

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Diclectin**[®]

Succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine
en comprimés à action retardée

(10 mg/10 mg)

Antinauséux contre les nausées et vomissements de la grossesse

Duchesnay Inc.
950, boul. Michèle-Bohec
Blainville, Québec
Canada, J7C 5E2

Date de révision :
15 février 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 186421

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	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES	16
TOXICOLOGIE.....	18
RÉFÉRENCES	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	23

Diclectin®

(succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine en comprimés à action retardée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Renseignements sommaires sur le produit Diclectin®

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 10 mg/10 mg	alcool dénaturé, alcool isopropylique, bicarbonate de soude, cellulose microcristalline 102, cire de carnauba en poudre, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hypromellose, laurylsulfate de sodium, n-butanol, PEG 400, PEG 8000, polysorbate 80, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, talc, trisilicate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Diclectin® (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) est indiqué pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

Diclectin® 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 formulation;
- 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 méthylthioninium (bleu de méthylène)].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

En raison des propriétés anticholinergiques des antihistaminiques, il faut faire preuve de prudence lorsque Diclectin[®] est pris en concomitance avec d'autres médicaments ou de l'alcool.

Carcinogénèse et mutagénèse

Se référer à la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour 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 (se référer à la section **SURDOSAGE**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Diclectin[®] est destiné à l'usage des femmes enceintes. L'utilisation d'une combinaison de succinate de doxylamine et de 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 formulations 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.

Diclectin[®] 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 grossesse après l'utilisation de la combinaison du succinate de doxylamine et du 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 en rapport avec 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 de la combinaison de succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine, avec ou sans chlorhydrate de dicyclomine, et des anomalies fœtales.

En 1989, un rapport sur l'innocuité de Bendectin/Diclectin[®] pour la prise en charge des NVG a été rédigé par un groupe d'experts pour le Comité consultatif spécial de 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 disponible au Canada. Diclectin[®] 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/Diclectin 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 maternel, 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 de Diclectin® 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.

Allaitement maternel :

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 l'enfant allaité. La prudence est recommandée, en particulier chez les enfants 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 Diclectin® ne présentent pas de risque pour l'enfant allaité. Les mères qui allaitent et qui utilisent Diclectin® ne devraient pas allaiter ou devraient éviter l'utilisation de Diclectin® pendant la période d'allaitement.

Risques professionnels

Diclectin® 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 au 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, les céphalées, 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 à un médicament déterminés 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 randomisée à double insu réalisée auprès de 2308 femmes aux prises avec des NVG, diverses combinaisons de succinate de doxylamine, de chlorhydrate de dicyclomine et de chlorhydrate de pyridoxine (de 10 mg chacun) ont été comparées à un placebo dans une étude à 8 bras. L'incidence 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 les céphalées (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 comparative à double insu d'un placebo et d'un médicament combiné (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 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 actif contre 0 % dans le groupe placebo, de la fatigue par 2/41 (5 %) dans le groupe 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 céphalées.

L'innocuité de doses supérieures à la dose maximale approuvée de Diclectin[®] 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 normales allant jusqu'à 4 comprimés par jour et 102 femmes ont reçu une dose supérieure à la dose maximale approuvée (supradose) de 5 à 12 comprimés par jour. Même avec une dose maximale moyenne de Diclectin[®] deux fois plus élevée, les femmes qui ont reçu la supradose n'ont pas présenté une plus grande prévalence d'effets indésirables de Diclectin[®]. Dans le groupe supradose, 32 % (31/97) ont signalé de la somnolence et/ou de la fatigue, comparativement à 35 % (42/122) chez les sujets ayant reçu des doses normales. 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).

Dans une étude de biodisponibilité relative croisée et bidirectionnelle (02163), réalisée auprès de 22 femmes non enceintes en bonne santé, le taux et le degré d'absorption de Diclectin[®] ont été comparés à une combinaison 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 (Diclectin[®]) 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 un total de 74 événements indésirables post-dose).

Dans une étude croisée bidirectionnelle (02191) réalisée auprès de 22 femmes non enceintes en bonne santé, l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de Diclectin[®], administré chez des sujets à jeun et chez des sujets non à jeun, a été évalué. 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 un total de 51 événements indésirables post-dose).

Dans une étude croisée bidirectionnelle (70294) réalisée auprès de 44 femmes non enceintes en bonne santé, l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de Diclectin[®], administré chez des sujets à jeun et chez des sujets non à jeun, a été évalué. 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 (patientes du groupe traité). 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 site 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 du groupe traité (n=44).

Dans une étude croisée unidirectionnelle (70381) réalisée auprès de 18 femmes non enceintes en bonne santé, l'innocuité et le profil pharmacocinétique de Diclectin[®], administré en dose unique ou en doses multiples (40 mg par jour), ont été évalués. 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 (patientes du groupe à l'étude). Aucun de ces événements indésirables n'était sérieux. Les événements indésirables rapportés le plus souvent étaient la « nausée » signalée par 9 sujets et la « céphalée » signalée par 8 des sujets du groupe à l'étude (n=18).

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucun 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 de Diclectin[®]. 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.

Circonstances sociales : trouble mental*

Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales : avortement spontané, bébé prématuré*, hypokinésie fœtale*, ictère néonatal*, mort intra-utérine*, syndrome de détresse fœtale*, travail prématuré*

Investigations : baisse des pulsations brachiales, perte de poids

Lésions, empoisonnement et complications procédurales : surdose

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 des tissus cutanés et sous-cutanés : angio-œdème, décoloration cutanée, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, érythème multiforme, hyperhydrose, prurit

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

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

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

Troubles généraux et conditions liées au site d'administration : décès, douleur, écume buccale, fatigue, inconfort, retard de développement*, irritabilité†, malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage au médicament, syndrome de sevrage néonatal au médicament*

Troubles métaboliques et alimentaires : hyperglycémie, hypokaliémie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleur aux extrémités, douleur musculo-squelettique

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

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie

Troubles vasculaires : hypotension, froideur périphérique

* chez le fœtus/l'enfant

† chez la femme et l'enfant

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle sur l'interaction médicament-médicament n'a été menée en rapport avec Diclectin®.

Tableau 1 – Interactions théoriques médicament/médicament pour le succinate de doxylamine

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

Tableau 2 – Interactions théoriques médicament/médicament pour le chlorhydrate de pyridoxine

Médicaments	Effet	Commentaire clinique
Lévodopa	Diminue 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 de Diclectin[®] peut être prolongé lorsque les comprimés sont pris avec de la nourriture (se référer à 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 preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Deux (2) comprimés à action retardée Diclectin[®] au coucher afin de contrôler les nausées et vomissements qui surviennent le matin; ajouter un (1) comprimé à action retardée le matin et un (1) comprimé à action retardée 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 sévérité et la fréquence des symptômes ressentis par la patiente. Diclectin[®] peut être prescrit à n'importe quel trimestre de la grossesse.

Diclectin[®] est une formulation à action retardée ayant un effet optimal lorsqu'il est pris 4 à 6 heures avant la manifestation anticipée des symptômes. L'effet retard peut être prolongé si les comprimés sont pris avec de la nourriture. Cependant, selon les données disponibles, la posologie recommandée ci-dessus devrait être suivie (se référer à la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**).

Comme les comprimés Diclectin[®] ont une formulation à action retardée, ils ne devraient pas être prescrits avec la mention au besoin (p.r.n.). Il est important de prendre Diclectin[®] à chaque jour afin d'obtenir un effet optimal.

Avant de cesser complètement la prise de Diclectin[®], 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 Diclectin[®] se prennent par voie orale. Les comprimés Diclectin[®] ont une formulation à action retardée; ils ne doivent donc pas être écrasés ou fractionnés.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose suspectée, communiquez avec votre centre régional antipoison.

Diclectin[®] est un comprimé à action retardée. Il se peut donc que les signes et les symptômes d'intoxication ne soient pas apparents immédiatement.

Les signes et les symptômes possibles d'intoxication peuvent comprendre notamment l'agitation, la sècheresse buccale, les pupilles dilatées, la somnolence, les vertiges, la confusion mentale et la tachycardie. Si un traitement se révèle nécessaire, celui-ci consiste en un lavement gastrique ou du charbon activé, l'irrigation complète de l'intestin et 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 basés sur immunoessais 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 combinaison de doxylamine, de pyridoxine et de dicyclomine, 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 tonico-cloniques et un arrêt cardio-respiratoire. Les enfants semblent présenter un risque élevé d'arrêt cardio-respiratoire. Une dose de plus de 1,8 mg/kg, toxique pour des enfants, a été signalée. Un enfant de 3 ans est décédé 18 heures après avoir ingéré 1000 mg de succinate de doxylamine. Aucune corrélation n'a été établie entre la quantité de doxylamine ingérée, le niveau plasmatique de doxylamine et la symptomatologie clinique.

Selon des rapports post-commercialisation portant sur le surdosage de 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

Diclectin[®] (succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine) procure 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 de Diclectin[®] 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 mécanisme d'action de Diclectin® est inconnu.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de Diclectin® 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 3 à 6.

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 de Diclectin® lorsqu'administré en dose unique (deux comprimés) ou en doses multiples (quatre comprimés par jour). Une dose unique de Diclectin® (deux comprimés au coucher) a été administrée aux jours 1 et 2. Des doses multiples de Diclectin® (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'ingestion au coucher du jour 1, le dernier échantillon ayant été récolté 24 heures suivant l'ingestion. La pharmacocinétique des doses multiples a été déterminée à l'aide d'échantillons sanguins prélevés avant et après l'ingestion de la dernière dose au coucher du jour 18, le dernier échantillon ayant été prélevé 120 heures suivant l'ingestion. Des échantillons sanguins ont également été prélevés avant l'ingestion au coucher aux jours 9, 10, 11, 16 et 17.

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

Les C_{max} pour la doxylamine et la pyridoxine sont atteints en 7,5 et 5,5 heures, respectivement (se référer au tableau 3).

Tableau 3 – Pharmacocinétique de Diclectin® administré en dose unique ou en doses multiples chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé

	Dose unique			Doses multiples		
	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{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	3661,3 ± 1279,2	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
Pyridoxal	187,5 ± 44,7	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1296,7 ± 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	4766,3 ± 1137,1	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6

L'administration de doses multiples de Diclectin® entraîne une augmentation des concentrations de doxylamine ainsi qu'une augmentation du C_{max} et de l'AUC_{0-dernier}. 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 4).

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 de Diclectin®. Le temps pour atteindre la concentration maximale n'est pas affecté par l'administration de doses multiples (voir tableau 3).

Tableau 4 – Pharmacocinétique de la doxylamine et de la pyridoxine suivant l'administration de dose unique et de doses multiples de Diclectin® chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé

		AUC _{0-t} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxylamine moyenne±ÉT N=18	Unique	911,4 ± 205,6	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	Multiples	3661,3 ± 1279,2	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
Pyridoxine moyenne±ÉT 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 associée à un pic de concentration plus faible de la doxylamine, mais le degré d'absorption n'est pas affecté (voir le tableau 5).

L'effet de la nourriture sur le pic de concentration 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. Le C_{max} du pyridoxal 5'-phosphate et son niveau d'absorption sont comparables chez les sujets à jeun et non à jeun.

Tableau 5 – Pharmacocinétique de la doxylamine suivant l'administration de Diclectin®, après un repas et à jeun, chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé

		AUC _{0-t} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxylamine moyenne±ÉT N=42	À jeun	1407,2 ± 336,9	1447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	Après repas	1488,0 ± 463,2	1579,0 ± 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.

Métabolisme :

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 terminale d'élimination de la doxylamine est de 12,5 heures (voir le tableau 6).

Tableau 6 – Demi-vie terminale d'élimination ($T_{1/2\text{el}}$) de Diclectin® suivant l'administration d'une dose unique de deux comprimés chez des femmes adultes non enceintes en bonne santé à jeun.

	$T_{1/2\text{el}}$ (h)
Doxylamine	12,6 ± 3,4
Pyridoxal 5'-Phosphate	81,6 ± 42,2

Carcinogénèse et mutagenèse

Une étude de cas-témoins a été réalisée par l'Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC) dans le but d'analyser l'incidence 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 1110 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-réponse n'était évidente.

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 dans les cas 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 le dosage actuellement recommandé de Diclectin®.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30°C).

Protéger de la lumière.

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

Chaque comprimé retard rond, blanc, filmo-enrobé contient : 10 mg de succinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine.

Les ingrédients non-médicinaux sont les suivants : alcool dénaturé, alcool isopropylique, bicarbonate de soude, cellulose microcristalline 102, cire de carnauba en poudre, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hypromellose, laureth sulfate de sodium, n-butanol, PEG 400, PEG 8000, polysorbate 80, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, talc, trisilicate de magnésium.

Une image de femme enceinte  est imprimée en rose sur les comprimés. Bouteilles de 100 et de 300.

Cette empreinte vise à signifier que le comprimé est indiqué pour les femmes enceintes. L'image d'une femme enceinte a été ajoutée afin de diminuer l'incidence d'erreurs de distribution et d'ingestion accidentelle qui ont été documentées dans la littérature médicale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

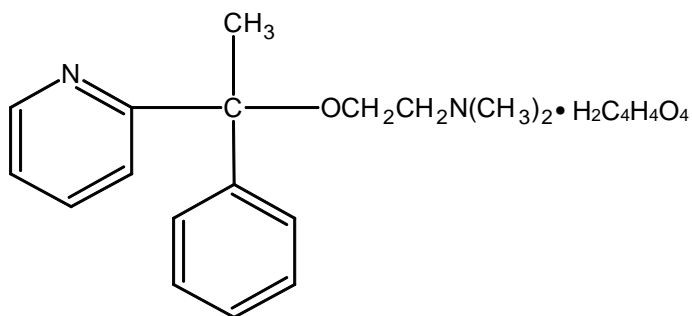
Substance pharmaceutique

Nom propre : Succinate de doxylamine

Noms chimiques : 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 et masse moléculaire : $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$
388,46

Formule développée :



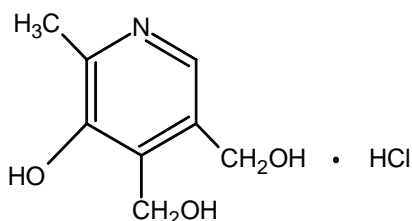
Propriétés physicochimiques : Le succinate de doxylamine est très soluble dans l'eau et dans l'alcool, facilement soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'éther et le benzène.

Nom propre : Chlorhydrate de pyridoxine

Nom chimique : Chlorhydrate de diméthanol 5-hydroxy-6-méthyl-3,4-pyridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$
205,64

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de pyridoxine est facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité relative

Dans une étude croisée randomisée, bidirectionnelle, réalisée auprès de 18 femmes non enceintes en bonne santé, l'absorption du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine contenus dans des comprimés Diclectin[®] (2 x [10 mg + 10 mg]) a été comparée à une combinaison 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 Diclectin[®] sont clairement démontrées par les différentes valeurs T_{max} observées pour la doxylamine, la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxine totale entre les comprimés Diclectin[®] 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 formulation en comprimés que dans la solution orale. Pour ce qui du pyridoxal 5'-phosphate, les valeurs T_{max} étaient similaires.

Les pics plasmatiques obtenus avec la solution orale sont plus élevés que ceux obtenus avec les comprimés à action retardée pour la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxine totale. Ces résultats étaient prévisibles puisque des comprimés à action 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 action retardée sont entièrement absorbées comparativement à une dose équivalente administrée sous forme de solution orale.

Tableau 7 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de Diclectin® obtenus auprès de volontaires féminins en bonne santé - comprimé à action retardée vs solution orale

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) de la doxylamine		Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) de la pyridoxine	
	Diclectin®	Solution orale	Diclectin®	Solution orale
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	1611,93 1678,19 (32,69)	1560,91 1616,85 (28,38)	47,27 51,41 (45,17)	60,38 64,95 (41,48)
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	1658,66 1728,89 (33,04)	1602,06 1659,51 (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)
T _{max} (h)	6,10 (28,99)	2,04 (41,62)	3,81(31,40)	0,618 (29,04)
T _{1/2el} (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	
	Diclectin®	Solution orale	Diclectin®	Solution orale
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	114,50 124,02 (37,65)	142,11 149,72 (33,52)	1300,32 1678,90 (73,75)	1236,61 1600,38 (80,33)
ASC _{0-∞} (ngoh/mL)	163,15 175,86 (34,61)	178,25 188,53 (35,27)	2998,54 3094,17 (31,94)	2926,95 3451,65 (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 _{1/2el} (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*			
	Diclectin®	Solution orale		
ASC _{0-t} (pmol•h/mL)	6712,85 8027,65 (64,48)	6475,51 7815,21 (70,32)		
ASC _{0-∞} (pmol•h/mL)	12828,78 14234,92 (51,24)	13850,42 15886,49 (56,66)		
C _{max} (pmol/mL)	684 709 (28,57)	994 1039,61 (32,33)		
T _{max} (h)	4,50 (33,65)	0,764 (36,33)		
T _{1/2el} (h)	48,25 (50,35)	58,33 (49,73)		

*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 sont évidentes avec les deux doses les plus élevées. La toxicité du développement comprenait une viabilité prénatale réduite et une masse pondérale fœtale réduite 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 variations squelettiques mineures 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 de reproduction chez les rats ont été menées avec le succinate de doxylamine seul, le chlorhydrate de dicyclomine seul et un médicament contenant une combinaison de succinate de doxylamine, de chlorhydrate de dicyclomine et de chlorhydrate de pyridoxine. L'un des trois groupes de rats a reçu de 3 à 60 mg/kg/jour de la combinaison, tandis que les deux autres groupes ont reçu de 10 à 100 mg/kg/jour de dicyclomine ou de doxylamine. Dans les trois groupes de lapins, de 3 à 30 mg/kg/jour du médicament contenant la combinaison, et de 10 à 100 mg/kg/jour de chlorhydrate de dicyclomine ou de succinate de doxylamine ont été administrés. Aucune augmentation de malformations congénitales ou autres effets indésirables n'a été signalée en comparaison avec des groupes appariés non exposés. Chez les lapins, aucune de ces composantes n'a semblé avoir quelque effet nuisible que ce soit sur les paramètres de reproduction tels le bon déroulement de la grossesse, la grosseur 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 grosseur 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 au succinate de doxylamine et au chlorhydrate de dicyclomine.

Dans la première partie de leur recherche, Hendrickx *et al.* ont évalué l'embryotoxicité d'une combinaison de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine dans une étude non contrôlée menée à petite échelle auprès de singes cynomolgus, de singes rhésus ou de babouins prétermes ou à terme. Certains babouins ont reçu du succinate de doxylamine seul au lieu de la combinaison. Les médicaments ont été administrés pendant toute la principale 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 à la combinaison du succinate de doxylamine et du 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 prétermes, 2 (18 %) des singes rhésus prétermes et 3 (23 %) des babouins prétermes examinés avant la naissance (au 100^e jour de gestation). Aucun lien avec le dosage n'était évident, 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 la combinaison de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine pour 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 combiné et des malformations non cardiaques. Chez les singes examinés à terme, il n'y a eu aucune incidence 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 *cytomolgus* nés à terme a été observé. La combinaison de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine en comprimés pulvérisés ou des placebos 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 (MRHD). Les fœtus sont nés par césarienne presque à terme et ont été examinés. Aucune malformation congénitale n'a été observée, et aucune preuve de toxicité de l'embryon, du fœtus ou de la mère n'a été observée.

Carcinogénicité

Des études sur la carcinogénicité chez les rats et les souris ont été menées sur une période de deux ans au *U.S. National Center for Toxicological Research* (NCTR). Les rongeurs ont reçu du succinate de doxylamine à des doses de 0, 500, 1000 et 2000 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. Un test de tendance a démontré une augmentation significative ($p = 0,05$) de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires à des doses élevées de succinate de doxylamine, mais l'incidence 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 contrôles. L'incidence de ces lésions se situait à l'intérieur des paramètres observés historiquement chez les rats de cette lignée, et les résultats ne sont pas considérés cliniquement pertinents chez les humains.

Dans le bioessai des souris, les tumeurs démontrant une augmentation statistiquement significative en comparaison du groupe-contrôle par un test de tendance et en comparaison 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 de moyennes à élevées et dans le groupe de souris femelles ayant reçu des doses élevées. Aucune augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et aucun carcinome hépatocellulaire chez les souris femelles n'a été observé. Une augmentation d'adénomes de cellules folliculeuses thyroïdiennes a également été constatée chez les souris des deux sexes ayant reçu le traitement. Ces observations sont consistantes avec un déséquilibre hormonal causé par 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, le succinate de doxylamine n'est pas considéré comme présentant un risque de cancer en utilisation clinique.

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. August 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; 2006:341-2.
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. Mazzota 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)*. 1975 May;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*. 2001 Jun 1;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. Dicletel/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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

Pr[®]DICLECTIN[®]

**Succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine
Comprimés à action retardée (10 mg/10 mg)**

Le présent feuillet constitue la Partie III d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Diclectin[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent feuillet est un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de Diclectin[®]. 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 professionnel de la santé. Conservez ce feuillet avec le médicament ; vous aurez peut-être à le relire. Comme Diclectin[®] est un médicament d'ordonnance, il devrait être utilisé uniquement sous supervision médicale.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. Diclectin[®] peut être utilisé à n'importe quel trimestre de la grossesse.

Effets de ce médicament :

Diclectin[®] procure l'action anti-nauséuse et anti-émétique de deux ingrédients différents : le succinate de doxylamine (un antihistaminique) et le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre Diclectin[®] si :

- vous êtes allergique à Diclectin[®] ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux qui le composent;
- vous êtes atteinte de l'une des conditions 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 de Diclectin[®] sont le succinate de doxylamine (un antihistaminique) et le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆).

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux de Diclectin[®] sont les suivants : alcool dénaturé, alcool isopropylique, bicarbonate de soude, cellulose microcristalline 102, cire de carnauba en poudre, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, *Monographie de produit Diclectin[®]*

croscarmellose de sodium, D&C rouge n° 27, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hypromellose, laureth sulfate de sodium, n-butanol, PEG 400, PEG 8000, polysorbate 80, propylène glycol, siméthicone, stéarate de magnésium, talc, trisilicate de magnésium.

Forme posologique :

Diclectin[®] est offert sous forme de comprimé à action retardée comprenant 10 mg de succinate de doxylamine + 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine. L'image d'une femme enceinte est imprimée en rose sur chacun des comprimés.



MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Diclectin[®] 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.

Diclectin[®] peut passer dans le lait maternel. De l'agitation inhabituelle, de l'irritabilité ou de la sédation (somnolence) peuvent survenir chez l'enfant. Les femmes qui allaitent et qui prennent Diclectin[®] ne devraient pas allaiter ou devraient éviter d'utiliser Diclectin[®] pendant la période d'allaitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez Diclectin[®] 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/herbes médicinales, en particulier :

- 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 conditions 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Diclectin® est une formulation à action 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.

Dose régulière :

Diclectin® devrait être pris tel que prescrit par votre médecin ou professionnel de la santé.

1. Prenez deux comprimés Diclectin® 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.

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

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

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

Dose oubliée :

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

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre régional antipoison, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous suspectez une surdose accidentelle, communiquez immédiatement avec les services médicaux. N'attendez pas que les signes ou symptômes apparaissent avant de communiquer avec les services médicaux; ils pourraient ne pas survenir immédiatement.

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 : PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tout autre médicament, Diclectin® 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 au dosage. Consultez votre médecin si vous avez ces effets secondaires ou d'autres effets secondaires; un ajustement du dosage pourrait être nécessaire.

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

Les effets secondaires associés à Diclectin® sont : la somnolence, les étourdissements, la nervosité, la douleur gastrique, la céphalée, la diarrhée, l'irritabilité ou l'insomnie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez l'utilisation du médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Courant	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 Diclectin®, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (15 à 30°C).

Protéger de la lumière.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

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

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à relire ce feuillet. Veuillez le conserver jusqu'à ce que vous ayez terminé votre traitement.

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le manufacturier,

Duchesnay Inc. :

950, boul. Michèle-Bohec

Blainville (Québec)

Canada J7C 5E2

Tél. : 1 888 666-0611

Télec. : 1 888 588-8508

www.duchesnay.com

Duchesnay Inc. a rédigé ce feuillet.

Dernière révision : le 15 février 2017.