

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**Pr APO-DOXYLAMINE/B6**

**Succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine
en comprimés à libération retardée
(10 mg/10 mg)**

Antinauséux contre les nausées et vomissements de la grossesse

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

**DATE DE PRÉPARATION :
7 septembre 2016**

Numéro de contrôle : 159260

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.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES	19
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	27
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	 30

^{PR}**APO-DOXYLAMINE/B6**

(succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 10 mg/10 mg.	Citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de sodium, mannitol, stéarate de magnésium, talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) est indiqué pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

APO-DOXYLAMINE/B6 est contre-indiqué chez les patientes :

- présentant une hypersensibilité au succinate de doxylamine, à d'autres antihistaminiques dérivés de l'éthanolamine, au chlorhydrate de pyridoxine ou à tout ingrédient non médicamenteux contenu dans la préparation;
- présentant un risque de crise d'asthme;
- atteintes de glaucome à angle fermé;
- atteintes d'ulcères peptiques sténosants;
- atteintes d'une obstruction pyloroduodénale;
- atteintes d'une obstruction du col vésical; ou
- recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) [incluant le linézolide, un antibiotique inhibiteur réversible non sélectif de la MAO et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène)].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En raison des propriétés anticholinergiques des antihistaminiques, il faut faire preuve de prudence lorsqu'APO-DOXYLAMINE/B6 est pris en concomitance avec d'autres médicaments ou de l'alcool.

Cancérogénicité et mutagenèse

Consulter la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour obtenir des données sur les humains et à la section **TOXICOLOGIE** pour des données sur les animaux.

Dépendance/tolérance

Comme d'autres antihistaminiques, la doxylamine peut conduire à une consommation abusive. La connaissance des données cliniques sur la toxicité, ainsi que de la prise en charge d'une surdose aiguë est primordiale (consulter la section **SURDOSAGE**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

APO-DOXYLAMINE/B6 est destiné aux femmes enceintes. L'utilisation du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine, avec ou sans chlorhydrate de dicyclomine, a fait l'objet d'une vaste expérience clinique (> 33 millions de grossesses à travers le monde) dans cette population. Le chlorhydrate de dicyclomine était une composante des premières préparations indiquées pour les nausées et vomissements de la grossesse (NVG); il a depuis été retiré en raison du manque de données probantes quant à sa contribution à l'efficacité du médicament.

Le traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins et méta-analyses) ayant pour but de détecter une éventuelle tératogénicité. Deux méta-analyses différentes ont été réalisées afin d'évaluer l'issue de la grossesse après l'utilisation du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine, avec ou sans chlorhydrate de dicyclomine, durant le premier trimestre. McKeigue *et al.* ont effectué une méta-analyse de 16 cohortes et de 11 études cas-témoins publiées entre 1963 et 1991. Aucune augmentation du risque de malformations n'a été observée suite à l'exposition, au premier trimestre, au succinate de doxylamine et au chlorhydrate de pyridoxine, avec ou sans chlorhydrate de dicyclomine. Une deuxième méta-analyse menée par Einarson *et al.* a évalué 12 cohortes et 5 études cas-témoins. Aucun rapport statistiquement significatif n'a été établi entre l'utilisation au premier trimestre du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine, avec ou sans chlorhydrate de dicyclomine, et la survenue d'anomalies fœtales.

En 1989, un rapport sur l'innocuité de Bendectin et du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée pour la prise en charge des NVG a été rédigé par un groupe d'experts pour le Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction à la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada (aujourd'hui nommée la Direction générale des produits de santé et des aliments). Bendectin n'est plus en vente au Canada. Le traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée contient deux ingrédients actifs : le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine. Dans son rapport, le groupe en est arrivé à la conclusion principale suivante : « De nombreuses études

menées sur des animaux et des humains, lesquelles ont été rapportées dans la littérature scientifique et médicale, démontrent que Bendectin n'est pas tératogène. Il est possible qu'un composé n'ayant aucun effet tératogène soit associé à des malformations congénitales, sous le seul effet du hasard, s'il est utilisé à grande échelle par des femmes enceintes. Les types de malformations congénitales observées vont varier considérablement et ne suivront pas un modèle cohérent d'anomalies congénitales. L'innocuité de Bendectin et du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse a été établie de par leur utilisation par des milliers de femmes enceintes. Les types et le nombre de malformations observés chez les bébés de ces femmes n'étaient en aucune façon différents de ceux qui auraient pu être observés dans un groupe similaire de femmes n'ayant pas pris ces médicaments au cours de leur grossesse. »

Risque de base : Le risque de base de malformations majeures pour toutes les grossesses est d'environ 1 à 3 %. Il correspond au risque d'avoir un enfant atteint d'une malformation sans qu'il y ait eu exposition tératogène pendant la grossesse. Ce risque sous-jacent peut être supérieur selon l'âge de la mère, les antécédents médicaux ou familiaux, ou l'exposition à certains médicaments, produits chimiques ou niveaux de radiation reconnus pour causer des malformations congénitales. Des données publiées démontrent que l'utilisation du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée par une femme pendant sa grossesse n'augmente pas le risque de base d'avoir un enfant atteint d'une malformation majeure. Aucun autre médicament d'ordonnance n'a fait l'objet d'autant d'études sur l'innocuité durant la grossesse.

Femmes qui allaitent :

En raison de son faible poids moléculaire, le succinate de doxylamine peut passer dans le lait maternel. Des effets paradoxaux tels l'agitation inhabituelle, l'irritabilité ou la sédation peuvent se produire chez le nourrisson allaité. La prudence est recommandée, en particulier chez les nourrissons souffrant d'apnée ou aux prises avec d'autres syndromes respiratoires. Le chlorhydrate de pyridoxine passe dans le lait maternel, mais les doses présentes dans APO-DOXYLAMINE/B6 ne présentent pas de risque pour le nourrisson allaité. Les mères qui allaitent et qui utilisent APO-DOXYLAMINE/B6 ne devraient pas allaiter ou devraient éviter l'utilisation d'APO-DOXYLAMINE/B6 pendant l'allaitement.

Risques professionnels

APO-DOXYLAMINE/B6 peut causer de la somnolence. La prudence est de rigueur lors de la pratique d'activités qui requièrent de la vigilance telles la conduite automobile et l'opération de machinerie lourde.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable le plus courant associé au succinate de doxylamine est la somnolence. D'autres effets indésirables peuvent être associés au succinate de doxylamine, notamment : les vertiges, la nervosité, les douleurs épigastriques, la céphalée, les palpitations, la diarrhée, la désorientation, l'irritabilité, les convulsions, la rétention urinaire ou l'insomnie.

La pyridoxine est une vitamine généralement reconnue comme n'ayant aucun effet indésirable.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament provenant d'essais cliniques sont utiles pour l'identification des événements indésirables associés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors d'une étude multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu réalisée auprès de 2 308 femmes aux prises avec des NVG, diverses associations de doxylamine, de chlorhydrate de dicyclomine et de chlorhydrate de pyridoxine (à 10 mg chacun) ont été comparées à un placebo dans les 8 groupes de l'étude. La fréquence d'effets indésirables était de 8,7 % dans le groupe doxylamine/pyridoxine contre 11,2 % dans le groupe placebo. Dans le groupe doxylamine/pyridoxine, les effets indésirables les plus courants étaient : la somnolence (15/265, 5,7 %), les étourdissements (3/265, 1,1 %), la fatigue ou la léthargie (2/265, 0,75 %), l'irritation gastrique, les brûlures d'estomac ou l'indigestion (2/265, 0,75 %) et la céphalée (2/265, 0,75 %). Les valeurs correspondantes dans le groupe placebo étaient : la somnolence (8/269, 3 %), les étourdissements (2/269, 0,75 %), la fatigue ou la léthargie (3/269, 1,1 %), l'irritation gastrique, les brûlures d'estomac ou l'indigestion (0/269) et la céphalée (4/269, 1,5 %).

Lors d'une étude à double insu comparant un placebo et une association médicamenteuse (succinate de doxylamine, chlorhydrate de dicyclomine et chlorhydrate de pyridoxine) réalisée auprès de 81 patientes, 18 effets indésirables ont été signalés (22,2 %). Dans le groupe de traitement actif, 12 effets indésirables ont été signalés (29,2 %) contre 6 (15 %) dans le groupe placebo. Des sensations de faiblesse ont été signalées par 2/41 (5 %) dans le groupe de traitement actif contre 0 % dans le groupe placebo, de la fatigue par 2/41 (5 %) dans le groupe de traitement actif contre 2/40 (5 %) dans le groupe placebo, et de la somnolence par 3/41 (7 %) dans le groupe actif contre 1/40 (2,5 %) dans le groupe placebo. Les effets suivants ont également été signalés : manque d'énergie, constipation, sensation de bouche pâteuse, flatulence et céphalée.

L'innocuité de doses supérieures à la dose standard de succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée chez 225 femmes enceintes aux prises avec des NVG a été évaluée dans une étude prospective observationnelle. Au total, 123 femmes ont reçu des doses standard allant jusqu'à 4 comprimés par jour et 102 femmes ont reçu une dose supérieure à la dose standard (« supradose ») de 5 à 12 comprimés par jour. Même avec une dose maximale moyenne de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée deux fois plus élevée, les femmes qui ont reçu la supradose n'ont pas signalé plus fréquemment d'effets indésirables avec le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de

pyridoxine en comprimés à libération retardée. Dans le groupe recevant la supradose, 32 % (31/97) ont signalé de la somnolence et/ou de la fatigue, comparativement à 35 % (42/122) chez les sujets ayant reçu une dose standard. Aucun lien n'a été établi entre la dose par kg et les taux d'effets indésirables maternels signalés avec des doses variant de 0,1 mg/kg à 2,0 mg/kg (1 à 12 comprimés).

Au cours d'une étude de biodisponibilité relative croisée et bidirectionnelle (02163), réalisée auprès de 22 femmes non enceintes en bonne santé, la vitesse et le degré d'absorption du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée ont été comparés à une association de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine en solution orale. Le nombre d'événements indésirables rapportés par groupe de traitement est de : 46 événements indésirables survenus suite au traitement A (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée) et 25 événements indésirables survenus suite au traitement B (solution orale). Les événements indésirables les plus souvent signalés étaient la « céphalée » et la « nausée » (signalés à 17 et à 12 occasions respectivement, sur les 74 événements indésirables survenus après l'administration de la dose).

Lors d'une étude croisée bidirectionnelle (02191) réalisée auprès de 22 femmes non enceintes en bonne santé, on a évalué l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée, administrés à des sujets à jeun et à des sujets nourris. Le nombre d'événements indésirables rapportés par groupe de traitement est : 20 événements indésirables survenus suite au traitement A (non à jeun) et 29 événements indésirables survenus suite au traitement B (à jeun). L'événement indésirable le plus souvent signalé était la « céphalée » (signalée à 6 occasions sur les 51 événements indésirables survenus après l'administration de la dose).

Dans le cadre d'une étude croisée bidirectionnelle (70294) réalisée auprès de 44 femmes non enceintes en bonne santé, on a évalué l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée, administré à des sujets à jeun et à des sujets nourris. Au total, 52 événements indésirables survenus lors du traitement ont été signalés par 26 des 44 sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (population de l'analyse d'innocuité). La répartition des résultats par groupe de traitement est de 30 événements indésirables signalés par 18 des 43 sujets ayant reçu le traitement A et 22 événements indésirables signalés par 15 des 44 sujets ayant reçu le traitement B. Les événements indésirables les plus souvent rapportés étaient la « céphalée » et de la « douleur au point d'insertion du cathéter » (en lien avec le plan de l'étude), lesquelles ont été signalées à 6 occasions dans les deux cas, et la « somnolence » signalée par 5 des sujets de la population de l'analyse d'innocuité (n = 44).

Dans une étude croisée unidirectionnelle (70381) réalisée auprès de 18 femmes non enceintes en bonne santé, on a évalué l'innocuité et le profil pharmacocinétique du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée, administrés en dose unique ou en doses multiples (40 mg par jour). Un total de 109 événements indésirables survenus lors du traitement ont été signalés par 17 des 18 sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (population de l'analyse d'innocuité). Aucun de ces événements indésirables n'était grave. Les événements indésirables rapportés le plus souvent étaient la « nausée » signalée par

9 sujets et la « céphalée » signalée par 8 des sujets de la population de l'analyse à l'étude (n = 18).

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucun résultat anormal n'a été rapporté.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables ci-dessous, présentés par ordre alphabétique, ont été rapportés après la commercialisation du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée. Puisque ces événements sont signalés sur une base volontaire par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable la fréquence des événements ou d'établir une relation causale entre ces événements et l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : palpitation, tachycardie

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : anomalies congénitales*, hypoplasie dentaire*

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : inconfort à l'oreille, vertiges

Troubles oculaires : mydriase, photophobie, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, éblouissement

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulence, hématurie, nausée, décoloration de la langue, vomissements

Troubles généraux et réactions au point d'administration : décès, retard de développement*, inconfort, syndrome de sevrage médicamenteux, syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés*, fatigue, écume buccale, irritabilité†, malaise, œdème périphérique, douleur

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : surdose

Investigations : baisse des pulsations brachiales, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypokaliémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique, douleur aux extrémités

Troubles du système nerveux : convulsions*, étourdissements, céphalée, hypoesthésie, hypersomnie*, perte de conscience, somnolence

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : avortement spontané, syndrome de détresse fœtale*, hypokinésie fœtale*, mort intra-utérine*, ictère néonatal*, bébé prématuré*, travail prématuré*

Troubles psychiatriques : anxiété, trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité*, dépression, désorientation, impatience, insomnie, troubles de l'humeur, cauchemars

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, kyste rénal*, rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : angioedème, érythème multiforme, hyperhydrose, prurit, rash, éruption maculopapuleuse, décoloration cutanée

Circonstances sociales : trouble mental*

Troubles vasculaires : hypotension, froideur périphérique

* chez le fœtus/l'enfant

† chez la femme et l'enfant

Programme de surveillance du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée

L'utilisation du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée pendant la grossesse est surveillée grâce à un programme de surveillance volontaire. Le Programme de surveillance du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée offre un suivi continu des événements indésirables, tout en générant de précieuses données de recherche. Les femmes qui désirent participer au programme peuvent appeler au 1-800-667-4708.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-médicament n'a été menée sur APO-DOXYLAMINE/B6.

Tableau 2 – Interactions théoriques médicament/médicament pour le succinate de doxylamine

Médicaments	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	Intensification	Les IMAO peuvent prolonger et intensifier les effets du succinate de doxylamine.
Antimuscariniques	Effet additif	Il y a augmentation du risque d'effets secondaires antimuscariniques lorsque la doxylamine est prise avec d'autres antimuscariniques.
Alcool et dépresseurs du SNC (barbituriques, hypnotiques, narcotiques, analgésiques, tranquillisants et sédatifs)	Effet additif	Le succinate de doxylamine peut augmenter les effets dépresseurs du SNC.

Tableau 3 – Interactions théoriques médicament/médicament pour le chlorhydrate de pyridoxine

Médicaments	Effet	Commentaire clinique
Lévodopa	Diminution de l'efficacité	La pyridoxine augmente la décarboxylation périphérique de la lévodopa réduisant ainsi l'efficacité de la lévodopa.

Interactions médicament-aliment

Une étude sur les effets de la nourriture a été réalisée et a démontré que le délai d'action du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée

peut être prolongé lorsque les comprimés sont pris avec de la nourriture (consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie d'APO-DOXYLAMINE/B6 en comprimés à libération retardée est de deux (2) comprimés au coucher afin de contrôler les nausées et vomissements qui surviennent le matin; ajouter un (1) comprimé le matin et un (1) comprimé au milieu de l'après-midi pour contrôler les symptômes qui surviennent toute la journée. L'horaire d'administration peut être individualisé selon l'heure, la durée, la gravité et la fréquence des symptômes ressentis par la patiente. APO-DOXYLAMINE/B6 en comprimés à libération retardée peut être prescrit à n'importe quel trimestre de la grossesse.

APO-DOXYLAMINE/B6 est une préparation à libération retardée ayant un effet optimal lorsqu'il est pris 4 à 6 heures avant la manifestation anticipée des symptômes. L'action retardée peut être prolongée si les comprimés sont pris avec de la nourriture. Cependant, selon les données disponibles, la posologie recommandée ci-dessus devrait être suivie (consulter la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**).

Comme APO-DOXYLAMINE/B6 est une préparation sous forme de comprimés à libération retardée, il ne devrait pas être prescrit avec la mention au besoin (p.r.n.). Il est important de prendre APO-DOXYLAMINE/B6 chaque jour afin d'obtenir un effet optimal.

Avant de cesser complètement la prise d'APO-DOXYLAMINE/B6, il est recommandé de diminuer graduellement la posologie afin de prévenir une récurrence soudaine des symptômes.

Dose oubliée

Si la patiente s'aperçoit qu'elle a oublié une dose, elle devrait la prendre le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, elle devrait sauter la dose manquée et suivre la posologie qui lui a été prescrite.

Administration

Les comprimés APO-DOXYLAMINE/B6 se prennent par voie orale. APO-DOXYLAMINE/B6 est une préparation sous forme de comprimés à libération retardée; ils ne doivent donc pas être écrasés ou fractionnés.

SURDOSAGE

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

APO-DOXYLAMINE/B6 est une préparation à libération retardée. Il se peut donc que les signes et les symptômes d'intoxication n'apparaissent pas immédiatement.

Les signes et symptômes possibles d'intoxication peuvent comprendre l'agitation, la sécheresse buccale, les pupilles dilatées, la somnolence, les vertiges, la confusion mentale et la tachycardie. Si un traitement se révèle nécessaire, il convient de procéder à un lavage gastrique ou à l'administration de charbon activé, à l'irrigation intestinale totale et à un traitement symptomatique.

À des doses toxiques, la doxylamine produit des effets anticholinergiques notamment des crises convulsives, la rhabdomyolyse et le décès. Par ailleurs, le recours aux tests de dépistage par immunoessai pour détecter la présence du médicament dans l'urine peut donner de faux positifs pour la méthadone et la phencyclidine. Une étude prospective portant sur le surdosage de doxylamine a permis d'identifier que 16 des 27 patients ont développé une rhabdomyolyse et que 3 de ces 16 patients ont développé une insuffisance rénale aiguë.

Deux rapports de décès, impliquant de jeunes enfants qui ont ingéré accidentellement une association de doxylamine, de pyridoxine et de dicyclimine, ont été documentés.

Des décès attribuables à une surdose de doxylamine ont été signalés. Ces cas de surdose étaient caractérisés par le coma, des crises épileptiques tonico-cloniques et un arrêt cardio-respiratoire. Les enfants semblent présenter un risque élevé d'arrêt cardio-respiratoire. Une dose toxique pour les enfants de plus de 1,8 mg/kg a été signalée. Un enfant de 3 ans est décédé 18 heures après avoir ingéré 1 000 mg de succinate de doxylamine. Aucune corrélation n'a été établie entre la quantité de doxylamine ingérée, la concentration plasmatique de doxylamine et la symptomatologie clinique.

Selon les rapports de pharmacovigilance portant sur des cas de surdosage avec des produits contenant de la doxylamine, deux surdoses aiguës fatales ont été signalées au Programme Canada Vigilance. La dose ingérée et la concentration sanguine de doxylamine n'ont pas été mentionnées. Dans la littérature médicale, il est mentionné que la dose létale de doxylamine chez les humains est de 25 à 250 mg par kg de poids corporel.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) exerce l'action de deux composés différents. Le succinate de doxylamine (un antihistaminique) et le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆) exercent une action anti-nauséuse et anti-émétique.

L'action retardée d'APO-DOXYLAMINE/B6 permet à la dose prise le soir d'être efficace le lendemain matin, au moment où la patiente en a le plus besoin.

La doxylamine peut traverser la barrière hémato-encéphalique et possède une affinité élevée pour les récepteurs H1 dans le cerveau.

Le mode d'action d'APO-DOXYLAMINE/B6 est inconnu.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'APO-DOXYLAMINE/B6 a été caractérisée chez des femmes adultes non enceintes. Les paramètres pharmacocinétiques pour la doxylamine et la pyridoxine, incluant les métabolites de la vitamine B₆, le pyridoxal et le pyridoxal 5'-phosphate, sont présentés dans les tableaux 4 à 7.

Absorption :

Une étude ouverte a été menée chez 18 femmes adultes non enceintes en bonne santé, afin d'évaluer l'innocuité et le profil pharmacocinétique d'APO-DOXYLAMINE/B6 lorsqu'administré en dose unique (deux comprimés) ou en doses multiples (quatre comprimés par jour). Une dose unique d'APO-DOXYLAMINE/B6 (deux comprimés au coucher) a été administrée aux jours 1 et 2. Des doses multiples d'APO-DOXYLAMINE/B6 (un comprimé le matin, un comprimé l'après-midi et deux comprimés au coucher) ont été administrées aux jours 3 à 18. La pharmacocinétique d'une dose unique a été déterminée à l'aide d'échantillons sanguins prélevés avant et après l'administration de la dose au coucher du jour 1, le dernier échantillon ayant été récolté 24 heures suivant l'administration de la dose. La pharmacocinétique des doses multiples a été déterminée à l'aide d'échantillons sanguins prélevés avant et après l'administration de la dose au coucher du jour 18, le dernier échantillon ayant été prélevé 120 heures suivant l'administration de la dose. Des échantillons sanguins ont également été prélevés avant l'administration de la dose au coucher des jours 9, 10, 11, 16 et 17.

La doxylamine et la pyridoxine sont absorbées dans le tractus gastro-intestinal, principalement dans le jéjunum.

Les C_{max} pour la doxylamine et la pyridoxine sont atteintes en 7,5 et 5,5 heures, respectivement (voir tableau 4).

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques d'APO-DOXYLAMINE/B6 suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé

	Dose unique			Doses multiples		
	ASC _{0-t} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-t} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
Doxylamine	911,4 ± 205,6	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3 661,3 ± 1 279,2	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
Pyridoxine	39,3 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	59,3 ± 33,9	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3

	Dose unique			Doses multiples		
	ASC _{0-t} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-t} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
Pyridoxal	187,5 ± 44,7	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1 296,7 ± 363,1	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
Pyridoxal 5'-Phosphate	442,0 ± 155,6	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	4 766,3 ± 1 137,1	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6

L'administration de doses multiples d'APO-DOXYLAMINE/B6 entraîne une augmentation des concentrations de doxylamine ainsi qu'une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{0-t}. Le temps pour atteindre la concentration maximale n'est pas affecté par l'administration de doses multiples. L'indice d'accumulation moyen est de plus de 1,0 ce qui suggère que la doxylamine s'accumule après l'administration de doses multiples (voir le tableau 5).

Bien qu'aucune accumulation ne soit observée pour la pyridoxine, l'indice d'accumulation moyen pour chaque métabolite (le pyridoxal et le pyridoxal 5'-phosphate) est supérieur à 1,0 après l'administration de doses multiples d'APO-DOXYLAMINE/B6. Le temps pour atteindre la concentration maximale n'est pas affecté par l'administration de doses multiples (voir tableau 4).

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques d'APO-DOXYLAMINE/B6 suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples de APO-DOXYLAMINE/B6 chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé

		ASC _{0-t} (ng•h/mL)	ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Doxylamine moyenne ± É-T N = 18	Unique	911,4 ± 205,6	1 280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	Multiples	3661,3 ± 1 279,2	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
Pyridoxine moyenne ± É-T N = 18	Unique	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	Multiples	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

Effet de la nourriture :

L'administration de nourriture retarde l'absorption de la doxylamine. Ce retard est associé à une concentration maximale plus faible de la doxylamine, mais le degré d'absorption n'est pas affecté (voir le tableau 6).

L'effet de la nourriture sur la concentration maximale et le degré d'absorption des composantes de la pyridoxine est plus complexe puisque le pyridoxal, la pyridoxamine, le pyridoxal 5'-phosphate et la pyridoxamine 5'-phosphate contribuent également à l'activité biologique. La C_{max} du pyridoxal 5'-phosphate et son degré d'absorption sont comparables chez les sujets à jeun et chez les sujets nourris.

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétique de la doxylamine suivant l’administration d’APO-DOXYLAMINE/B6, après un repas et à jeun, chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé

		ASC _{0-t} (ng•h/mL)	ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Doxylamine moyenne ± É-T N = 42	À jeun	1 407,2 ± 336,9	1 447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	Après repas	1 488,0 ± 463,2	1 579,0 ± 422,7 ^a	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 ^a

^a N = 37

Distribution :

Le métabolite actif principal de la pyridoxine, le pyridoxal 5'-phosphate, est libéré dans la circulation (représentant au moins 60 % de la vitamine B₆ en circulation) et est fortement lié aux protéines, surtout à l’albumine.

Biotransformation :

La doxylamine est biotransformée dans le foie par N-désalkylation en ses principaux métabolites N-desméthyl-doxylamine et N, N-didesméthyl-doxylamine.

La pyridoxine est une prodrogue métabolisée principalement dans le foie. Le schéma métabolique de la pyridoxine est complexe et implique la formation de métabolites primaires et secondaires ainsi que l’interconversion à la pyridoxine.

Excrétion :

Les principaux métabolites de la doxylamine, la N-desméthyl-doxylamine et la N, N-didesméthyl-doxylamine, sont excrétés par les reins.

L’acide 4-pyridoxique, principal métabolite de la pyridoxine, est inactif et est excrété dans l’urine.

La demi-vie d’élimination terminale de la doxylamine est de 12,5 heures (voir le tableau 7).

Tableau 7 – Demi-vie d’élimination terminale (t_{1/2}) d’APO-DOXYLAMINE/B6 suivant l’administration d’une dose unique de deux comprimés chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé à jeun.

	t _{1/2} (h)
Doxylamine	12,6 ± 3,4
Pyridoxal 5'-phosphate	81,6 ± 42,2

Cancérogénicité et mutagenèse

Une étude cas-témoins a été réalisée par l'Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC) dans le but d'analyser la fréquence de cancer chez les enfants dont la mère a consommé du succinate de doxylamine, du chlorhydrate de dicyclomine et du chlorhydrate de pyridoxine.

Les données provenaient de rapports d'entrevues et de dossiers médicaux de 555 mères dont l'enfant (de moins de 15 ans) était atteint de cancer et de 1 110 mères dont les enfants composaient le groupe témoin apparié. L'ingestion maternelle d'anti-émétiques pendant la grossesse n'a pas été associée à une augmentation du risque de maladie maligne chez les enfants. Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence.

Populations particulières et états pathologiques

Race : Aucune donnée n'est disponible quant aux différences pharmacocinétiques du succinate de doxylamine ou du chlorhydrate de pyridoxine entre différentes races.

Insuffisance hépatique : Aucune donnée n'est disponible quant aux différences pharmacocinétiques du succinate de doxylamine ou du chlorhydrate de pyridoxine chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune donnée n'est disponible quant aux différences pharmacocinétiques du succinate de doxylamine chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Dans le cas du chlorhydrate de pyridoxine, certains métabolites sont excrétés par les reins. Aucune donnée ne laisse croire que cela pourrait modifier la posologie actuellement recommandée d'APO-DOXYLAMINE/B6.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) à l'abri de l'humidité. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manutention n'est nécessaire.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à libération retardée à 10 mg/10 mg : comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé, ronds et biconvexes, portant l'inscription « APO » sur un côté et « 10 » sur « 10 » sur l'autre. Chaque comprimé à libération retardée contient 10 mg de succinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine. Offerts en boîtes de 100 comprimés (10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés) et en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

En plus des ingrédients actifs (le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine), chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients non médicinaux suivants : citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de sodium, mannitol, stéarate de magnésium, talc.

Ce produit ne contient pas de gluten, de tartrazine, de sulfite, ni de lactose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

Succinate de doxylamine

Nom chimique :

Éthanamine, N,N-diméthyl-2-[1-phényl-1-(2-pyridinyl)éthoxy]-, butanédioate (1:1)

2-[α-[2-(diméthylamino)éthoxy]-α-méthylbenzyl] succinate de pyridine (1:1)

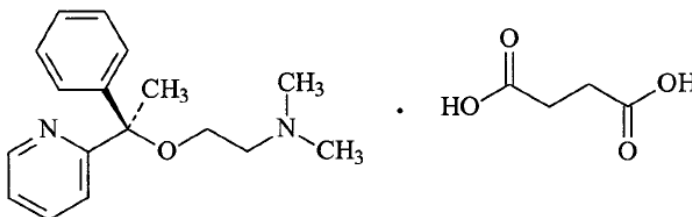
Formule moléculaire :

Succinate de doxylamine : $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

Masse moléculaire :

Succinate de doxylamine : 388,46 g/mol

Formule développée :



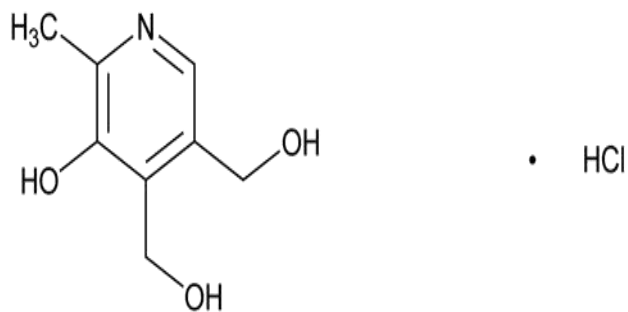
Propriétés physicochimiques¹ :

Description :

Le succinate de doxylamine est une poudre blanche ou presque blanche très soluble dans l'eau. Son profil de solubilité selon le pH indique qu'il est très soluble dans des conditions de pH physiologique (pH : 1,2-7,5). Le plus grand volume de milieu requis pour dissoudre la concentration la plus élevée (10 mg) dans des conditions de pH physiologique (pH : 1,2-7,5) est inférieur à 1 mL (moins de 250 mL). Selon les critères du système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutics

Partie ouverte de la FMM

Polymorphisme :	Classification System [BCS]), le succinate de doxylamine est donc un médicament très soluble. La forme polymorphe du succinate de doxylamine fabriqué par UQUIFA S.A. correspond à la norme de référence Ph. Eur.
Nom propre :	Chlorhydrate de pyridoxine
Nom chimique :	Chlorhydrate de diméthanol 5-hydroxy-6-méthyl-3,4-pyridine Chlorhydrate d'hydroxy-5 méthyl-6 pyridinediméthanol-3,4
Formule moléculaire :	Chlorhydrate de pyridoxine : $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	Chlorhydrate de pyridoxine : 205,64 (g/mol)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le chlorhydrate de pyridoxine est une poudre blanche ou presque blanche facilement soluble dans l'eau. Son profil de solubilité selon le pH indique qu'il est très soluble dans des conditions de pH physiologique (pH : 1,2-7,4). Le plus grand volume de milieu requis pour dissoudre la concentration la plus élevée (10 mg) dans des conditions de pH physiologique (pH : 1,2-7,4) est inférieur à 1 mL (moins de 250 mL). Selon les critères du système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutics Classification System [BCS]), le

chlorhydrate de pyridoxine est donc un médicament très soluble.

Point de fusion : 205 °C avec décomposition.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Des études de biodisponibilité comparative à double insu, croisées, avec répartition aléatoire et à dose unique ont été menées auprès de volontaires masculins et féminins en bonne santé, à jeun (n = 32) et nourris (n = 42). La vitesse et le degré d'absorption du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 comprimés à 10 mg/10 mg) d'APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Apotex inc.) et de Diclectin® (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Duchesnay Inc.). Les résultats des données d'observation sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 8 – Résumé des études de biodisponibilité comparative (sujets à jeun)

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative (doxylamine)				
Données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	1 276,05 1 323,15 (27,15)	1 276,05 1 323,15 (27,15)	99,58	96,35 à 102,93
ASC _∞ (ng•h/mL)	1 321,34 1 373,84 (28,13)	1 325,74 1 363,50 (24,21)	99,67	96,30 à 103,16
C _{max} (ng/mL)	94,40 96,56 (22,40)	92,36 94,00 (20,22)	102,21	98,22 à 106,36
T _{max} [‡] (h)	4,61 (11,93)	4,47 (19,88)		
t _{1/2} [§] (h)	12,29 (15,15)	12,19 (13,35)		
* APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Apotex inc.).				
† Diclectin® (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Duchesnay Inc.) a été acheté au Canada.				
‡ Médiane (intervalle) seulement.				
§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative (pyridoxine)				
Données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	35,32 38,26 (40,35)	34,59 37,25 (41,71)	102,11	94,09 à 110,82
ASC _∞ (ng•h/mL)	35,53 38,45 (40,12)	34,83 37,47 (41,44)	102,01	94,00 à 110,69
C _{max} (ng/mL)	32,97 37,55 (52,06)	38,48 44,00 (59,16)	85,69	71,84 à 102,22
T _{max} [‡] (h)	2,56 (29,95)	2,15 (43,55)		
t _{1/2} [§] (h)	0,31 (48,49)	0,39 (126,76)		
* APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Apotex inc.).				
† Diclectin® (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Duchesnay Inc.) a été acheté au Canada.				
‡ Médiane (intervalle) seulement.				
§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Tableau 9 – Résumé des données de biodisponibilité comparative (sujets nourris)

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative (doxylamine)				
Données d'observation/sujets nourris				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	1 268,59 1 303,52 (23,72)	1 283,46 1 323,40 (26,24)	98,84	96,41 à 101,33
ASC _∞ (ng•h/mL)	1 311,50 1 353,66 (26,06)	1 329,32 1 379,50 (29,60)	98,66	96,23 à 101,15
C _{max} (ng/mL)	71,90 74,19 (25,35)	75,80 78,04 (23,27)	94,86	88,06 à 102,18

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative (doxylamine) Données d'observation/sujets nourris Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
T_{max}^{Ψ} (h)	12,9 (51,30)	4,47 (19,88)		
$t_{1/2}^{\S}$ (h)	12,29 (15,15)	12,19 (13,35)		
* APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Apotex inc.). † Diclectin [®] (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Duchesnay Inc.) a été acheté au Canada. Ψ Médiane (intervalle) seulement. \S Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Valeurs initiales corrigées

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative (pyridoxal 5'-phosphate) Données d'observation/sujets nourris Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC_{72} (ng•h/mL)	1 092,66 1 155,63 (34,32)	1 170,47 1 273,43 (42,70)	93,35	86,98 à 100,19
C_{max} (ng/mL)	32,74 34,05 (27,83)	36,30 39,53 (47,88)	90,18	83,90 à 96,93
T_{max}^{\S} (h)	17,5 (36,37)	17,4 (60,33)		
* APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Apotex inc.). † Diclectin [®] (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à 10 mg/10 mg (Duchesnay Inc.) a été acheté au Canada. \S Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

Études de biodisponibilité relative

Dans une étude croisée bidirectionnelle avec répartition aléatoire réalisée auprès de 18 femmes non enceintes en bonne santé, l'absorption du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine contenus dans le traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée (2 x [10 mg + 10 mg]) a été comparée à une association de référence équivalente de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine en solution orale (20 mL x 10 mg/10 mL) administrée à jeun. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau ci-

après. Les propriétés de l'action retardée de l'association de succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée sont clairement démontrées par les différentes valeurs T_{max} observées pour la doxylamine, la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxine totale entre le traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée et la solution correspondante. Les valeurs sont 3 fois plus élevées pour la doxylamine, 6 fois plus élevées pour la pyridoxine, 4 fois plus élevées pour le pyridoxal et 6 fois plus élevées pour la pyridoxine totale dans la préparation en comprimés que dans la solution orale. Pour ce qui est du pyridoxal 5'-phosphate, les valeurs T_{max} étaient similaires.

Les concentrations plasmatiques maximales obtenues avec la solution orale sont plus élevées que celles obtenues avec la préparation sous forme de comprimés à libération retardée pour la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxine totale. Ces résultats étaient prévisibles puisque des comprimés à libération retardée sont comparés à une solution orale. Les médicaments en solution orale sont faciles à absorber puisqu'ils sont déjà dissouts. Les composantes de la doxylamine et de la pyridoxine des comprimés à libération retardée sont entièrement absorbées comparativement à une dose équivalente administrée sous forme de solution orale.

Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée obtenus auprès de volontaires féminins en bonne santé - comprimé à libération retardée vs solution orale

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) de la doxylamine		Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) de la pyridoxine	
	Traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée	Solution orale	Traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée	Solution orale
ASC_{0-t} (ng•h/mL)	1 611,93 1 678,19 (32,69)	1 560,91 1 616,85 (28,3)	47,27 51,41 (45,17)	60,38 64,95 (41,48)
$ASC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	1658,66 1728,89 (33,04)	1 602,06 1 659,51 (28,30)	55,48 59,34 (37,66)	61,69 66,37 (39,71)
C_{max} (ng/mL)	89,5 90,4 (14,45)	97,2 98,7 (18,3)	44,5 50,7 (61,12)	87,4 96,5 (48,35)
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique		Moyenne géométrique Moyenne arithmétique	

	(CV %) de la doxylamine		(CV %) de la pyridoxine	
T _{max} (h)	6,10 (28,99)	2,04 (41,62)	3,81(31,40)	0,618 (29,04)
t _{1/2} (h)	11,76 (28,93)	11,91 (25,46)	0,34 (44,52)	0,26 (25,65)
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) du pyridoxal		Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) du pyridoxal 5'- phosphate	
	Traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée	Solution orale	Traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée	Solution orale
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	114,50 124,02 (37,65)	142,11 149,72 (33,52)	1 300,32 1 678,90 (73,75)	1 236,61 1 600,38 (80,33)
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	163,15 175,86 (34,61)	178,25 188,53 (35,27)	2 998,54 3 094,17 (31,94)	2 926,95 3 451,65 (61,71)
C _{max} (ng/mL)	59,4 62,3 (30,72)	80,2 82,8 (25,65)	40,5 42,9 (40,86)	39,6 41,6 (34,97)
T _{max} (h)	4,84 (29,75)	1,15 (22,49)	8,59 (32,28)	7,64 (50,82)
t _{1/2} (h)	1,51 (56,22)	1,27 (46,14)	55,64 (44,13)	59,05 (53,80)
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%) de la pyridoxine totale*			
	Traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée	Solution orale		
ASC _{0-t} (pmol•h/mL)	6 712,85 8 027,65 (64,48)	6 475,51 7 815,21 (70,32)		
ASC _{0-∞} (pmol•h/mL)	12 828,78 14 234,92 (51,24)	13 850,42 15 886,49 (56,66)		
C _{max} (pmol/mL)	684	994		

	709 (28,57)	1 039,61 (32,33)
T _{max} (h)	4,50 (33,65)	0,764 (36,33)

* La pyridoxine totale comprend la pyridoxine, le pyridoxal et le pyridoxal 5'-phosphate.

TOXICOLOGIE

Toxicologie reproductive

Tyl *et al.* ont étudié un médicament contenant des concentrations égales de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine chez les rats à des doses de 0, 200, 500 et 800 mg/kg/jour. Les toxicités maternelles et fœtales ont été mises en évidence avec les deux doses les plus élevées. La toxicité pour le développement comprenait une viabilité prénatale réduite et un poids fœtal réduit par portée (500 et 800 mg/kg/jour). Aucun effet tératogène de ce médicament n'a été détecté, même à une dose maternelle toxique de 800 mg/kg/jour. La découverte de changements squelettiques mineurs observés à des doses toxiques élevées seulement, comme l'atrophie de la 13^e côte, correspond à ce qui survient dans les cas de toxicité générale.

Des études sur la tératologie chez les lapins et des études sur la reproduction chez les rats ont été menées avec le succinate de doxylamine seul, le chlorhydrate de dicyclomine seul et une association médicamenteuse de succinate de doxylamine, de chlorhydrate de dicyclomine et de chlorhydrate de pyridoxine. L'un des trois groupes de rats a reçu 3 à 60 mg/kg/jour de l'association médicamenteuse, tandis que les deux autres groupes ont reçu 10 à 100 mg/kg/jour de dicyclomine ou de doxylamine. Dans les trois groupes de lapins, 3 à 30 mg/kg/jour de l'association médicamenteuse et 10 à 100 mg/kg/jour de chlorhydrate de dicyclomine ou de succinate de doxylamine ont été administrés. On n'a noté aucune augmentation de malformations congénitales ou autres effets indésirables durant la grossesse comparativement aux groupes non exposés. Chez les lapins, aucune de ces composantes n'a semblé avoir d'effet nuisible sur les paramètres de reproduction tels le bon déroulement de la grossesse, la taille de la portée ou le poids fœtal, sauf lorsque des niveaux de toxicité (100 mg/kg/jour de succinate de doxylamine ou de chlorhydrate de dicyclomine) ont été atteints. Chez les rats, ces mêmes médicaments n'ont produit aucune altération quant à la reproduction, la conception, le déroulement de la grossesse, la taille de la portée ou le poids fœtal, quoiqu'une faible diminution dans le gain de poids néonatal soit survenue, en relation avec la dose, chez les portées de rats nés de mères traitées par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de dicyclomine.

Dans la première partie de leur recherche, Hendrickx *et al.* ont évalué l'embryotoxicité du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine dans une étude non contrôlée menée à petite échelle auprès de singes cynomolgus, de singes rhesus ou de babouins au stade prénatal ou nés à terme. Certains babouins ont reçu du succinate de doxylamine seul au lieu du traitement d'association. Les médicaments ont été administrés pendant presque toute la période d'organogenèse (du 22^e au 50^e jour de gestation). Dans ces études sur la tératogénicité et pour les 3 espèces, les effets associés à l'exposition *in utero* au traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine semblent se limiter à un retard de fermeture du septum ventriculaire, évident à 100 jours de

gestation, mais pas à terme. Des communications inter-ventriculaires (CIV) ont été observées chez 6 (40 %) des singes cynomolgus, 2 (18 %) des singes rhésus et 3 (23 %) des babouins à l'examen prénatal (au 100^e jour de gestation). Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence et aucune autre malformation cardiaque ou extracardiaque n'a été observée sauf pour un fœtus de babouin atteint de multiples malformations. Aucune malformation n'a été observée chez les singes cynomolgus ayant reçu le traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine pendant des périodes de 4 jours comprises entre le 22^e et le 41^e jour de gestation. Aucune association n'a été établie entre ce traitement d'association et la survenue de malformations non cardiaques. Chez les singes examinés à terme, il n'y a eu aucun cas de CIV, mais un des singes cynomolgus avait une anomalie de la valvule mitrale. Ceci suggère un retard intra-utérin dans la fermeture du septum ventriculaire chez les singes, mais que cette fermeture se produirait avant la naissance.

Dans la deuxième partie de cette étude, le potentiel embryotoxique et tératogène du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine chez les singes cynomolgus nés à terme a été observé. Le traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés pulvérisés ou un placebo ont été administrés à double insu par intubation naso-gastrique, entre le 22^e et le 50^e jour de gestation, à des doses environ 2, 5 et 20 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH). Les fœtus sont nés par césarienne presque à terme et ont été examinés. Aucune malformation congénitale n'a été observée et aucun signe de toxicité n'a été mis en évidence chez l'embryon, le fœtus ou la mère.

Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité chez les rats et les souris ont été menées sur une période de deux ans au *National Center for Toxicological Research* (NCTR) des États-Unis. Les rongeurs ont reçu du succinate de doxylamine à des doses de 0, 500, 1 000 et 2 000 parties par million (ppm) pour les rats et à des doses de 0, 190, 375 et 750 ppm pour les souris. Il n'y a eu aucune augmentation de lésions néoplastiques chez les rats femelles. Des néoplasmes hépatiques ont été observés chez les rats mâles, uniquement dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Une analyse des tendances a démontré une augmentation significative ($p = 0,05$) de la fréquence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires à des doses élevées de succinate de doxylamine, mais la fréquence plus élevée d'une seule de l'une ou l'autre de ces lésions dans le groupe ayant reçu des doses élevées n'était pas significative en comparaison des groupes témoins. La fréquence de ces lésions correspondait aux paramètres observés historiquement chez les rats de cette lignée et les résultats ne sont pas considérés cliniquement pertinents chez les humains.

Lors de l'essai biologique effectué sur des souris, les tumeurs démontrant une augmentation statistiquement significative comparativement au groupe témoin d'après l'analyse des tendances et les comparaisons par paires incluaient des adénomes hépatocellulaires et des adénomes de cellules folliculeuses thyroïdiennes. Le succinate de doxylamine a généré une augmentation significative des adénomes hépatocellulaires dans le groupe de souris mâles ayant reçu des doses moyennes à élevées et dans le groupe de souris femelles ayant reçu des doses élevées. Aucune augmentation de la fréquence de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et aucun carcinome hépatocellulaire chez les souris femelles n'a été observée. Une augmentation

d'adénomes de cellules folliculeuses thyroïdiennes a également été constatée chez les souris des deux sexes ayant reçu le traitement. Ces observations dénotent un déséquilibre hormonal dû à l'induction du cytochrome P450 par le succinate de doxylamine chez les souris. Puisque l'induction enzymatique n'est pas observée chez les êtres humains, l'utilisation clinique du succinate de doxylamine n'est pas considérée comme présentant un risque de cancer.

RÉFÉRENCES

1. The American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2011*. Ed. Methesda, Maryland: ASHP;2011:3-5.
2. Syed H, Som S, Khan N, Faltas W. Doxylamine toxicity: seizure, rhabdomyolysis and false positive urine drug screen for methadone. *BMJ Case Reports*. 2009;doi:10.1136/bcr.09.2008.0879.
3. Ornstein M, Einarson A, Koren G. Bendectin/Diclectin for morning sickness: A Canadian follow-up of an American tragedy. *Reprod Toxicol*. 1995;9(1):1-6.
4. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*. 1994;50:27-37.
5. Einarson TR, Leeder SJ, Koren G. A method for meta-analysis of epidemiological studies. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988;22:813-24.
6. Special Advisory Committee, Health Protection Branch. Report on the safety of Bendectin/Diclectin for use in the management of nausea and vomiting of pregnancy. Canadian Health and Welfare Department. Août 1989.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Nausea and vomiting of pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No. 52*. 2004;103(4):803-15.
8. Brent RL. Bendectin: Review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol*. 1995;9(4):337-49.
9. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1128-37.
10. Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects II: Ecological analyses. *Birth Defects Research A Clin Mol Teratol*. 2003;67:88-97.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008:xxiii, 580-6, 2029-45.
12. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation treatment option and risk assessment*. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands: Academic Press;2007:83-6.
13. Hale T. *Medications and mothers' milk*. 14th ed. Amarillo, Texas: Pharmasoft Publishing; 2006:3412.
14. McGuinness BW, Binns DT. 'Debendox' in pregnancy sickness. *J R Coll Gen Pract*. 1971;21:500-3.
15. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:824-31.
16. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC *et al*. Directive clinique de la SOGC. Prise en charge des nausées et vomissements durant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(10):824-31.
17. Mazzotta P, Magee L, Koren G. Therapeutic abortions due to severe morning sickness. Unacceptable combination. *Can Fam Physician*. 1997;43:1055-7.
18. Mazzotta P, Magee LA, Koren G. The association between abortion and nausea and vomiting of pregnancy. *State of the Art 2000*. Toronto: The Motherisk Program;2000;149-56.

19. Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:72, 379, 445, 590, 1159, 1562.
20. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 47th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
21. Molckovsky A, Pirzada KS. *The Toronto Notes*. 20th ed. 2004;ER46-ER47.
22. Jo Y-I, Song J-O, Park J-H, Koh S-Y, Lee S-M, Seo T-H, *et al*. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:617-22.
23. Bayley M, Walsh FM, Valaske MJ. Fatal overdose from Bendectin. *Clin Pediatr (Philadelphia)*. Mai 1975;14(5):507-9.
24. Meadow SR. Poisoning from delayed release tablets. *Br Med J*. 1972 Feb:512.
25. Koppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol*. 1987;6(5):335-9.
26. Bockholdt B, Klug E, Schneider V. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int*. 1^{er} juin 2001;119(1):138-40.
27. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:881-4.
28. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. 1991;78:33-6.
29. Bishai R, Mazzotta P, Atanackovic G, Levichek Z, Pole M, Magee LA, *et al*. Critical appraisal of drug therapy for nausea and vomiting of pregnancy: II. Efficacy and safety of Diclectin (doxylamine-B6). *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7:138-43.
30. Luna BG, Scavone JM, Greenblatt DJ. Doxylamine and diphenhydramine pharmacokinetics in women on low-dose estrogen oral contraceptives. *J Clin Pharmacol*. 1989;29:257-60.
31. Fonda ML, Trauss C, Guempel UM. The binding of pyridoxal 5'-phosphate to human serum albumin. *Arch Biochem Biophys*. 1991;288(1):79-86.
32. Zempleni J, Kübler W. The utilization of intravenously infused pyridoxine in humans. *Clin Chim Acta*. 1994;229:27-36.
33. McCormick D, Chen H. Recent advances in nutritional science. Update on interconversions of vitamin b-6 with its coenzyme. *J Nutr*. 1999;129:325-7.
34. McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. *Physiol Rev*. 1989;69(4):1170-98.
35. McKinney PA, Cartwright RA, Stiller CA, Hopton PA, Mann JR, Birch JM, *et al*. Inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): Childhood cancer and the consumption of Debendox and related drugs in pregnancy. *Br J Cancer*. 1985;52:923-9.
36. Coburn SP, Reynolds RD, Mahuren JD, Schaltenbrand WE, Wang Y, Ericson KL, *et al*. Elevated plasma 4-pyridoxic acid in renal insufficiency. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:57-64.
37. Einarson A, Koren G. Dicetel/Diclectin. Dispensing errors continue despite warnings to pharmacists. *Can Pharmacy Journal*. 2001;27-8.
38. Bailey B, Einarson A, Koren G. Alert over sound-alike drugs [Letter]. *Can Med Assoc J*. 1997;157(1):16, 18.

39. Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of Bendectin in CD rats. *Teratology*. 1988;37:539-52.
40. Gibson JP, Staples RE, Larson EJ, Kuhn WL, Holtkamp DE and Newberne JW. Teratology and reproduction studies with an antinauseant. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1968;13:439-47.
41. Hendrickx AG, Cukierski M, Prahalada S, Janos G and Rowland J. Evaluation of Bendectin embryotoxicity in nonhuman primates: I. Ventricular septal in prenatal macaques and baboon. *Teratology*. 1985;32:179-89.
42. Hendrickx AG, Cukierski M, Prahalada S, Janos G, Booher S and Nyland T. Evaluation of Bendectin embryotoxicity in nonhuman primates: II. Double-blind study in term cynomolgus monkeys. *Teratology*. 1985;32:191-4.
43. Thompson GA, St. Peter JV, Heise MA, Zebulun D, Horowitz ZD, Salyers GC, *et al.* Assessment of doxylamine influence on mixed function oxidase activity upon multiple dose oral administration to normal volunteers. *J Pharm Sci*. 1996;85(11):1242-7.
44. Skare JA, Murphy VA, Bookstaff RC, Thompson GA, Heise MA, Horowitz ZD, *et al.* Safety assessment of OTC drugs: Doxylamine succinate. *Arch Toxicol*. 1995;(Suppl. 17):326-40.
- 45) Monographie de produit – Diclectin® (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à action retardée) à 10 mg/10 mg. Duchesnay Inc. (Canada), numéro de contrôle de la présentation : 186421. Date de révision : 8 mars 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATRICES**Pr APO-DOXYLAMINE/B6
(Succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-DOXYLAMINE/B6 et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur APO-DOXYLAMINE/B6. Il ne remplace pas une consultation avec votre médecin, votre pharmacien ou un professionnel de la santé. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre pharmacien ou un professionnel de la santé. Conservez ce dépliant avec le médicament; vous aurez peut-être à le relire. Comme APO-DOXYLAMINE/B6 est un médicament d'ordonnance, il devrait être utilisé uniquement sous la supervision d'un médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Indications :**

Pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. APO-DOXYLAMINE/B6 peut être utilisé à n'importe quel trimestre de la grossesse.

Mode d'action :

APO-DOXYLAMINE/B6 exerce l'action anti-nauséuse et anti-émétique de deux ingrédients différents : le succinate de doxylamine (un antihistaminique) et le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆).

Contre-indications :

Vous ne devriez pas prendre APO-DOXYLAMINE/B₆ si :

- vous êtes allergique à APO-DOXYLAMINE/B₆ ou à l'un des ingrédients non médicinaux qui le composent;
- vous êtes atteinte de l'une des affections suivantes : risque de crise d'asthme, glaucome à angle fermé, ulcère peptique sténosant, obstruction pyloroduodénale, obstruction du col vésical;
- vous recevez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) [ex. certains antidépresseurs, le linézolide (un antibiotique), du bleu de méthylène (un colorant utilisé pour le diagnostic)].

Ingrédients médicinaux :

Les ingrédients médicinaux d'APO-DOXYLAMINE/B6 sont le succinate de doxylamine (un antihistaminique) et le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆).

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux d'APO-DOXYLAMINE/B6 sont les suivants : citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de sodium, mannitol, stéarate de magnésium, talc.

Forme posologique :

APO-DOXYLAMINE/B6 (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) en comprimés à libération retardée à 10 mg/10 mg : comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé, ronds et biconvexes, portant l'inscription « APO » sur un côté et « 10 » sur « 10 » sur l'autre. Chaque comprimé à libération retardée contient 10 mg de succinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

APO-DOXYLAMINE/B6 peut causer de la somnolence. La prudence est de rigueur lors de la pratique d'activités qui requièrent de la vigilance telles la conduite automobile ou l'opération de machinerie lourde. Tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à ce médicament, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

APO-DOXYLAMINE/B6 peut passer dans le lait maternel. De l'agitation inhabituelle, de l'irritabilité ou de la sédation (somnolence) peuvent survenir chez le nourrisson. Les femmes qui allaitent et qui prennent APO-DOXYLAMINE/B6 ne devraient pas allaiter ou devraient éviter d'utiliser APO-DOXYLAMINE/B6 pendant d'allaitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez APO-DOXYLAMINE/B6 avec de l'alcool ou d'autres médicaments tels des médicaments contre la toux ou le rhume, des analgésiques ou des tranquillisants, il se peut que vous ressentiez une somnolence accrue.

Vous devriez consulter votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments (d'ordonnance ou en vente libre) ou des produits naturels/à base d'herbes médicinales, en particulier :

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) [ex. le linézolide (un antibiotique), le bleu de méthylène (un colorant utilisé pour le diagnostic)];
- des médicaments antimuscariniques (utilisés dans le traitement de diverses affections tels les troubles intestinaux, urinaires ou du système respiratoire, la maladie de Parkinson, certaines conditions cardiaques et l'insomnie);
- de l'alcool et autres déprimeurs du système nerveux central tels des médicaments pour traiter l'anxiété, les crises convulsives, les troubles mentaux et les allergies, ainsi que les somnifères, les anesthésiants (utilisés en chirurgie) et certains antidouleurs.

d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes. Vous ne devez pas l'utiliser vous-même pour un état autre que celui pour lequel il vous a été prescrit.

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou coupés.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-DOXYLAMINE/B6, prenez-la dès que possible. Par contre, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, sautez la dose manquée, et retournez à votre posologie régulière. N'essayez pas de rattraper la dose manquée en prenant une double dose.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

APO-DOXYLAMINE/B6 est une préparation à libération retardée qui atteint son effet optimal lorsqu'il est pris de 4 à 6 heures avant l'apparition des symptômes anticipés et il devrait être pris quotidiennement. Si les comprimés sont ingérés avec de la nourriture, le soulagement des symptômes peut prendre plus de temps.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un 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.

Posologie habituelle :

APO-DOXYLAMINE/B6 devrait être pris tel que prescrit par votre médecin ou professionnel de la santé.

Si vous suspectez une surdose accidentelle, consultez d'urgence un médecin. N'attendez pas que les signes ou symptômes apparaissent avant de consulter un médecin; ils pourraient ne pas survenir immédiatement.

1. Prenez deux comprimés APO-DOXYLAMINE/B6 au coucher afin de contrôler les nausées et vomissements qui surviennent le matin.
2. Prenez 1 comprimé le matin puis,
3. Prenez 1 comprimé au milieu de l'après-midi pour contrôler les symptômes qui surviennent toute la journée.

Les signes et symptômes d'une surdose sont l'agitation, la sécheresse buccale, les pupilles dilatées, la somnolence, les étourdissements, la confusion mentale et les battements cardiaques rapides.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Votre médecin ou professionnel de la santé pourra ajuster votre horaire d'administration selon votre état.

Comme tout autre médicament, APO-DOXYLAMINE/B6 peut causer certains effets secondaires. Vous pourriez ne pas en avoir. Pour la plupart des patientes, ces effets secondaires seront probablement mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves. Certains de ces effets secondaires ne seront pas nécessairement liés à la dose. Consultez votre médecin si vous avez ces effets secondaires ou d'autres effets secondaires; un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.

Ne cessez pas le traitement par APO-DOXYLAMINE/B6 de votre propre chef. Consultez toujours votre médecin ou professionnel de la santé. Lorsque vous cesserez de prendre APO-DOXYLAMINE/B6, il ou elle diminuera graduellement votre posologie de façon à prévenir le retour subit des nausées et des vomissements.

Si vous avez une réaction allergique (notamment des éruptions cutanées, de l'urticaire, de l'enflure, de la difficulté à respirer) ou tout autre effet secondaire

Ce médicament a été prescrit spécifiquement pour vous et votre état de santé actuel. Ne le donnez pas à

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

grave ou inhabituel, communiquez immédiatement avec les services médicaux d'urgence.

Les effets secondaires associés à APO-DOXYLAMINE/B6 sont : la somnolence, les étourdissements, la nervosité, la douleur gastrique, la céphalée, la diarrhée, l'irritabilité ou l'insomnie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le médicament et consultez d'urgence un médecin
		Cas graves	Tous les cas	
Fréquent	Aucun			
Très rare	Désorientation			✓
	Difficulté à uriner		✓	
	Rythme cardiaque irrégulier			✓
	Crises d'épilepsie			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu qui surviendrait pendant que vous prenez APO-DOXYLAMINE/B6, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez vos comprimés APO-DOXYLAMINE/B6 en lieu sûr et hors de la portée des enfants.

Conservez les comprimés APO-DOXYLAMINE/B6 à température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

Signalement des effets secondaires soupçonnés

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

Trois façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC}.

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.apotex.ca/produits>, ou en communiquant avec le promoteur DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708. Le présent document a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Si vous désirez vous inscrire au programme de surveillance du traitement d'association par le succinate de doxylamine et le chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à libération retardée, veuillez téléphoner au 1-800-667-4708.

Dernière révision : 7 septembre 2016.