

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Navalit 10 mg/10 mg gélules à libération modifiée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient :

Succinate de doxylamine..... 10 mg  
Chlorhydrate de pyridoxine ..... 10 mg

Excipient à effet notoire: Saccharose (79,5 mg par gélule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée.

Gélule verte, de taille 3, contenant deux types de granules à libération modifiée, un type par substance active, dont l'un contient le chlorhydrate de pyridoxine et l'autre le succinate de doxylamine.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Navalit est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique.

Restrictions concernant l'utilisation : L'association doxylamine/pyridoxine n'a pas été étudiée dans le cas de l'hyperemesis gravidarum (voir rubrique 4.4.).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée est la suivante :

Si les nausées se produisent le matin, prendre 2 gélules au coucher (Jour 1). Si cette dose suffit à contrôler les symptômes le lendemain, continuer à prendre deux gélules par jour au coucher. Cependant, si les symptômes persistent dans l'après-midi du jour 2, la patiente doit continuer la dose habituelle de deux gélules au coucher (Jour 2) et au Jour 3 prendre trois gélules (une gélule le matin et deux gélules au coucher). Si ces trois gélules ne contrôlent pas suffisamment les symptômes au Jour 3, la patiente peut prendre quatre gélules à partir du Jour 4 (une gélule le matin, une gélule en milieu d'après-midi et deux gélules au coucher).

La dose maximale recommandée est de quatre gélules (une le matin, une autre en milieu d'après-midi et deux au coucher) par jour.

#### *Populations particulières*

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les patients insuffisants hépatiques. Aucune donnée n'est disponible concernant les différences pharmacocinétiques de l'association succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine chez les patients présentant une insuffisance hépatique, mais il faut prendre en compte le fait que la doxylamine est métabolisée dans le foie, raison pour laquelle la dose doit être adaptée en fonction du degré d'insuffisance hépatique.

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les patients insuffisants rénaux. Aucune donnée n'est disponible concernant les différences pharmacocinétiques de l'association succinate de doxylamine et chlorhydrate de pyridoxine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, étant donné une possible accumulation de métabolite, la posologie doit être réduite selon le degré d'insuffisance rénale.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la doxylamine/pyridoxine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

### Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules doivent être prises l'estomac vide.

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans mâcher.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Réactions d'hypersensibilité à tout autre antihistaminique dérivé de l'éthanolamine.
- Utilisation simultanée avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), car les effets indésirables de Navalit sur le système nerveux central sont accentués et prolongés.
- Utilisation simultanée avec de puissants inhibiteurs des isoenzymes du CYP450.
- Porphyrrie.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il convient d'évaluer la pertinence du traitement des patients dans les cas suivants:

- Augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé, obstruction urinaire, dysfonctionnement thyroïdien, anomalies cardiovasculaires, hypertension, ulcère gastro-duodénal sténosant, obstruction pyloroduodénale et obstruction au niveau du col vésical car les effets anticholinergiques de ce médicament peuvent aggraver ces conditions.
- Asthme ou autres affections respiratoires, telles que bronchite chronique et emphysème pulmonaire. Il a été démontré que les antihistaminiques réduisent le volume des sécrétions bronchiques et augmentent leur viscosité, rendant ainsi plus difficile l'expectoration

bronchique. Cela peut entraîner une obstruction respiratoire susceptible d'aggraver ces conditions. La prudence est donc de mise chez ces patients.

- Réactions de photosensibilité: Bien que les réactions n'aient pas été constatées avec la doxylamine, une sensibilité accrue de la peau à la lumière du soleil, avec photodermatose, a été observée avec certains antihistaminiques; les bains de soleil doivent donc être évités pendant le traitement.
- Médicaments ototoxiques: Les antihistaminiques sédatifs de la classe de l'éthanolamine, comme la doxylamine, peuvent masquer les signes précurseurs de dommages causés par des médicaments ototoxiques, notamment les aminoglycosides antibactériens, la carboplatine, la cisplatine, la chloroquine et l'érythromycine.
- Il convient d'être prudent dans le cas des patients souffrant d'épilepsie, car les antihistaminiques ont parfois été associés à des réactions d'hyperexcitabilité paradoxale, même à des doses thérapeutiques.
- En raison d'une diminution de la transpiration due aux effets anticholinergiques, les antihistaminiques peuvent aggraver les symptômes de déshydratation et le coup de chaleur.
- Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant un syndrome du QT long, car plusieurs antihistaminiques peuvent allonger l'intervalle QT mentionné, bien que cet effet n'a pas été observé spécifiquement avec la doxylamine.
- Hypokaliémie ou autres troubles de l'équilibre électrolytique.
- Le traitement précoce des symptômes liés aux nausées matinales typiques de la grossesse est recommandé pour prévenir une évolution en hyperemesis gravidarum. Il convient d'être prudent chez les patients atteints d'hyperemesis gravidarum car cette association n'a pas été étudiée dans ces cas-là (voir rubrique 4.1).
- Les gélules à libération modifiée de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyroxine peuvent provoquer une somnolence en raison des propriétés anticholinergiques du succinate de doxylamine, un antihistaminique. Les femmes doivent éviter de s'engager dans des activités nécessitant une vigilance mentale totale, telle que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lourdes, tout en utilisant des gélules à libération modifiée de succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine jusqu'à ce que leur médecin les autorise à le faire.
- Navalit n'est pas recommandé si la patiente utilise simultanément des dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris de l'alcool. L'association peut entraîner une somnolence grave entraînant des chutes ou des accidents (voir rubrique 4.5).
- Le risque d'abus et de dépendance à la doxylamine est faible. La survenue de signes évocateurs d'abus ou de dépendance doit être étroitement surveillée, en particulier chez les patientes ayant des antécédents de troubles liés à l'usage de médicaments.
- La prise en compte des éléments suivants doit être évaluée avant de traiter les patientes : un traitement précoce des symptômes liés aux nausées matinales de la grossesse, est recommandé pour empêcher la progression vers l'hyperémèse gravidique. Des précautions doivent être prises avec les patientes atteintes d'hyperémèse gravidique car cette association n'a pas été étudiée chez ces patientes (voir rubrique 4.1).

Navalit contient du chlorhydrate de pyridoxine, un analogue de la vitamine B6, par conséquent, des apports supplémentaires provenant de l'alimentation et de compléments alimentaires contenant de la vitamine B6 doivent être évalués.

#### *Interférence avec les tests cutanés d'allergie*

Les antihistaminiques peuvent supprimer la réponse cutanée de l'histamine aux extraits d'allergènes et doivent être arrêtés plusieurs jours avant le test cutané.

#### Précautions à prendre en ce qui concerne les excipients

Ce médicament contient de la saccharose. Les patients souffrant d'intolérance héréditaire au fructose, de malabsorption du glucose ou du galactose, ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Navalit.

En ce qui concerne les antihistaminiques de la classe des éthanolamines, des interactions sont connues avec les médicaments suivants:

- Agents anticholinergiques (antidépresseurs tricycliques, IMAO, neuroleptiques) : ils peuvent augmenter la toxicité par addition de leurs effets anticholinergiques.
- Sédatifs (barbituriques, benzodiazépines, agents antipsychotiques, antalgiques opioïdes) : ils peuvent augmenter l'action hypnotique.
- Antihypertenseurs ayant un effet sédatif sur le SNC (en particulier, l'alpha-méthyl-dopa), parce qu'ils peuvent augmenter l'effet sédatif lorsqu'ils sont administrés avec des antihistaminiques.
- Alcool : une toxicité accrue, avec capacité psychomotrice et intellectuelle altérée, a été rapportée dans certaines études. Le mécanisme n'a pas été établi.
- L'oxybate de sodium est non recommandée en association avec la doxylamine en raison de son effet dépressif central important.
- Médicaments ototoxiques : Les antihistaminiques sédatifs de la classe de l'éthanolamine, comme la doxylamine, peuvent masquer les signes précurseurs de dommages causés par des médicaments ototoxiques, tels que les aminoglycosides antibactériens.
- Médicaments photosensibilisants : L'utilisation simultanée d'antihistaminiques avec d'autres médicaments photosensibilisants, notamment l'amiodarone, la quinidine, l'imipramine, la doxépine, l'amitriptyline, la griséofulvine, la chlorphénamine, le piroxicam, le furosémide, le captopril, peut provoquer des effets photosensibilisants cumulatifs.
- Plusieurs agents antihistaminiques pouvant allonger l'intervalle QT, bien que cet effet n'ait pas été observé avec la doxylamine, il convient d'éviter l'utilisation simultanée de médicaments qui allongent l'intervalle (p.ex. les antiarythmiques, certains antibiotiques, certains médicaments contre le paludisme, certains antihistaminiques, certains antilipidémiques ou certains agents neuroleptiques).
- L'utilisation simultanée d'inhibiteurs du cytochrome P-450 doit être évitée (p.ex. les dérivés de l'azole ou les macrolides).
- L'utilisation simultanée de médicaments provoquant des troubles de l'équilibre électrolytique, tels que l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie (p.ex. certains diurétiques), doit être évitée.

Des interactions de la pyridoxine sont connues avec les médicaments suivants:

- Réduit l'effet de la lévodopa, sauf si elle est coadministrée avec un inhibiteur de la DOPA décarboxylase.
- Une réduction des taux plasmatiques de certains antiépileptiques tels que le phénobarbital et la phénytoïne a été décrite.
- Certains médicaments tels que l'hydroxyzine, l'isoniazide ou la pénicillamine peuvent interférer avec la pyridoxine et peuvent augmenter les besoins en vitamine B6.

Les effets anticholinergiques de la doxylamine, un composant de ce médicament, peuvent donner de faux négatifs dans les tests cutanés d'hypersensibilité avec des extraits d'antigène. Dans ce cas, l'arrêt du traitement est recommandé plusieurs jours avec le début du test.

L'effet des aliments sur biodisponibilité de la doxylamine et de la pyridoxine a été étudié. Les paramètres ASC et Cmax de la doxylamine démontrent l'absence d'effet des aliments sur sa biodisponibilité; seul un retard de la Tmax a été mis en évidence. Le délai d'action peut être prolongé lorsque les gélules sont prises avec des aliments.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

Navalit est destiné à être utilisé chez les femmes enceintes. Des études épidémiologiques et des méta-analyses n'ont révélé aucune tératogénicité du succinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine.

En raison des propriétés anticholinergiques et sédatives du succinate de doxylamine (voir rubrique 5.1), en cas de traitement de la mère jusqu'à l'accouchement, des précautions doivent être prises avec le nouveau-né.

##### *Allaitement*

Les données physico-chimiques suggèrent que le succinate de doxylamine passe dans le lait maternel humain. Les nouveau-nés pouvant être plus sensibles aux effets des antihistaminiques et aux réactions paradoxales d'irritabilité et d'excitation, un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Navalit n'est pas recommandé lors de l'allaitement.

##### *Fertilité*

Une étude réalisée sur l'administration de doxylamine chez le rat n'a pas révélé d'effets indésirables sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données disponibles pour l'homme.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Navalit a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ce médicament peut provoquer une somnolence et une vision floue, en particulier pendant les premiers jours de traitement. Par conséquent, les patients doivent éviter de se livrer à des activités exigeant une grande vigilance, telles que la conduite ou l'utilisation de machines lourdes.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés à l'utilisation de l'association doxylamine/pyridoxine sont comparables à ceux qui se produisent avec les antihistaminiques sédatifs comme seule substance active.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents incluent une somnolence et des effets anticholinergiques (1%-9%) tels que bouche sèche, constipation, rétention urinaire, augmentation de la sécrétion bronchique et vision floue.

#### Liste tabulée des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organe selon la terminologie MedDRA et selon leur fréquence :

Très fréquent ( $\geq 1 / 10$ )

Fréquent ( $\geq 1 / 100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1 / 1.000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1 / 10.000$  à  $< 1 / 1.000$ )

Très rare ( $< 1/10.000$ , cas isolés compris)

Inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
<i>Affections du système nerveux</i>	Somnolence	Fréquent
	Etat confusionnel	Peu fréquent
	Tremblements, convulsion, agitation	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Bouche sèche, constipation	Fréquent
	Nausée, vomissement, diarrhée	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Vision floue	Fréquent
	Diplopie, glaucome	Peu fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Rétention urinaire	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	épaississement des sécrétions bronchiques	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie, œdème périphérique	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension orthostatique	Peu fréquent
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Acouphènes	Peu fréquent
	Vertige	Inconnue
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Eruption cutanée, réactions de photosensibilité	Peu fréquent
<i>Affections hématologiques</i>	Anémie hémolytique	Rare
<i>Affections cardiaques</i>	Tachycardie	Inconnue
<i>Affections respiratoires</i>	Dyspnée	Inconnue

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

## **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Des manifestations de surdosage ont été décrites aux doses comprises entre 250 et 1000 mg/jour pour la doxylamine.

Les symptômes d'un surdosage avec des antihistaminiques incluent une excitation avec agitation, des hallucinations, une ataxie, une perte de coordination et des convulsions. Ces dernières se produisent par intermittence. Les symptômes avant-coureurs peuvent inclure des tremblements et des mouvements athétosiques. Les pupilles fixes et dilatées, les rougeurs cutanées (visage) et l'hyperémie sont les signes qui ressemblent le plus souvent à une intoxication par l'atropine. La phase terminale s'accompagne d'un coma, aggravé par un collapsus cardiovasculaire. La mort peut survenir dans les 2 à 98 heures. Parfois, la dépression et le coma peuvent précéder une phase d'excitation et de convulsions.

La rhabdomyolyse a également été rapportée dans les cas de surdosage de la doxylamine.

Compte tenu du fait que Navalit est une formulation à libération retardée, les signes et symptômes d'intoxication peuvent ne pas apparaître immédiatement.

La pyridoxine est associée à des effets indésirables uniquement après une utilisation prolongée de fortes doses. Une neuropathie sévère a été rapportée chez les patients recevant de fortes doses de pyridoxine (2 à 6 g par jour) sur une période de 2 à 40 mois.

Le traitement consiste en un lavage gastrique, des émétiques, un antidote universel, des stimulants respiratoires, des agents cholinergiques parentéraux, tels que la bétanéchol, le cas échéant.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminiques à usage systémique, code ATC: R06AA59

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La doxylamine est un dérivé de l'éthanolamine, un antihistaminique de première génération qui inhibe d'une manière compétitive, réversible et non spécifique les récepteurs H1. C'est aussi un antagoniste non spécifique capable d'inhiber d'autres récepteurs, tels que les récepteurs muscariniques centraux ou périphériques.

L'action antiémétique de la doxylamine est également associée à l'inhibition des récepteurs cholinergiques et des récepteurs centraux H1, bien que le mécanisme d'action soit inconnu.

La pyridoxine est un facteur vitaminique hydrosoluble (vitamine B6) dont la forme active est le pyridoxal 5'-phosphate. Elle agit comme cofacteur enzymatique dans de nombreuses réactions biochimiques impliquées dans la dégradation digestive des protéines et des acides aminés et, dans une moindre mesure, des lipides et des glucides. La pyridoxine est également impliquée dans le métabolisme des acides gras insaturés (conversion de l'acide linoléique en acide arachidonique). C'est une coenzyme des transaminases et des décarboxylases, et elle permet la conversion du tryptophane en acide nicotinique.

### Sécurité et efficacité clinique

L'expérience clinique avec l'association de doxylamine et de pyridoxine a été largement rapportée dans la littérature. Plusieurs études en double aveugle, contrôlées par placebo, ainsi que des études en ouvert démontrent l'efficacité et la sécurité de l'association dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les substances actives sont incorporées à des microgranules enrobés avec une membrane de dialyse qui libère les substances actives après un certain temps. Par conséquent, le début des effets pharmacologiques est retardé et la Cmax est atteinte environ 6 à 7 heures après la prise à jeun pour la doxylamine et environ 4 heures pour la pyridoxine.

### Absorption

La doxylamine est absorbée par le tube digestif. Les concentrations maximales sont atteintes 6 à 7 heures après l'administration orale à jeun, et son activité thérapeutique se prolonge pendant 4 à 6 heures.

La pyridoxine est rapidement absorbée dans le tube digestif, principalement au niveau du jéjunum. L'absorption ne varie pas avec l'âge mais est altérée chez les patients alcooliques.

Une étude portant sur l'effet des aliments a montré que le début de l'action de Navalit peut être retardé et que son absorption peut également être réduite lorsque les gélules sont administrées avec les repas.

### Distribution

La distribution générale de la doxylamine se produit rapidement. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible par rapport à d'autres antihistaminiques, avec des valeurs de liaison à l'albumine humaine de 24%. La doxylamine est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique.

Le principal métabolite actif de la pyridoxine (le pyridoxal 5-phosphate) est libéré dans le sang, où il se lie fortement aux protéines plasmatiques.

### Métabolisme et biotransformation

La doxylamine est biotransformée dans le foie par le biais d'une N-désalkylation en ses principaux métabolites, N-desméthyl-doxylamine et N,N-didesméthyl-doxylamine, qui sont excrétés par les reins.

La pyridoxine est principalement métabolisée dans le foie par phosphorylation.

### Élimination

La demi-vie d'élimination de la doxylamine est d'environ 10 heures. Ces principaux métabolites (N-desméthyl-doxylamine et N,N-didesméthyl-doxylamine) sont excrétés dans les urines.

La demi-vie d'élimination de la pyridoxine, administrée à jeun à la dose de 20 mg, est de 1 heure et 90 minutes, tandis que pour ses principaux métabolites elle est de 454 heures et 71 minutes pour le pyridoxal-5-phosphate et de 118 heures et 56 minutes pour le pyridoxal. En ce qui concerne les concentrations sériques relatives, un état d'équilibre n'est pas atteint pendant les 6 à 8 semaines que durent généralement les nausées et les vomissements pendant la grossesse, à moins que des doses de vitamine B6 ne soient administrées. Le principal métabolite de la pyridoxine, l'acide 4-pyridoxique, est inactif et excrété dans les urines.

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une étude a examiné les effets pharmacocinétiques de la doxylamine chez 12 femmes volontaires en bonne santé recevant une dose orale de 2 gélules (20 mg de succinate de doxylamine et 20 mg d'hydrochlorure de pyridoxine) à jeun et après un repas. Les paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ET) ont été les suivants:

	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
R-doxylamine	47,30 $\pm$ 6,25	6,58 $\pm$ 1,52	10,84 $\pm$ 2,65
S-doxylamine	43,78 $\pm$ 5,64	6,50 $\pm$ 1,37	12,33 $\pm$ 2,02
Pyridoxal-5-phosphate	64,99 $\pm$ 45,17	50,42 $\pm$ 99,46	454,71 $\pm$ 663,56
Pyridoxal	35,85 $\pm$ 9,51	4,94 $\pm$ 1,04	118,56 $\pm$ 51,88
Pyridoxine	15,80 $\pm$ 2,96	3,89 $\pm$ 0,98	1,90 $\pm$ 1,38
<b>Principaux paramètres pharmacocinétiques de Navalit dans des conditions de jeûne</b>			
	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
R-doxylamine	44,89 $\pm$ 5,90	11,28 $\pm$ 2,50	10,98 $\pm$ 2,44
S-doxylamine	42,07 $\pm$ 3,54	11,28 $\pm$ 2,50	12,19 $\pm$ 2,09
Pyridoxal-5-phosphate	61,81 $\pm$ 25,97	83,13 $\pm$ 134,93	191,75 $\pm$ 199,72
Pyridoxal	31,72 $\pm$ 9,71	5,83 $\pm$ 1,44	106,00 $\pm$ 69,27
Pyridoxine	11,87 $\pm$ 5,34	4,79 $\pm$ 2,48	3,34 $\pm$ 1,50
<b>Principaux paramètres pharmacocinétiques de Navalit après un repas</b>			

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de toxicité à dose répétée avec l'association de doxylamine et de pyridoxine n'est disponible.

En ce qui concerne la pyridoxine, les effets enregistrés après une administration répétée par voie orale, sous-cutanée et intraveineuse chez le rat et le chien à  $\geq 40$  fois les doses maximales recommandées chez l'humain (DMRH), sur une base de mg/m<sup>2</sup>, ont été principalement des effets neurologiques tels que ataxie, faiblesse musculaire, manque de coordination, hypotonie, membres antérieurs fléchis et anomalies proprioceptives. Chez le chien, ces effets ont été accompagnés de lésions au niveau du système nerveux (perte de myéline et d'axones au niveau du funiculus postérieur et des racines dorsales postérieures et lésions dégénératives au niveau du funiculus postérieur, de la fibre du nerf trijumeau et les faisceaux rachidiens des nerfs trijumeaux).

La doxylamine provoque des dommages hépatiques chez les rongeurs à des doses  $\geq 10$  fois la DMRH.

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée avec la pyridoxine ou avec l'association de pyridoxine et de doxylamine.

Les études de génotoxicité menées avec la doxylamine n'indiquent pas de risque génotoxique chez l'humain.

Les études de cancérogénicité ont révélé que la doxylamine provoque des tumeurs du foie chez la souris et le rat et des tumeurs de la thyroïde chez la souris. L'induction de l'enzyme CYP450 et la glucurono-conjugaison de la thyroxine, avec la diminution subséquente des taux sériques de thyroxine et l'augmentation des thyroïdostimulines, sont les mécanismes les plus probables qui sous-tendent l'induction de ces tumeurs chez l'animal. Ces mécanismes ne sont pas considérés comme pertinents chez l'humain.

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal avec la pyridoxine. La pyridoxine ne présente pas de signes de toxicité pour la reproduction dans les études sur le développement embryofœtal chez le rat à des doses orales de jusqu'à 200 fois la DMRH.

La doxylamine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses de 24 fois la DMRH. Des études chez la souris montrent que la doxylamine traverse la barrière placentaire et que le médicament est détecté dans les embryons à des concentrations supérieures aux taux plasmatiques des femelles enceintes. La doxylamine administrée séparément ou en association avec la pyridoxine à des rats, des lapins et des singes pendant la période d'organogenèse a provoqué des effets indésirables sur les fœtus (diminution de la viabilité prénatale, du poids fœtal et malformations squelettiques). Des signes de tératogénicité ont été observés à des doses de 9 à 120 fois la DMRH, indiquant une faible pertinence clinique.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose, amidon de maïs, gomme-laque, povidone, talc, acide méthacrylique-copolymère de méthacrylate de méthyle (1:1) et silice colloïdale anhydre.

Gélule : gélatine, carmin d'indigo (E132), jaune de quinoléine (E104) et dioxyde de titane (E171).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîtes en carton contenant :

- 12 gélules conditionnées sous une plaquette en PVC/PVdC-aluminium ou en PVC/PVdC/PVC-Aluminium de 12 gélules.
- 24 gélules conditionnées sous deux plaquettes en PVC/PVdC-aluminium ou en PVC/PVdC/PVC-Aluminium de 12 gélules chacune.
- 48 gélules conditionnées sous quatre plaquettes en PVC/PVdC-aluminium ou en PVC/PVdC/PVC-Aluminium de 12 gélules chacune.
- 72 gélules conditionnées sous six plaquettes en PVC/PVdC-aluminium ou en PVC/PVdC/PVC-Aluminium de 12 gélules chacune.

- 96 gélules conditionnées sous huit plaquettes en PVC/PVdC-aluminium ou en PVC/PVdC/PVC-Aluminium de 12 gélules chacune.
- Multipack : 48 gélules (2 paquets de 24 gélules) conditionnées sous quatre plaquettes en PVC/PVdC-aluminium ou en PVC/PVdC/PVC-Aluminium de 12 gélules chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EFFIK Benelux SA  
The Crescent –  
Route de Lennik 451  
1070 Anderlecht (Bruxelles)  
Belgique

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE: BE517386  
LU: 2020110308  
0899847 (1\*24 gélules)  
0923441 (1\*48 gélules)

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 octobre 2017

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

09/2025

Date d'approbation: 02/2026