo. *Drug Chem Toxicol* 2012;35:389-92.
144. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Dickinson W, Lessel B, McCullough KF, Mills RF, Nicholson JS, Williams GA. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970;10(Suppl 10):9-14.
145. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:310-330.
146. Monographie – ADVIL DUO PRATIQUE JOUR/NUIT, capsules d'ibuprofène à 200 mg (sous forme d'acide libre et de sel de potassium) et capsules d'ibuprofène à 200 mg et de chlorhydrate de diphénhydramine à 25 mg. Pfizer Soins de santé. Date de préparation : 14 août 2013.
147. Monographie – ADVIL NUIT, capsules d'ibuprofène à 200 mg et de chlorhydrate de diphénhydramine à 25 mg. Soins de santé aux consommateurs GlaxoSmithKline, 7333. Date de révision : 21 avril 2020, numéro de contrôle de la présentation : 238102.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Soulagement des douleurs pour la nuit Ibuprofène et chlorhydrate de diphénhydramine en capsules de gel liquide Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation pour la vente au Canada de **Soulagement des douleurs pour la nuit** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de **Soulagement des douleurs pour la nuit**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

- Pour le soulagement temporaire, rapide et efficace de la douleur occasionnelle légère à modérée ressentie pendant la nuit et de l'insomnie associée causées par les douleurs et courbatures articulaires et musculaires mineures ainsi que les maux de dos, de tête, de dents, la migraine et l'arthrite.
- Pour augmenter la durée du sommeil sans interruption causée par une douleur temporaire.

Utilisez ce médicament **seulement** dans les cas de douleur temporaire légère ou modérée causant de l'insomnie. Si ce n'est pas le cas, ne l'utilisez pas.

Les effets de ce médicament :

Ce produit contient deux médicaments : l'ibuprofène (médicament servant à soulager la douleur à prendre pendant une courte durée) et le chlorhydrate de diphénhydramine (un aide-sommeil pour soulager l'insomnie). En soulageant la douleur, l'ibuprofène vous aide à vous endormir et la diphénhydramine, à rester endormi.

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

N'utilisez pas ce médicament si :

- vous présentez une allergie/hypersensibilité à l'ibuprofène ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à l'acide acétylsalicylique (AAS) ou à d'autres salicylates, à la diphénhydramine ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant, ou à n'importe lequel des ingrédients de Soulagement des douleurs pour la nuit (voir la liste des ingrédients non médicinaux sur la boîte ou la section sur la composition du produit);
- vous avez une douleur qui ne vous empêche pas de dormir;
- vous faites de l'insomnie en l'absence de douleur;
- vous avez un ulcère gastrique actif ou récurrent, une hémorragie gastro-intestinale active ou une maladie intestinale inflammatoire active (p. ex. maladie de Crohn, colite);
- vous avez des polypes nasaux (enflure de l'intérieur du nez) ou une manifestation allergique comme de l'asthme, une anaphylaxie (réaction allergique soudaine, grave et pouvant être mortelle), de l'urticaire, une rhinite (congestion nasale ou écoulement nasal pouvant être causés par des allergies), des éruptions cutanées ou d'autres symptômes d'allergies;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale grave;

- vous présentez une concentration élevée de potassium dans le sang;
- vous prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS), de l'acétaminophène ou un autre AINS, comme le naproxène ou un autre produit contenant de l'ibuprofène, des antihistaminiques, des produits contenant de la diphénhydramine (p. ex. produits contre la toux et le rhume, aide-sommeil, etc.) ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- vous présentez une déshydratation (importante perte de liquides) causée par des vomissements, de la diarrhée ou une absorption insuffisante de liquides;
- vous présentez des troubles cardiaques, comme une tension artérielle élevée ou une maladie coronarienne grave ou
- juste avant ou après une chirurgie cardiaque;
- vous présentez un lupus érythémateux disséminé;
- vous êtes au troisième trimestre de la grossesse.

Les ingrédients médicinaux sont :

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

Les ingrédients non médicinaux sont :

Bleu FD&C n° 1, eau purifiée, encre pharmaceutique, gélatine, hydroxyde de potassium, mannitol, polyéthylène glycol, rouge D&C n° 33, sorbitan et sorbitol.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Ce produit cause de la sédation ou de la somnolence. Ne l'utilisez pas pendant la journée.

La prudence est de mise chez les patients qui sont sujets à des irritations du tractus gastro-intestinal, y compris ceux qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux. Le risque de saignements de l'estomac est plus élevé si : vous avez 60 ans ou plus; vous présentez des ulcères d'estomac ou des problèmes de saignement; vous prenez un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang) ou un stéroïde; vous prenez ce médicament avec d'autres médicaments contenant un AINS, comme l'acide acétylsalicylique (ASA), l'ibuprofène, le naproxène ou avec d'autres médicaments anti-inflammatoires de prescription; vous consommez 3 boissons alcoolisées ou plus par jour pendant que vous utilisez ce produit.

Les patients ayant un risque de problèmes rénaux, notamment les personnes âgées ou les personnes qui prennent des diurétiques.

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement doit être évitée.

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

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

- vous présentez ou avez déjà présenté des ulcères de l'estomac, un diabète, une maladie de la thyroïde, une maladie rénale légère à modérée, une maladie du foie

IMPORTANT: PLEASE READ

légère à modérée, une maladie cardiaque, un glaucome, des problèmes respiratoires ou une maladie pulmonaire chronique (asthme, emphysème ou bronchite chronique), un trouble de la coagulation (comme l'hémophilie), une difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie de la prostate ou de problèmes touchant le col vésical, toute autre affection grave; ou si vous prenez d'autres médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre, y compris des médicaments anti-inflammatoires;

- vous avez une maladie auto-immune (p. ex. un lupus);
- vous avez une tension artérielle élevée;
- vous avez plus de 65 ans;
- vous tentez de concevoir un enfant, êtes à votre premier ou deuxième trimestre de grossesse ou allaitez;
- vous faites de l'insomnie en raison d'une douleur légère à modérée qui persiste pendant plus de 5 jours.

L'insomnie peut être le symptôme d'un trouble médical sous-jacent grave, autre que la douleur.

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

Faire preuve de prudence lors de l'utilisation chez des personnes âgées.

Une utilisation continue et à long terme peut augmenter le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous prenez :

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

Les médicaments qui peuvent interagir avec**Soulagement des douleurs pour la nuit comprennent :**

L'acétaminophène, les anticoagulants (médicaments pour « éclaircir le sang »), l'apomorphine, l'alcool, la digoxine, les agents antidiabétiques (à administration orale) et l'insuline, les diurétiques, le méthotrexate, le lithium, le probénécide, la thyroxine, les antibiotiques (comme la cyclosporine), la phénytoïne, les corticostéroïdes ou les benzodiazépines, les médicaments pour la tension artérielle, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), les antihistaminiques (médicaments contre les allergies), les tranquillisants, l'alcool ou d'autres sédatifs, les AINS (dont le naproxène et l'ibuprofène), les aide-sommeil et les médicaments contre le rhume.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**Dose habituelle :**

Adultes et enfants de 16 à 65 ans : Prenez une dose unique d'une ou deux capsules de Soulagement des douleurs pour la nuit le soir. Ne dépassez pas la dose recommandée, sauf avis contraire d'un médecin. Ne prenez pas plus de 1 200 mg d'ibuprofène et plus de 300 mg de diphényhydramine, y compris les 200 ou 400 mg d'ibuprofène et les 25 ou 50 mg de chlorhydrate de diphényhydramine de la dose de Soulagement des douleurs pour la nuit, pendant une période de 24 heures.

Il faut attendre de 4 à 6 heures après la dernière dose d'ibuprofène ou de diphényhydramine prise pendant la journée pour prendre ce produit. Consultez la section **Interactions médicamenteuses** pour obtenir des exemples d'autres produits qui contiennent ces ingrédients. N'utilisez pas ce produit pendant plus de 5 nuits consécutives, sauf avis contraire d'un médecin.

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

N'utilisez pas ce produit pendant plus de 3 jours pour le soulagement de la fièvre ou pendant plus de 5 jours pour le soulagement de la douleur ou des symptômes de rhume.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de Soulagement des douleurs pour la nuit, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Prenez le médicament avec de la nourriture ou du lait si vous avez des maux d'estomac lors de son utilisation.

Si l'une des réactions suivantes (ou tout autre effet secondaire ou symptôme inexpliqué) surviennent pendant que vous utilisez Soulagement des douleurs pour la nuit, cessez immédiatement de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement : douleur abdominale, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements, ballonnements, diarrhée ou constipation, tintements ou bourdonnements d'oreilles, nervosité, somnolence, étourdissements, tout changement de la vision, rétention liquidienne, essoufflement, respiration sifflante, tout trouble respiratoire ou oppression thoracique, urticaire, enflure ou démangeaisons, éruptions cutanées, rougeur cutanée, ampoules, présence de sang dans les vomissements, selles noires ou sanguinolentes, ictère (jaunissement des yeux ou de la peau en raison de problèmes de foie).

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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

IMPORTANT: PLEASE READ

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Soulagement des douleurs pour la nuit :

- Consultez votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 11 février 2021