

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRIMÉS UNISOM-2

Comprimés de succinate de doxylamine, 25 mg USP

Somnifère nocturne

Paladin Labs inc.
6111 Royalmount Ave., bureau 102
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de préparation :
Le 27 avril 2009

Numéro de contrôle : 129358

Pharmacologie clinique

Le rôle principal du succinate de doxylamine (UNISOM-2) est celui d'antagoniste de l'histamine; il est fréquemment utilisé dans le traitement des allergies et des affections connexes depuis près de 30 ans.

L'effet secondaire du succinate de doxylamine le plus commun est lié à la dépression du système nerveux central (1-9). L'effet sédatif du succinate de doxylamine (UNISOM-2) pris occasionnellement aide à soulager l'insomnie nocturne. La puissance sédatrice du succinate de doxylamine ressemble à celle des autres antihistaminiques de la catégorie des éthanolamines (p. ex. le chlorhydrate de diphénhydramine). Toutefois, personne ne peut prédire l'ampleur de la dépression du système nerveux central étant donné que la sensibilité au médicament varie d'un individu à l'autre et qu'une utilisation continue développe la tolérance (3); des patients schizophrènes recevant des doses quotidiennes élevées (900 mg) de succinate de doxylamine étaient à peine somnolents (10.11).

Les études cliniques appuient l'utilisation du succinate de doxylamine en tant que somnifère nocturne (12-15). Chez les patients souffrant d'une insomnie légère à modérée, le succinate de doxylamine, 25 mg, a réduit le temps que les patients ont mis à s'endormir ainsi que le nombre de réveils nocturnes, et il a augmenté la durée du sommeil d'en moyenne 27 %. Les mesures à l'aide de l'EEG ont indiqué des périodes moins nombreuses mais plus longues de sommeil de stade 4, soit un sommeil profond, et moins d'agitation chez les patients recevant l'UNISOM-2; le nombre et la durée des stades de sommeil à mouvement oculaire rapide (REM), que l'on croit être les plus directement liés au sentiment de repos, n'ont pas connu de changements considérables. Des évaluations subjectives ont révélé un sommeil plus reposant après l'administration d'UNISOM-2, 25 mg, comparativement à un placebo, les patients préférant visiblement le succinate de doxylamine.

Le succinate de doxylamine présente également des effets antiémétiques et certains effets anticholinergiques pouvant provoquer une vision trouble, la bouche sèche et des troubles gastro-intestinaux.

Les mécanismes par l'entremise desquels les antihistaminiques affectent le système nerveux central ne sont pas clairs, mais les ressemblances entre les effets des antihistaminiques et de la scopolamine tendent à démontrer que l'antagonisme de l'acétylcholine au sein du système nerveux central est commun dans les deux cas (16).

Comparer la pharmacocinétique du succinate de doxylamine dans une solution liquide (25 mg/15 ml) à un comprimé unique d'UNISOM-2 contenant 25 mg de succinate de doxylamine révèle que les deux préparations sont bioéquivalentes (17); les paramètres suivants se rapportent à la formule du comprimé :

surface sous la courbe = 1154,5; C_{max} = 105 ng/ml; t_{max} = 2,3 h; $t_{1/2}$ = 9,3 h

INDICATIONS

UNISOM-2 (succinate de doxylamine) est indiqué pour le soulagement de l'insomnie occasionnelle. L'utilisation d'UNISOM-2 pendant plus de quelques nuits consécutives n'est pas recommandée et un traitement plus approprié devrait être considéré en cas d'insomnie grave et/ou chronique. Si la douleur ou d'autres facteurs semblent causer l'insomnie, les somnifères ne doivent pas être considérés comme un traitement de premiers recours.

CONTRE-INDICATIONS

UNISOM-2 (succinate de doxylamine) est contre-indiqué pour les patients souffrant d'une hypersensibilité au médicament ou des affections suivantes : crise d'asthme, glaucome à angle étroit, hypertrophie de la prostate, ulcère gastroduodénal sténosant, obstruction pyloroduodénale, obstruction du col de la vessie. Les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase doivent s'abstenir de prendre la doxylamine.

AVERTISSEMENTS

Il se peut que l'insomnie soit un symptôme d'une maladie grave.

Si elle persiste pendant plus de deux semaines, veuillez consulter un médecin.

Les femmes qui sont ou aptes à devenir enceintes ou qui allaitent doivent s'abstenir de prendre UNISOM-2 (succinate de doxylamine). UNISOM-2 n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

PRÉCAUTIONS

Les patients qui prennent tout autre médicament doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre UNISOM-2 (succinate de doxylamine) et doivent l'utiliser avec prudence s'il est combiné à la consommation d'alcool. Les personnes âgées qui ressentent de la confusion nocturne doivent s'abstenir de prendre ce produit. Celui-ci pourrait provoquer une agitation plutôt qu'une sédation chez les personnes âgées, qui doivent donc l'éviter.

Les patients souffrant d'asthme bronchial, d'une pression oculaire élevée, d'hyperthyroïdie, cardiovasculaire et/ou rénale, d'hypertension et de diabète doivent utiliser UNISOM-2 (succinate de doxylamine) avec prudence.

« Interactions médicamenteuses »

UNISOM-2 (succinate de doxylamine) produit d'autres effets sur le système nerveux central lorsqu'il est pris en combinaison avec l'alcool, des hypnotiques, des anxiolytiques, des analgésiques narcotiques et des antipsychotiques. De même, des interactions importantes peuvent survenir si le médicament est pris en combinaison avec des agents anticholinergiques ou des antidépresseurs tricycliques.

EFFETS INDÉSIRABLES

La prépondérance des effets secondaires liés à l'utilisation d'UNISOM-2 est associée au décalage au lendemain des effets hypnotiques du succinate de doxylamine. Ces effets se traduisent surtout par une somnolence continue, la fatigue ou un étourdissement général, une « gueule de bois », un manque d'entrain et la léthargie (13, 14, 18). Les prochains groupes d'effets secondaires à considérer sont associés aux effets

anticholinergiques du succinate de doxylamine – bouche sèche et congestion nasale (14, 16).

D'autres effets secondaires moins fréquents sont les maux de tête, les étourdissements, les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, flatulences), la nervosité, le vertigo, les palpitations, l'irritabilité et l'agitation (1, 2, 14, 16, 18).

Les effets suivants peuvent également être ressentis : excitation paradoxale, insomnie, vision floue, diplogie, miction difficile, éruption cutanée liée aux médicaments, urticaire, hypotension, photosensibilité, troubles épigastriques, épaissement des sécrétions bronchiales, serrement à la poitrine, sifflements, vomissements et constipation.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Le succinate de doxylamine n'est associé à aucun décès (19, 20); les doses pouvant provoquer la mort chez les humains ne sont donc pas connues. Des doses importantes d'antihistaminiques, tels que le succinate de doxylamine, peuvent provoquer un syndrome toxique. Les symptômes peuvent être une exagération des effets secondaires énumérés ci-dessus ou être encore plus graves, particulièrement chez les enfants. Chez les jeunes enfants, le syndrome peut comprendre des hallucinations, de l'agitation, le manque de coordination, l'athétose et des convulsions. Les convulsions sont intermittentes, de type « grand mal » et difficiles à contrôler. Les pupilles fixes et dilatées, une rougeur au visage et une fièvre sont des symptômes communs et peuvent causer une dépression cardiorespiratoire et la mort. La période de latence est généralement courte. Des signes modérés d'une dépression du système nerveux peuvent précéder le début des convulsions. Chez les adultes, la dépression du système nerveux central est plus fréquente. L'hyperpyrexie, les rougeurs et les convulsions sont des symptômes moins communs, bien que l'excitation puisse être suivie d'une dépression de manière cyclique.

Le traitement est de nature générale et est axé sur des symptômes spécifiques. Si le médicament a été administré par voie orale depuis peu de temps, provoquez le

vomissement en évitant l'aspiration, notamment chez les nourrissons et les enfants. S'il n'est pas possible de provoquer un vomissement et qu'il n'y a pas de signe lié au système nerveux central, un lavement gastrique est indiqué. Les stimulants ne doivent pas être utilisés. Les patients doivent demeurer calmes pour minimiser l'excitation. Les convulsions et une stimulation évidente du système nerveux central doivent être traitées de préférence avec du diazépam administré par voie parentérale, notamment chez les enfants. Le traitement devrait comprendre une correction du déséquilibre de l'hypoxie, des fluides et des électrolytes. Une respiration assistée pourrait être nécessaire, un refroidissement aussi s'il y a présence d'hyperpyrexie. Une diurèse forcée n'est pas très efficace étant donné que les antihistaminiques sont métabolisés rapidement et qu'une faible quantité se retrouve dans les urines.

Le lavarterenol bitartrate, USP, peut être utilisé pour traiter l'hypotension : 1 ml d'une solution de 0,2 % (à base de 0,1 %) dans 250 ml de diluant. Administrez par gouttes à 0,5 ml/min. jusqu'à 2 microgrammes (base)/min. par voie intraveineuse (ou 2 microgrammes/ml/min. par voie intraveineuse). Dosez selon la tension artérielle.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de succinate de doxylamine pour les adultes comme somnifère nocturne est de 25 milligrammes (un comprimé UNISOM-2), administrés 30 minutes avant le coucher. Il doit être pris seulement une fois par jour ou selon les indications du médecin.

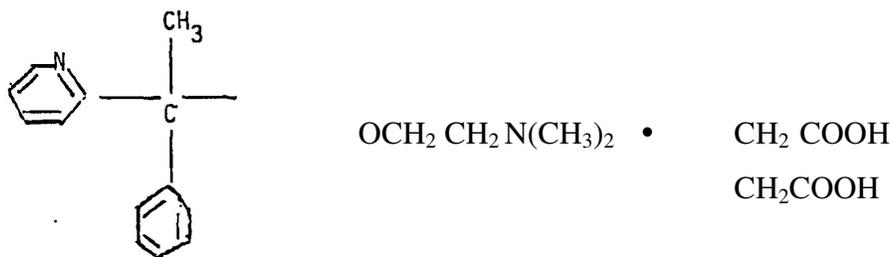
DISPONIBILITÉ

UNISOM-2 (succinate de doxylamine) est offert en comprimés sécables de forme ovale et de couleur bleue comprenant 25 mg de succinate de doxylamine en boîtes de 20 ou 40 comprimés emballés en plaquettes alvéolées.

PHARMACOLOGIE

NOM GÉNÉRIQUE : Succinate de doxylamine, USP
NOM CHIMIQUE : 2 (a- [2-diméthylamido d'éthyle] a-méthylbenzyl) –
succinate de pyridine
NOM COMMERCIAL : UNISOM-2

FORMULE DÉVELOPPÉE :



FORMULE EMPIRIQUE : $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

MASSE MOLÉCULAIRE : 388,46

Le succinate de doxylamine, administré par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou en aérosol, est très efficace dans la prévention du choc histaminique et de la bronchoconstriction due aux histaminiques chez les cochons d'Inde (1, 21-13). Un haut degré d'antagonisme de la bronchoconstriction due aux histaminiques s'est manifesté à la suite d'une administration par voie orale et sous-cutanée chez les cochons d'Inde (22) alors qu'une administration sous-cutanée du succinate de doxylamine a provoqué très peu d'effets quant à l'anaphylaxie ou la toxicité histaminique chez les souris (21).

Le succinate de doxylamine s'est avéré efficace comme antagonisme à la constriction artérielle et aux effets hypertenseurs des histaminiques chez les lapins et aux effets hypotenseurs des histaminiques chez les rats (22). Chez les chiens, la bronchoconstriction, l'effet inotrope et la vasodilatation systématique qui résultent de la dextrométhorphan ont été bloqués par des injections préalables de succinate de doxylamine (24).

Les applications locales et l'administration répétée par voie orale ont réduit de façon considérable l'incidence de réactions cutanées graves chez les cochons d'Inde sensibilisés à divers antigènes chimiques (21) et ont également antagonisé les effets cutanés des histaminiques chez les rats (21) et les lapins (22). L'administration par voie orale du succinate de doxylamine à des lapins a empêché la diminution de la perméabilité capillaire produite par les histaminiques pendant huit heures ou plus (22). Le succinate de doxylamine a un effet anesthésique local considérable mais n'est qu'un faible antagoniste à l'acétylcholine (22).

L'absorption et le métabolisme du succinate de doxylamine sont très peu connus. Les études de Snyder *et al* (25) révèlent que chez les rats mâles, de 7 à 21 % des doses uniques de succinate de doxylamine par voie intraveineuse ou orale se sont retrouvées dans les urines 24 heures après l'administration, alors que chez les rates femelles, la proportion était de 17 à 36 %. Les chiens qui recevaient une dose quotidienne de succinate de doxylamine au cours d'une période prolongée éliminaient de façon constante environ 20 % de la dose quotidienne dans les urines. Ils ont conclu que, d'après les mesures du médicament dans les tissus et les analyses urinaires, la plus grande partie du médicament administré était métabolisé par le corps.

TOXICOLOGIE

1. Aperçu de la toxicité aiguë

LD₅₀

	(22) Souris	(22) Lapins	(22) Rats mâles	(22) Rates femelles	(26) Rats mâles et Femelles
<u>Mode d'adm.</u>		<u>mg/kg</u>	<u>mg/kg</u>	<u>mg/kg</u>	<u>mg/kg</u>
IV		62 ± 4	49 ± 1,4	-	-
adm. sous- cutanée		460 ± 52	-	440 ± 34	445 ± 38
voie orale		470 ± 32	250 ± 42	-	583

2. Toxicité subaiguë et chronique

Thompson et Werner (27) ont étudié la toxicité subaiguë et chronique du succinate de doxylamine lorsqu'il est administré chez les chiens, les singes et les rats pendant une période d'environ deux mois.

Des doses de 3,0 et de 7,5 mg/kg de succinate de doxylamine administrées par voie orale trois fois par jour n'ont produit aucune toxicité chez les chiens. Une administration répétée de 15 mg/kg, trois fois par jour, a causé une perte d'appétit et de poids, une mydriase, une appréhension et des tremblements musculaires chez 3 chiens sur 4. Aucune de ces doses n'a provoqué d'altérations histologiques ou hématologiques.

L'appréhension et d'autres signes de toxicité observés chez les chiens se sont manifestés chez 1 des 2 singes ayant reçu des doses par voie orale de 16 à 20 mg/kg, trois fois par jour. Des doses répétées de 12 mg/kg ou moins trois fois par jour n'ont causé aucun effet toxique et aucune de ces doses n'a causé des dommages viscéraux, tel que déterminé à l'aide d'un examen péritonéoscopique et d'une étude histologique à partir de biopsies du foie.

L'administration de doses allant jusqu'à 45 mg/kg deux fois par jour pendant une période de 38 jours n'a causé aucun effet appréciable chez les rats, à en juger par l'observation de signes évidents de toxicité, les examens hématologiques et l'histopathologie. L'administration répétée de doses croissantes de 50 à 150 mg/kg n'a causé aucun effet toxique évident. Toutefois, une dose croissante allant jusqu'à 200 mg/kg a causé une diminution du taux de croissance chez certains animaux et une dose croissante allant jusqu'à 400 mg/kg a généralement causé une diminution de l'alimentation et le décès dans un cas. L'administration répétée du succinate de doxylamine à des rats à de fortes doses, pendant une période comparativement longue, n'a pas conduit à une tolérance ni à une accumulation; et des doses répétées ont mené à une toxicité seulement lorsqu'elles se rapprochaient de doses létales.

Résultats hématologiques chez deux singes (*Macaca Mulatta*)

Le succinate de doxylamine a été administré trois fois par jour au cours des cinq premières journées et deux fois par jour la sixième journée de chaque semaine. Les doses administrées étaient de 2 mg/kg au cours des quatre premières semaines, de 4 mg/kg de la cinquième à la septième semaine, de 8 mg/kg au cours de la huitième et de la neuvième semaine, de 12 mg/kg au cours de la dixième et de la onzième semaine, de 16 mg/kg au cours de la douzième semaine et de 20 mg/kg au cours de la treizième semaine.

Le décompte d'érythrocytes, de globules blancs totaux et différentiels et d'hémoglobine est demeuré normal. Toutefois, aucune anomalie n'a été observée chez les deux singes.

3. Reproduction et tératologie

Gibson et al. (28) ont effectué un test quant aux effets tératologiques potentiels de la doxylamine. Du succinate de doxylamine a été administré par voie orale à des lapins à raison de 10 à 100 mg/kg/jour. Le succinate de doxylamine n'a eu aucun effet délétère sur le cours de la grossesse, la taille de la portée ou le poids fœtal chez les lapins, sauf lorsqu'il y a eu toxicité chez la mère (10 mg/kg ou 68 mg/kg de fragment actif).

Chez les rats, les mêmes doses n'ont causé aucun problème de reproduction, de conception, de cours de la grossesse, de taille de la portée ou de poids fœtal, bien qu'une légère diminution du gain de poids associée à la dose ait été notée chez les jeunes rats provenant de mères traitées à la doxylamine.

Dans une étude de 836 nourrissons souffrant de malformations congénitales, on n'a observé aucune différence considérable dans l'utilisation de la doxylamine chez la mère au cours du premier trimestre de grossesse comparativement aux 836 sujets du groupe de contrôle (29).

Le pourcentage d'enfants souffrant de malformations parmi les 1169 enfants nés d'une mère qui avait pris du succinate de doxylamine au cours des quatre premiers mois de

grossesse était comparable à celui d'un groupe de 49 113 enfants non exposés. Une analyse des malformations précises a démontré un certain lien avec les malformations gastro-intestinales, l'hypospadias et le pied bot, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Les résultats du Q.I. à quatre ans n'ont pas été affectés. Le succinate de doxylamine ne semble pas mettre le fœtus en danger (29).

INFORMATION À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

UTILISATION :

UNISOM-2 est destiné au soulagement de l'insomnie nocturne occasionnelle lorsque la capacité de s'endormir pose particulièrement problème. Il ne doit pas être pris pendant plus de quelques nuits consécutives. Il est à noter que la fonction normale est tout à fait compatible avec des périodes de sommeil nocturne instables. De plus, le besoin de sommeil diminue normalement avec l'âge. Souvent, l'état de veille ne justifie pas ou n'exige pas le recours aux somnifères. Toutefois, il se peut que l'insomnie soit un symptôme d'une maladie grave. Si l'insomnie persiste pendant plus de deux semaines, il est donc recommandé de consulter un médecin. Si la douleur ou d'autres facteurs provoquent l'insomnie, de telles affections doivent être traitées et les somnifères ne sont pas indiqués.

PRÉCAUTIONS :

UNISOM-2 ne doit pas être pris si vous consommez de l'alcool. Si vous prenez un médicament sur ordonnance ou d'autres médicaments, ne prenez pas UNISOM-2 sans consulter votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas ce produit si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Les personnes âgées qui ressentent de la confusion nocturne doivent s'abstenir de prendre UNISOM-2.

UNISOM-2 est recommandé pour les adultes seulement et ne doit pas être administré à un enfant de moins de 12 ans. Ces médicaments provoquent une excitation plutôt qu'une sédation chez les personnes âgées. Ils doivent donc être évités au sein de ce groupe d'âge. Étant donné que le succinate de doxylamine provoque la somnolence ou les étourdissements, l'utilisation d'UNISOM-2 pendant le jour est contre-indiquée puisque l'attention requise pour conduire ou pour opérer de la machinerie lourde peut être affectée.

DOSAGE :

La dose habituelle d'UNISOM-2 chez les adultes est d'un comprimé (25 mg) administré 30 minutes avant le coucher. Si la somnolence est excessive, la dose doit être réduite.

RÉSERVÉ À L'USAGE OCCASIONNEL

CONTENU : chaque comprimé d'UNISOM-2 comprend 25 mg de succinate de doxylamine.

TENIR HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

RÉFÉRENCES

1. Feinberg, S.M., and Berstein, T.B.J., Lab. Clin. Med. 33, 319-24, 1948.
2. Sheldon, J.M., Weller, K.E., Haley, R.R., and Fulton, J.K., University Hospital Bulletin, Ann Arbor, Mich. 14 13-15, 1948.
3. Feinberg, S.M., Pharmacol. for Phys. 1, 1-16, 1967.
4. Wolfrom, R., and Liakopoulos, P., Gazz. Med. France 66, 1733-6, 1959.
5. Brown, E.Z., Weiss, L.R., and Mayer, J.P., Ann, Allergy 6, 1-6, 1948.
6. Loveless, M.H., and Dworin, M., J. Am. Med. Women's Assoc. 4, 105-11, 1949.
7. Waldbott, G.L., and Gadbay, J., J. Mich. Med. Soc. 48, 724-7, 1949.
8. Spearman, G. Knox., Ann. Allergy, 10, 192-3, 1952.
9. Sternberg, T.H., Perry, D.J., and LeVan, P., J. Am. Med. Assoc. 142, 969-73, 1950.
10. Ferguson, J., Nerv. Ment. Dis. 124, 377-380, 1956.
11. Selzer, M.L. and Waldman, H.J. Nerv. Ment. Dis. 128, 551-554, 1969.
12. Noell, W.K., Chinn, H.L. and Haberer, C.E., United States Air Force Report No. 55-35, 1-20, 1955.
13. Sjoqvist, F., and Lasagna, L., Clin. Pharmacol. Ther. 8, 48-54, 1967.
14. Pfizer Inc. Unpublished Study, "The Efficacy of Doxylamine Succinate as a Nighttime Sleep-Aid", 1976.
15. Pfizer, Inc. Unpublished Study, "An Electroencephalographic Study of the Efficacy of Doxylamine Succinate as a Nighttime Sleep-Aid", 1976
16. Dreisbach, R.H. "Handbook of Poisoning", 8th Ed., Lange Medical, Los Altos, Calif. 606-608, 1974.

17. Pfizer Inc. Unpublished Study EK, "Plasma Levels of Doxylamine From Unisom Tablets Compared with Levels from a Research Formulation of Doxylamine Succinate in a Liquid Base" by J.A. Krakovitz, M.D., Feb. 18, 1982. incl. Appendices I to VI.
18. Crawford, C.C., personal communication, August 4, 1976.
19. F.D.A. Advisory Panel on OTC Cough, Cold, Allergy, Bronchodilator and Anti-Asthmatic Products., Federal Register 41, 38312-38424, September 9, 1976.
20. F.D.A. Advisory Panel on OTC Nighttime Sleep-Aids Federal Register 40, 57292-57329, December 8, 1975.
21. Brown, B.B., and Werner, H.W., Ann. Allergy 6, 122-130, 1948.
22. Brown, B.B., and Werner, H.W., J. Lab. Clin. Med. 33, 325-331, 1948.
23. Feinberg, S.M., Noren, B., and Feinberg, R.H., J. Allergy 19, 90-99, 1948.
24. Aviado, D.M., Bianchi, A., and Dimol, J., Arch. Int. Pharmacodyn. 216, 216-224, 1975.
25. Snyder, F.H., Klahm, G.R., and Werner, H.W., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 37, 420-423, 1948.
26. Myers, T., Report of Vick Divisions Research, April 15, 1971, Unpublished.
27. Thompson, C.R., and Werner, H.W., J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 37, 311-314, 1948.
28. Gibson, J.P., Staples, R.E., Larson, E.J., Kuhn, W.L., Holtkamp, D.E., and New Berne, J.W., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 13, 439-447, 1968.
29. Martindale – The Extra Pharmacopoeia, 28th Ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 1312, 1982.