

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SILENOR^{MD}

Comprimés de doxépine

3 mg et 6 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine

Hypnotique

Laboratoires Paladin Inc.
6111, avenue Royalmount
Montréal (Québec) H4P 2T4

Date de rédaction :
07 décembre 2012

Version 1.3

Numéro de contrôle de la présentation : 152398

^{MD} *Marque déposée de Pernix Therapeutics LLC.*

Table des matières

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE.....	3
CONTRAINDICATIONS	4
WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	4
ADVERSE REACTIONS.....	9
DRUG INTERACTIONS.....	14
DOSAGE AND ADMINISTRATION	16
OVERDOSAGE	17
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	18
STORAGE AND STABILITY.....	21
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS	21
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	22
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	23
PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	23
CLINICAL TRIALS	23
DETAILED PHARMACOLOGY	26
TOXICOLOGY	27
TOXICOLOGY	28
REFERENCES	29
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	31

SILENOR^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de doxépine

3 mg et 6 mg de doxépine sous forme de chlorhydrate de doxépine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de doxépine dosés à 3 mg et à 6 mg	Silice colloïdale, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les troubles du sommeil peuvent être la manifestation d'une affection physique ou psychiatrique. Par conséquent, on doit évaluer soigneusement l'état du patient avant de décider d'instaurer un traitement symptomatique de l'insomnie.

SILENOR (chlorhydrate de doxépine) est indiqué pour le traitement et le soulagement des symptômes de l'insomnie se caractérisant par des réveils nocturnes fréquents et/ou des réveils précoces le matin.

Les essais cliniques réalisés pour démontrer l'efficacité de SILENOR ont duré jusqu'à 1 mois chez les adultes et jusqu'à 3 mois chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les adultes et les personnes âgées durant les essais cliniques. Cependant, on ne peut écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du médicament que les patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de SILENOR chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de SILENOR est contre-indiqué chez les patients qui ont une intolérance ou une hypersensibilité connue au chlorhydrate de doxépine, à d'autres composés de la classe des dibenzoxépines, à tout autre ingrédient du produit et à tout composant de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

L'emploi de SILENOR est contre-indiqué chez les patients atteints de rétention urinaire grave ou de glaucome à angle fermé non traité.

Des effets indésirables graves et même des décès ont été rapportés à la suite de l'administration de certains médicaments avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). SILENOR est donc contre-indiqué chez les patients prenant des IMAO ou chez ceux qui en ont utilisé au cours des deux dernières semaines.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme les troubles du sommeil peuvent être la manifestation d'une affection physique ou psychiatrique, on doit évaluer soigneusement l'état du patient avant d'instaurer un traitement symptomatique de l'insomnie.

La persistance de l'insomnie après 7 à 10 jours de traitement peut indiquer la présence d'une affection psychiatrique ou médicale primaire ou une mauvaise perception de l'état de sommeil. L'aggravation de l'insomnie ou l'apparition de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peuvent être la conséquence d'une affection psychiatrique ou physique non diagnostiquée.

Troubles complexes du comportement liés au sommeil

Des troubles complexes du comportement, notamment la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme (c.-à-d. conduire en état d'éveil partiel après avoir pris un hypnotique et ne conserver aucun souvenir de l'événement), ont été signalés avec l'emploi d'hypnotiques. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été signalés chez des patients qui, après avoir pris un sédatif-hypnotique, se sont levés pendant la nuit et ont, par exemple, préparé un repas, mangé, fait des appels téléphoniques, quitté la maison, etc., sans être complètement réveillés. Comme dans le cas de la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme, les patients ne se rappellent généralement pas ces événements. Ces événements peuvent survenir chez les patients n'ayant jamais pris d'hypnotiques tout comme chez ceux ayant déjà utilisé ce type de médicaments. Même si des comportements tels que la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme peuvent survenir lors d'une monothérapie par un hypnotique à des doses thérapeutiques, la consommation d'alcool et d'autres dépresseurs du SNC en association avec un

hypnotique semble accroître le risque de tels comportements, au même titre que l'utilisation d'un hypnotique à des doses excédant la dose maximale recommandée. En raison du risque pour le patient et la communauté, on recommande fortement l'arrêt du traitement par SILENOR chez les patients qui signalent un épisode de conduite en état de somnambulisme ou tout autre trouble complexe de comportement.

Effets déprimeurs sur le système nerveux central

Les effets sédatifs d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), d'antihistaminiques à effet sédatif et de boissons alcoolisées peuvent être accentués lorsque ceux-ci sont pris conjointement avec SILENOR (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les patients traités par SILENOR ne doivent pas consommer d'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les patients doivent être prévenus du risque d'effets additifs lorsque SILENOR est pris en association avec des déprimeurs du SNC ou des antihistaminiques à effet sédatif.

Il faut avertir les patients de s'abstenir d'exercer des activités dangereuses exigeant de la vigilance ou de la coordination motrice, telles que faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule, après avoir pris le médicament. La pratique de ces activités pourrait également être compromise la journée suivant la prise de SILENOR.

Abus et dépendance

Dépendance/tolérance ou sevrage :

SILENOR n'a pas été associé au développement d'une tolérance ou d'une dépendance physique. Une évaluation de courte durée des effets indésirables observés à l'arrêt d'un traitement prolongé par la doxépine n'a révélé aucun symptôme indiquant un syndrome de sevrage.

Risque d'abus :

La doxépine n'est pas associée à un risque d'abus chez l'animal ou l'humain. Les médecins doivent évaluer avec soin les antécédents d'abus de substance chez leurs patients et, le cas échéant, les suivre de près afin de déceler tout signe de mauvais usage ou d'abus de la doxépine (p. ex., augmentation de la dose, comportement toxicophile).

Fonction hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de SILENOR n'ont pas été étudiés. Comme la doxépine est largement métabolisée par les enzymes hépatiques, les patients atteints d'insuffisance hépatique pourraient présenter des concentrations plus élevées de doxépine que les patients en bonne santé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Psychiatrique

Dépression :

Il faut faire preuve de prudence lorsque SILENOR est prescrit à des patients qui présentent des signes ou des symptômes de dépression, ceux-ci pouvant être exacerbés par les hypnotiques. Le risque d'emploi à des fins autodestructrices (p. ex., surdosage intentionnel) étant élevé chez les patients dépressifs, on doit faire en sorte qu'ils ne disposent que de la plus petite quantité possible de médicament à la fois.

Risque de suicide et aggravation de la dépression :

Chez les patients principalement atteints de dépression, une aggravation de la dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires (y compris des suicides), a été rapportée en lien avec l'utilisation d'hypnotiques.

La doxépine, l'ingrédient actif de SILENOR, est un antidépresseur lorsqu'elle est utilisée à des doses de 10 à 100 fois supérieures à celles utilisées dans SILENOR. Dans les essais de courte durée ayant porté sur le trouble dépressif majeur (TDM) et d'autres troubles psychiatriques, les antidépresseurs ont augmenté le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, comparativement au placebo. On ne peut exclure un risque en lien avec les plus faibles doses de doxépine utilisées dans SILENOR.

On peut rarement déterminer avec certitude si l'un des comportements anormaux énumérés ci-dessus est lié au médicament, s'il est d'origine spontanée ou s'il découle d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent. L'apparition de tout nouveau signe ou symptôme comportemental inquiétant requiert néanmoins une évaluation minutieuse et immédiate.

Fonction rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de SILENOR (doxépine) n'ont pas été étudiés. Comme seules de faibles proportions de doxépine et de nordoxépine sont éliminées dans l'urine, une insuffisance rénale ne devrait pas modifier significativement les concentrations de doxépine.

Appareil respiratoire

Patients atteints d'apnée du sommeil :

SILENOR n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'apnée obstructive du sommeil. Comme les hypnotiques peuvent affaiblir la fonction respiratoire, des précautions sont de mises lorsque SILENOR est prescrit à des patients dont la fonction respiratoire est altérée. L'emploi de SILENOR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'apnée du sommeil grave.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de SILENOR chez les femmes enceintes. SILENOR ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

L'administration de doxépine à des animaux gravides à des doses supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain, qui est de 6 mg/jour, a entraîné des effets indésirables sur le développement de la progéniture.

Lorsque la doxépine (30, 100 et 150 mg/kg/jour) a été administrée par voie orale à des rates gravides durant la période d'organogenèse, des effets toxiques sur le développement (incidence accrue d'anomalies structurelles du fœtus et diminution du poids des fœtus) ont été observés à des doses \geq 100 mg/kg/jour. Les expositions plasmatiques (ASC) à la dose sans effet toxique sur le développement embryofœtal chez le rat (30 mg/kg/jour) correspondent environ à 6 et à 3 fois l'ASC plasmatique de la doxépine et de la nordoxépine (principal métabolite chez l'humain), respectivement, à la dose maximale recommandée chez l'humain. Lors de l'administration par voie orale à des lapines gravides (10, 30 et 60 mg/kg/jour) pendant la période d'organogenèse, on a observé une diminution du poids des fœtus avec la dose la plus élevée, malgré l'absence de toxicité maternelle. Les expositions plasmatiques (ASC) à la dose sans effet toxique sur le développement (30 mg/kg/jour) correspondent approximativement à 6 et à 18 fois l'ASC plasmatique de la doxépine et de la nordoxépine, respectivement, à la dose maximale recommandée chez l'humain. L'administration par voie orale de doxépine (10, 30 et 100 mg/kg/jour) à des rates tout au long de la gestation et de la lactation a entraîné une diminution de la survie des petits et un retard de croissance transitoire à la dose la plus élevée. Les expositions plasmatiques (ASC) à la dose sans effet sur le développement pré- et postnatal chez le rat (30 mg/kg/jour) correspondent environ à 3 et à 2 fois l'ASC plasmatique de la doxépine et de la nordoxépine, respectivement, à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Travail et accouchement :

Les effets de SILENOR sur le travail et l'accouchement chez les femmes enceintes n'ont pas fait l'objet d'études.

Allaitement :

SILENOR est excrété dans le lait maternel après son administration par voie orale. On a rapporté une apnée et de la somnolence chez un nouveau-né nourri au sein dont la mère prenait une dose élevée de doxépine pour le traitement de la dépression. L'administration de SILENOR à des femmes qui allaitent n'est donc pas recommandée.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de SILENOR chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Au total, 362 sujets âgés de ≥ 65 ans et 86 patients âgés de ≥ 75 ans ont reçu Silenor dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Dans l'ensemble, aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les adultes plus jeunes. On ne peut cependant pas écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du médicament, puisque les médicaments favorisant le sommeil peuvent entraîner de la confusion et une sédation excessive dans cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Conseils aux patients

Un feuillet d'information doit être remis aux patients en même temps que les comprimés SILENOR.

Le médecin doit transmettre les directives suivantes aux patients recevant SILENOR :

1. Conduite d'un véhicule en état de somnambulisme et autres troubles complexes du comportement

On a signalé des cas de patients qui, après avoir pris un hypnotique, se sont levés pendant la nuit et ont conduit leur voiture sans être complètement réveillés, et qui ne conservent souvent aucun souvenir de l'événement. Si un tel épisode survient chez un patient, ce dernier doit immédiatement en faire part à son médecin, puisque la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme peut être dangereuse. Ce comportement est plus susceptible de survenir lorsqu'un hypnotique est pris avec de l'alcool ou un autre déprimeur du système nerveux central (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). D'autres troubles complexes du comportement (p. ex., préparer un repas, manger, faire des appels téléphoniques, avoir des relations sexuelles) ont été rapportés chez des patients qui n'étaient pas complètement réveillés après avoir pris un hypnotique. Comme dans le cas de la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme, les patients ne gardent habituellement aucun souvenir de ces événements.

De plus, il faut rappeler aux patients de signaler au médecin prescripteur tout médicament utilisé de façon concomitante. Il convient d'expliquer aux patients qu'ils doivent rapporter au médecin prescripteur tout trouble complexe du comportement, tel que la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme.

2. Risque de suicide et aggravation de la dépression

On doit aviser les patients, leur famille et les aidants d'être à l'affût d'une aggravation de la dépression, y compris de l'apparition d'idées et de comportements suicidaires. De tels symptômes doivent être rapportés au médecin traitant ou un professionnel de la santé.

3. Directives concernant l'administration

Les patients doivent être avisés de prendre SILENOR dans les 30 minutes précédant le coucher, et de restreindre ensuite leurs activités à celles nécessaires pour se mettre au lit. Les comprimés SILENOR ne doivent pas être pris dans les 3 heures précédant ou suivant un repas. Il faut rappeler aux patients de NE PAS consommer d'alcool lorsqu'ils prennent SILENOR.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables liés au médicament observés au cours des essais cliniques

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

Dans le cadre du programme de développement clinique de SILENOR, un total de 1 017 sujets ont été exposés à des doses de doxépine de 1 mg à 6 mg. L'innocuité de SILENOR a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo de longue durée (de 28 à 85 jours) menés auprès d'adultes (n = 221) et de personnes âgées (n = 494) souffrant d'insomnie chronique.

Les pourcentages de sujets ayant abandonné les essais de phase 1, 2 et 3 en raison d'un effet indésirable ont été de 0,6 % dans le groupe placebo, comparativement à 0,4 %, 1,3 % et 0,8 % dans les groupes SILENOR recevant les doses de 1 mg, 3 mg et 6 mg, respectivement. Aucun des effets indésirables ayant entraîné l'abandon d'une étude n'est survenu à une fréquence supérieure à 0,5 %.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec SILENOR ont été la somnolence, la sédation et les nausées. Dans l'ensemble, aucun lien apparent avec la dose n'a été observé pour aucun des effets indésirables, sauf pour l'effet combinant la somnolence et la sédation.

Le tableau 1 présente les effets indésirables liés au traitement, sans égard au lien de causalité, rapportés par au moins 1 % des sujets ayant reçu SILENOR (3 mg ou 6 mg) dans les trois essais à long terme sur l'insomnie chronique (n = 221 pour les adultes, et n = 417 pour les personnes âgées).

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement rapportés par ≥ 1 % des sujets dans les essais à long terme sur l'insomnie chronique

Appareil ou système Terme recommandé	Dose de doxépine		
	Placebo (n = 278) n (%)	Doxépine, 3 mg (n = 157) n (%)	Doxépine, 6 mg (n = 203) n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique			
Anémie	0	0	2 (1,0)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	3 (1,1)	3 (1,9)	5 (2,5)
Sécheresse buccale	3 (1,1)	2 (1,3)	3 (1,5)
Vomissements	2 (0,7)	0	3 (1,5)
Malaises gastriques	0	2 (1,3)	0
Troubles touchant l'organisme entier ou le point d'injection			
Douleur thoracique	0	2 (1,3)	1 (0,5)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (1,1)	3 (1,9)	3 (1,5)
Rhinopharyngite	2 (0,7)	3 (1,9)	1 (0,5)
Gastro-entérite	0	3 (1,9)	0
Infection dentaire	1 (0,4)	2 (1,3)	0
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention			
Complications suivant une intervention	0	2 (1,3)	1 (0,5)
Chute	2 (0,7)	2 (1,3)	0
Entorse	1 (0,4)	2 (1,3)	0
Examens			
Augmentation de la glycémie	0	2 (1,3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Anorexie	0	2 (1,3)	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs			
Arthralgie	1 (0,4)	1 (0,6)	2 (1,0)
Dorsalgie	1 (0,4)	2 (1,3)	1 (0,5)
Troubles du système nerveux			
Somnolence	12 (4,3)	9 (5,7)	11 (5,4)
Sédation	0	1 (0,6)	7 (3,4)
Somnolence et sédation combinées	12 (4,3)	10 (6,4)	18 (8,9)
Étourdissements	3 (1,1)	2 (1,3)	3 (1,5)
Paresthésie	2 (0,7)	0	2 (1,0)
Dysgueusie	0	0	2 (1,0)
Troubles psychiatriques			
Rêves anormaux	0	2 (1,3)	0
Anxiété	0	0	2 (1,0)
Troubles vasculaires			
Hypertension	0	4 (2,5)	1 (0,5)

Le tableau 2 présente les effets indésirables liés au traitement, par groupe d'âge, sans égard au lien de causalité, rapportés par au moins 2 % des sujets ayant reçu SILENOR dans les trois essais à long terme sur l'insomnie chronique.

Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement rapportés par ≥ 2 % des adultes ou des personnes âgées dans les essais à long terme sur l'insomnie chronique

Terme recommandé	Adultes		Personnes âgées	
	Placebo n = 73	Toutes les doses de doxépine* n = 148	Placebo n = 205	Toutes les doses de doxépine* n = 212
Somnolence	4 (5,5 %)	11 (7,4 %)	8 (3,9 %)	9 (4,2 %)
Nausées	0	7 (4,7 %)	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)
Sédation	0	2 (1,4 %)	0	6 (2,8 %)
Étourdissements	1 (1,4 %)	0	2 (1,0 %)	5 (2,4 %)
Sécheresse buccale	0	0	3 (1,5 %)	5 (2,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (1,4 %)	3 (2,0 %)	2 (1,0 %)	3 (1,4 %)
Complications suivant une intervention	0	3 (2,0 %)	0	0

* doses de doxépine variant de 3 mg à 6 mg

La fréquence des effets indésirables liés au traitement a généralement été comparable chez les adultes et les personnes âgées, à l'exception des nausées (4,7 % chez les adultes vs 0,5 % chez les personnes âgées).

Essais portant sur l'innocuité des médicaments favorisant le sommeil

Effet pharmacologique résiduel dans les études sur l'insomnie

Cinq essais contrôlés par placebo avec répartition au hasard ont été réalisés chez des adultes et des personnes âgées afin d'évaluer la fonction psychomotrice au cours de la journée suivant la prise du médicament, dans l'heure suivant le réveil, au moyen d'un test de substitution de codes, d'un test de transcription de symboles et d'une échelle visuelle analogique (EVA) de somnolence, après l'administration de SILENOR au coucher.

Dans une étude à double insu d'une durée d'une nuit réalisée auprès de 565 adultes en bonne santé souffrant d'insomnie transitoire, l'administration de SILENOR à 6 mg a entraîné des résultats légèrement inférieurs au test de transcription de symboles et sur l'échelle visuelle analogique.

Dans un essai à double insu d'une durée de 35 jours mené en mode parallèle et contrôlé par placebo, l'administration de SILENOR aux doses de 3 mg et de 6 mg à 221 adultes atteints d'insomnie chronique a entraîné des résultats légèrement inférieurs aux tests de substitution de codes et de transcription de symboles dans le groupe ayant reçu la dose de 6 mg.

Dans un essai à double insu d'une durée de 3 mois, mené en mode parallèle et contrôlé par placebo auprès de 240 personnes âgées atteintes d'insomnie chronique, SILENOR administré aux doses de 1 mg et de 3 mg a produit des résultats comparables à ceux du placebo au test de substitution de codes, au test de transcription de symboles ainsi que sur l'échelle visuelle analogique.

Effets indésirables liés au médicament moins fréquents (< 1 %) observés lors des essais cliniques

Les effets indésirables suivants en lien avec l'administration de SILENOR ont été rapportés à une fréquence < 1 % lors de trois essais à long terme sur l'innocuité et l'efficacité du médicament dans le traitement de l'insomnie chronique.

Troubles cardiaques : tachycardie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : hypoacousie, mal des transports, acouphènes.

Troubles oculaires : blépharospasme, diplopie, douleur oculaire, vision brouillée, troubles visuels.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales hautes, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, récession gingivale, mal de dents, fracture dentaire.

Troubles généraux : fatigue, sensation anormale, sensation de gueule de bois, œdème périphérique, œdème à godet, torpeur.

Infections et infestations : bronchite, infection oculaire, infection fongique, gastro-entérite virale, herpès zoster (zona), ténosynovite infectieuse, grippe, laryngite, infection des voies respiratoires inférieures, onychomycose, sinusite, abcès dentaire, infection des voies urinaires, infection virale.

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : dorsalgie, excoriations, fracture du pied, fracture de la main, lacération cutanée, fracture d'un membre supérieur.

Examens : baisse de la tension artérielle, anomalie à l'électrocardiogramme.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit, hypokaliémie, augmentation de l'appétit.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : baisse de l'amplitude articulaire, crampes musculaires, myalgie, douleur au cou, douleur aux extrémités.

Tumeurs bénignes, malignes et indéterminées (incluant kystes et polypes) : adénocarcinome pulmonaire de stade I, mélanome malin.

Troubles du système nerveux : agueusie, ataxie, troubles de l'attention, léthargie, migraine, paralysie du sommeil, tremblements.

Troubles psychiatriques : dépression, euphorie, diminution de la libido, cauchemars.

Troubles rénaux et urinaires : énurésie.

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : kyste au sein.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, congestion nasale, trouble nasopharyngien, douleurs pharyngolaryngées, congestion sinusale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite de contact, érythème, prurit généralisé, éruption cutanée, rosacée, lésion cutanée.

Troubles vasculaires : tension artérielle mal maîtrisée, hématome.

Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques

Aucune observation significative sur le plan clinique n'a été rapportée quant aux valeurs et aux variations moyennes des résultats d'analyses de laboratoire après l'un ou l'autre des traitements.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation de SILENOR. Ces effets indésirables ont été rapportés spontanément et sont énumérés sans égard à leur fréquence, ni au lien de causalité avec SILENOR. Les effets indésirables ayant déjà été observés dans les essais cliniques ne sont pas répétés ci-après.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, diminution du larmoiement, hyperémie oculaire, diminution de l'acuité visuelle.

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, selles irrégulières, dyspepsie, flatulences.

Troubles généraux : hausse d'énergie, épistaxis, sensation d'ébriété, hypotrichose, irritabilité, symptômes de stress.

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : surdosage intentionnel.

Examens : dysurie, hyperglycémie, hypoglycémie, gonflement de la langue, diminution du volume d'urine, augmentation du volume d'urine, gain pondéral.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux : somnolence, dyskinésie, gêne à la tête, nervosité, sommeil de mauvaise qualité, hyperactivité psychomotrice, syndrome des jambes sans repos, agitation.

Troubles psychiatriques : amnésie, hallucinations, insomnie, altération des fonctions mentales, sautes d'humeur, troubles du sommeil, pensées et idées suicidaires, pensées anormales.

Troubles rénaux et urinaires : miction impérieuse, retard de la miction.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, enrouement, hypoesthésie pharyngée, œdème du pharynx, irritation de la gorge.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, sueurs nocturnes, éruption cutanée généralisée.

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

SILENOR est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP2C19 et CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique et, dans une moindre mesure, par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C9. Les inhibiteurs de ces isoenzymes pourraient accroître l'exposition à la doxépine. SILENOR n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP aux doses thérapeutiques recommandées. La capacité de SILENOR à induire les isoenzymes CYP n'a pas été établie.

Comme la doxépine est métabolisée par les isoenzymes CYP2C19 et CYP2D6, les inhibiteurs de ces isoenzymes pourraient accroître l'exposition à la doxépine.

Interactions médicament-médicament

SILENOR pourrait potentialiser les effets sédatifs des boissons alcoolisées, des antihistaminiques à effet sédatif et des autres déprimeurs du SNC.

Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe thérapeutique	Référence	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC et antihistaminiques à effet sédatif	Théorique	Effets additifs possibles de SILENOR utilisé en association avec des dépresseurs du SNC ou des antihistaminiques à effet sédatif	Les patients doivent être mis en garde contre ces effets.
Alcool	Théorique	SILENOR pourrait potentialiser les effets sédatifs de l'alcool.	Les patients ne doivent pas consommer d'alcool pendant le traitement par SILENOR.
Cimétidine	Essai clinique	Lors de l'administration concomitante de cimétidine à 300 mg 2 f.p.j. et d'une dose unique de 6 mg de SILENOR, une augmentation environ deux fois plus élevée de la C _{max} et de l'ASC de SILENOR a été observée par rapport aux valeurs obtenues après l'administration de SILENOR seul.	Une dose maximale de 3 mg de SILENOR est recommandée chez les adultes et les personnes âgées traités de façon concomitante par la cimétidine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
Sertraline	Essai clinique	Lors de l'administration concomitante de doxépine à 6 mg et de sertraline à 50 mg (à l'état d'équilibre), une interaction pharmacocinétique modeste a été observée entre les médicaments; la C _{max} et l'ASC _{0-∞} moyenne de la doxépine ont été environ 32 % et 21 % plus élevées, respectivement, que celles observées après l'administration de la doxépine seule.	

Interactions médicament-aliment

SILENOR est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Lors de l'administration de SILENOR avec un repas riche en matières grasses, l'ASC pour une dose unique de 6 mg a augmenté de 41 %, et la C_{max}, de 15 %, comparativement aux valeurs observées lors de son administration à jeun. De plus, comparativement aux valeurs observées à jeun, le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été retardé d'environ 3 heures. Pour un début d'action plus rapide et pour diminuer le risque d'effets le lendemain de la dose, il est recommandé de ne pas prendre SILENOR dans les 3 heures précédant ou suivant un repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Interactions médicament-mode de vie

Les interactions avec les produits liés aux habitudes de vie n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

SILENOR doit être pris dans les 30 minutes précédant le coucher. Pour diminuer le risque d'effets le lendemain de la dose, il est recommandé de ne pas prendre SILENOR dans les 3 heures précédant ou suivant un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose recommandée de SILENOR chez les adultes est de 6 mg une fois par jour. Une dose de 3 mg une fois par jour pourrait convenir à certains patients, si justifié cliniquement.

Gériatrie

La dose initiale recommandée de SILENOR chez les personnes âgées (≥ 65 ans) est de 3 mg une fois par jour. La dose quotidienne peut être augmentée à 6 mg, si justifié cliniquement.

L'innocuité et l'efficacité de doses de doxépine supérieures à 6 mg n'ont pas été établies dans le traitement de l'insomnie; l'administration de doses au-delà de 6 mg n'est donc pas recommandée.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'emploi de SILENOR n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique pourraient présenter des concentrations accrues de doxépine, comparativement aux sujets en bonne santé. Il convient donc d'instaurer le traitement par SILENOR à la dose de 3 mg chez ces patients, et de surveiller attentivement la survenue d'effets indésirables diurnes.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La doxépine est couramment administrée pour des indications autres que l'insomnie, à des doses 10 à 50 fois plus élevées que la dose maximale recommandée de SILENOR (6 mg).

Symptômes – Une somnolence excessive entraînant des altérations bénignes de la conscience, voire un état de non-réactivité, peut constituer le premier signe d'un surdosage. Cependant, il est plus probable que le surdosage de chlorhydrate de doxépine se manifeste par une agitation psychomotrice croissante et des convulsions menant à l'apnée et au coma. Les altérations de l'ECG (élargissement du complexe QRS et anomalies de l'onde T) tendent à se manifester tardivement et ne s'accompagnent pas toujours de modifications des paramètres hémodynamiques cardiovasculaires.

Traitement – En général, le traitement du surdosage doit viser la suppression des symptômes et doit comprendre des mesures de soutien. Les arythmies cardiaques et l'atteinte du SNC constituent la plus grande menace liée au surdosage par les antidépresseurs tricycliques et peuvent survenir soudainement, même si les premiers symptômes semblent bénins. Il faut donc hospitaliser et mettre sous étroite observation tout patient qui pourrait avoir ingéré une dose excessive de chlorhydrate de doxépine, surtout s'il s'agit d'un enfant.

Si le patient est conscient, il convient de provoquer les vomissements, puis de pratiquer un lavage gastrique le plus rapidement possible, tout en prenant les précautions nécessaires pour éviter l'aspiration pulmonaire du contenu de l'estomac. Après le lavage, on peut administrer du charbon activé pour réduire l'absorption de la doxépine. Si le patient est comateux, il faut assurer la perméabilité des voies aériennes par intubation et entreprendre une ventilation assistée s'il y a lieu. Il ne faut pas oublier la possibilité de convulsions. Il convient de réduire au minimum toute stimulation externe afin de contrer la tendance aux convulsions. Si toutefois des convulsions surviennent, elles peuvent répondre au traitement anticonvulsivant standard; cependant, on doit éviter l'emploi de barbituriques car ils peuvent potentialiser la dépression respiratoire – surtout chez l'enfant – et aggraver l'hypotension et le coma.

La surveillance par ECG dans une unité de soins intensifs est recommandée chez tout patient, surtout en présence d'anomalies à l'ECG, et doit être maintenue pendant plusieurs jours après la normalisation du rythme cardiaque. L'état physique et mental du patient qui a pris une dose toxique d'un antidépresseur tricyclique peut demeurer instable pendant plusieurs jours parce que la concentration du médicament reste élevée pendant longtemps. Des cas de mort subite d'origine cardiaque se sont produits jusqu'à 6 jours après le surdosage avec d'autres antidépresseurs. Il semble y avoir une corrélation fiable entre la durée du complexe QRS sur le tracé ECG et la gravité du surdosage. Si le complexe QRS dure plus de 100 millisecondes n'importe quand au cours des 24 heures suivant le surdosage, il faut surveiller la fonction cardiaque par enregistrement continu pendant 5 ou 6 jours. Il ne faut recourir au traitement digitalique qu'avec une grande prudence en raison de ses effets sur la conduction cardiaque. Si une digitalisation rapide est nécessaire au traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, on doit administrer le cardiotonique avec un soin particulier.

Le traitement de l'état de choc nécessite l'application de mesures de soutien comme l'administration de solutés par voie intraveineuse et de corticostéroïdes, et l'apport d'oxygène. L'emploi d'agents vasopresseurs comme la norépinéphrine (mais pas l'épinéphrine) est rarement indiqué et on ne devrait y recourir qu'après mûre réflexion et en assurant une surveillance continue.

Il a été rapporté que l'administration lente de salicylate de physostigmine par voie intraveineuse permet de renverser la plupart des effets anticholinergiques du surdosage par un antidépresseur tricyclique sur l'appareil cardiovasculaire et le SNC. La posologie recommandée chez l'adulte s'établit à 1 ou 2 mg en injection intraveineuse très lente. Chez l'enfant, la dose initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et doit être adaptée à l'âge et à la réponse du jeune patient. Comme la physostigmine a une action de courte durée, il peut être nécessaire d'en répéter l'administration à intervalles de 30 à 60 minutes.

On a signalé des décès attribuables au surdosage délibéré ou accidentel par des médicaments de cette classe. Comme la propension au suicide est grande chez les patients dépressifs, ces derniers peuvent tenter de mettre fin à leur vie par d'autres moyens pendant la convalescence qui suit le traitement du surdosage. En outre, il ne faut pas oublier que la prise simultanée d'autres médicaments est possible.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La doxépine a une affinité élevée pour les récepteurs histaminiques de type H₁ (K_i < 1 nM), et fonctionne comme antagoniste de ces récepteurs. Le mécanisme précis par lequel la doxépine favorise le maintien du sommeil n'est pas connu, mais on estime qu'il est attribuable à l'antagonisme des récepteurs H₁.

Pharmacodynamique

Innocuité cardiaque

Dans une étude de prolongation approfondie sur l'intervalle QTc menée auprès de sujets en bonne santé, la doxépine n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QT ni sur les autres paramètres électrocardiographiques après la prise de multiples doses quotidiennes de 6 mg ou 50 mg.

Essai clinique d'électrocardiographie

Dans un essai à double insu, en mode parallèle, randomisé et contrôlé par placebo mené auprès de sujets en bonne santé (n = 44-50/groupe de traitement), des ECG successifs ont été réalisés au jour 7 du traitement par la doxépine à la dose thérapeutique de 6 mg ainsi qu'à la dose suprathérapeutique de 50 mg. La doxépine à 6 mg et la doxépine à 50 mg n'ont pas influé sur l'intervalle QTc, sur la durée du complexe QRS ni sur l'intervalle PR. La fréquence cardiaque n'a subi aucune modification à la dose de 6 mg, mais une augmentation statistiquement significative a été observée à la dose de 50 mg (modification moyenne maximale ajustée en fonction du placebo par rapport au départ de 6,5 battements par minute [IC à 90 % : 4,3 à 8,6]).

La doxépine a été associée à un effet hypotenseur. Au jour 1 du traitement, des mesures répétées de la tension artérielle ont été réalisées avant la prise du médicament ainsi que 2, 4, 8, 12 et 24 heures après la dose. Quatre heures après son administration, la doxépine à 6 mg a été associée à une diminution statistiquement significative (ajustée en fonction du placebo) de la tension artérielle systolique par rapport au départ (moyenne de -2,92 mm Hg) (IC à 90 % : -5,39 à -0,45). Des diminutions statistiquement significatives de la tension artérielle diastolique ont également été rapportées 4, 8 et 12 heures après la prise d'une dose de doxépine de 6 mg (diminution maximale moyenne 8 heures après la dose de -4,67 mm Hg) (IC à 90 % : -6,78 à -2,55).

La doxépine à 50 mg a été associée à des diminutions statistiquement significatives ajustées en fonction du placebo de la tension artérielle systolique à toutes les mesures réalisées au jour 1 après la prise du médicament. La diminution de la tension artérielle systolique la plus importante a été observée 8 heures après la dose (moyenne de -7,09 mm Hg) (IC à 90 % : -9,56 à -4,62). La tension artérielle diastolique a également significativement diminué 2, 4, 8 et 12 heures après la prise de la dose de doxépine de 50 mg. La diminution maximale de la tension artérielle diastolique a été observée 8 heures après la dose (moyenne de -6,68 mm Hg) (IC à 90 % : -8,80 à -4,57).

La C_{max} et l'ASC de la doxépine à la suite du traitement par la dose de 50 mg pendant 7 jours ont été 12 fois plus élevées que celles observées avec la dose de 6 mg.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de SILENOR à 3 mg et à 6 mg ont été établis chez des sujets en bonne santé.

Absorption :

Après l'administration d'une dose de 6 mg par voie orale à des sujets à jeun en bonne santé, les concentrations plasmatiques de doxépine ont rapidement augmenté, et les concentrations maximales ont été observées 3,5 heures après la dose (T_{max} médian). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'exposition totale (ASC) de SILENOR ont augmenté de façon proportionnelle à la dose pour les doses de 3 mg et 6 mg.

Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la doxépine chez des volontaires en bonne santé, après une dose unique de 6 mg

Paramètre (unité)	C_{max} (ng/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Comprimé à 6 mg	0,8864 (59,4) n = 16	15,19 (69,1) n = 16	3,5 (2,0–6,0) n = 16	15,32 (31,3) n = 16

Les valeurs estimatives présentées sont les moyennes arithmétiques (CV %) pour l'ASC, la C_{max} , et la $t_{1/2}$, et la médiane (plage) pour le T_{max} .

SILENOR est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Lors de l'administration de SILENOR avec un repas riche en matières grasses, l'ASC pour une dose unique de 6 mg a augmenté de 41 %, et la C_{max} , de 15 %, comparativement aux valeurs observées lors de son administration à jeun. De plus, comparativement aux valeurs observées à jeun, le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été retardé d'environ 3 heures. Pour un début d'action plus rapide et pour diminuer le risque d'effets le lendemain de la dose, il est recommandé de ne pas prendre SILENOR dans les 3 heures précédant ou suivant un repas.

Distribution :

SILENOR est hautement lipophile et est largement distribué dans tout l'organisme. Le volume de distribution apparent moyen de SILENOR après une dose orale unique de 6 mg chez des sujets en bonne santé est de 11 930 litres. SILENOR se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 80 %.

Métabolisme :

Après son administration orale, SILENOR est largement métabolisé par oxydation et déméthylation. Son principal métabolite est la *N*-desméthyldoxépine (nordoxépine). Les principaux métabolites subissent à leur tour une biotransformation en conjugués glucuronides. Les essais *in vitro* ont montré que les isoenzymes CYP2C19 et CYP2D6 sont les principales enzymes qui interviennent dans le métabolisme de la doxépine, et que les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C9 jouent un rôle moins important.

Excrétion :

La doxépine est éliminée dans l'urine principalement sous forme de conjugués glucuronides. Moins de 3 % de la dose de doxépine est excrétée dans l'urine sous forme de molécule mère ou

de nordoxépine. La demi-vie ($t_{1/2}$) terminale apparente de la doxépine est de 15,3 heures, et celle de la nordoxépine, de 31 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique de SILENOR n'a pas fait l'objet d'études chez les sujets de moins de 18 ans.

Gériatrie : La pharmacocinétique de SILENOR n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes âgées. Chez les patients âgés, l'élimination de la doxépine peut nécessiter plus de temps et la demi-vie d'élimination terminale peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation du médicament actif et augmenter le risque d'effets indésirables.

Sexe : Aucun effet en lien avec le sexe n'a été observé chez les sujets/patients en bonne santé après l'administration répétée de SILENOR.

Insuffisance hépatique : Aucun essai n'a été réalisé pour évaluer l'effet d'une maladie hépatique sur la pharmacocinétique de SILENOR. La doxépine étant largement métabolisée par les enzymes hépatiques, les patients atteints d'insuffisance hépatique pourraient présenter des concentrations plus élevées de doxépine que les sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale : Aucun essai n'a été réalisé pour évaluer l'effet d'une maladie rénale sur la pharmacocinétique de SILENOR. Comme seules de faibles proportions de doxépine et de nordoxépine sont éliminées dans l'urine, l'insuffisance rénale ne devrait pas modifier significativement les concentrations de doxépine.

Polymorphisme génétique : Les métaboliseurs lents du CYP2C19 et du CYP2D6 pourraient présenter des concentrations plasmatiques de doxépine plus élevées que les sujets normaux.

Interactions médicamenteuses : La doxépine étant métabolisée par les isoenzymes CYP2C19 et CYP2D6, les inhibiteurs de ces isoenzymes CYP pourraient accroître l'exposition à la doxépine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder SILENOR en lieu sûr hors de la portée des enfants.

Conserver SILENOR à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce médicament ne nécessite aucune condition d'entreposage particulière quant à la température.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SILENOR (chlorhydrate de doxépine) se présente sous forme de comprimés de forme ovale, en teneur de 3 mg ou de 6 mg. Les comprimés présentent les caractéristiques reconnaissables suivantes :

- Le comprimé à 3 mg est bleu et marqué en creux du chiffre « 3 » d'un côté, et des lettres « SP » de l'autre.
- Le comprimé à 6 mg est vert et marqué en creux du chiffre « 6 » d'un côté, et des lettres « SP » de l'autre.

SILENOR (3 mg et 6 mg) est offert en plaquette alvéolée scellée individuellement à l'épreuve des enfants, dans un emballage extérieur en carton, en format de 30 comprimés, ou en flacons de 30, 100 ou 500 comprimés. L'emballage est codé par couleur selon chaque teneur des comprimés SILENOR : emballage bleu pour la teneur de 3 mg et emballage vert pour la teneur de 6 mg.

Les comprimés SILENOR contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium, colorants D&C jaune et FD&C bleu.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

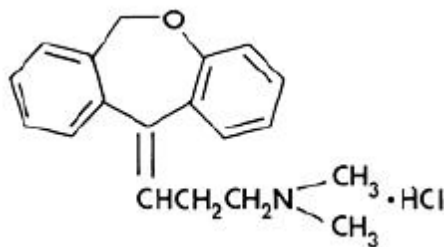
Dénomination commune : chlorhydrate de doxépine

Nom chimique : mélange isomérique de 1-propanamine, 3-dibenz[*b,e*]oxepin-11(6*H*)ylidène- *N,N*-diméthyl-chlorhydrate

Formule moléculaire : $C_{19}H_{21}NO \cdot HCl$

Masse moléculaire : 315,84

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de doxépine est une poudre cristalline blanche, possédant une légère odeur caractéristique des amines, facilement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité de SILENOR à améliorer le maintien du sommeil a été évaluée dans le cadre de six essais menés à double insu et randomisés, d'une durée allant jusqu'à 3 mois, et regroupant 1 423 sujets âgés de 18 à 93 ans souffrant d'insomnie chronique ($n = 858$) ou d'insomnie transitoire induite de façon expérimentale ($n = 565$). Les doses de 1 mg, 3 mg et 6 mg de SILENOR ont été comparées à un placebo chez des patients hospitalisés (laboratoire de sommeil) et en consultations externes.

Les principaux paramètres d'efficacité utilisés pour mesurer le maintien du sommeil ont été les évaluations objectives et subjectives de la période de temps où le patient a été éveillé après s'être initialement endormi (respectivement, durée objective d'éveil après endormissement et durée subjective d'éveil après endormissement).

Pour participer aux essais sur l'insomnie chronique, les sujets devaient souffrir d'insomnie depuis au moins 3 mois.

Insomnie chronique

Adultes

Un essai mené à double insu, en mode parallèle et randomisé a été réalisé chez des adultes (n = 221) souffrant d'insomnie chronique. SILENOR à 3 mg et à 6 mg ont été comparés à un placebo pendant une période allant jusqu'à 30 jours. SILENOR à 3 mg et à 6 mg se sont révélés supérieurs au placebo pour ce qui est de la durée objective d'éveil après endormissement et de la durée totale de sommeil. SILENOR à 3 mg a été supérieur au placebo pour ce qui est de la durée subjective d'éveil après endormissement à la première nuit seulement. SILENOR à 6 mg a été supérieur au placebo pour ce qui est de la durée subjective d'éveil après endormissement à la première nuit, et légèrement supérieur lors de mesures subséquentes jusqu'au jour 30. SILENOR à 3 mg a été supérieur au placebo pour ce qui est de la durée totale subjective de sommeil à la première nuit seulement. SILENOR à 6 mg a été supérieur au placebo pour ce qui est de la durée totale subjective de sommeil à la première nuit, ainsi que lors d'autres mesures réalisées subséquentement. Un profil comparable a été observé pour les autres paramètres secondaires subjectifs, ce qui permet de croire à l'efficacité supérieure de la dose de 6 mg de SILENOR, par rapport à la dose de 3 mg.

Personnes âgées

Des personnes âgées souffrant d'insomnie chronique ont été évaluées dans le cadre de deux essais réalisés en mode parallèle.

Le premier essai, mené à double insu et avec répartition au hasard, a évalué les doses de 1 mg et de 3 mg de SILENOR par rapport à un placebo durant 3 mois chez des personnes âgées hospitalisées ou en consultations externes (n = 240) souffrant d'insomnie chronique. La dose de 3 mg de SILENOR, mais non celle de 1 mg, s'est révélée supérieure au placebo pour ce qui est des durées objective et subjective d'éveil après endormissement. Le deuxième essai, également mené à double insu et avec répartition au hasard, a comparé SILENOR à 6 mg et un placebo durant 4 semaines chez des personnes âgées en consultations externes (n = 254) souffrant d'insomnie chronique. SILENOR à 6 mg s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est de la durée subjective d'éveil après endormissement.

Insomnie transitoire

Des sujets adultes en bonne santé (n = 565) souffrant d'insomnie transitoire (induite par une avance de phase de 3 heures) durant la première nuit en laboratoire de sommeil ont été évalués dans le cadre d'un essai mené à double insu, en mode parallèle et randomisé portant sur l'administration d'une dose unique de SILENOR à 6 mg, comparativement à un placebo. SILENOR à 6 mg s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est des durées objective et subjective d'éveil après endormissement.

Symptômes de sevrage

Les symptômes potentiels de sevrage ont été évalués dans le cadre d'un essai à double insu de 35 jours mené auprès d'adultes souffrant d'insomnie chronique, répartis au hasard afin de recevoir un placebo, SILENOR à 3 mg ou SILENOR à 6 mg. D'après la liste de vérification de Tyrer, aucun syndrome de sevrage n'a été observé après l'arrêt du traitement par SILENOR (doses de 3 mg ou de 6 mg). Des nausées et des vomissements ont été rapportés après l'arrêt du traitement chez 5 % des sujets ayant reçu la dose de 6 mg de SILENOR, comparativement à 0 % des sujets ayant reçu la dose de 3 mg ou le placebo.

Insomnie de rebond

Un essai à double insu d'une durée de 35 jours (plus un suivi de 2 jours après l'arrêt du traitement, correspondant aux jours 36 et 37) a été mené auprès d'adultes souffrant d'insomnie chronique afin d'évaluer l'insomnie de rebond, définie comme une aggravation de la durée d'éveil après endormissement comparativement aux valeurs de départ à la suite de l'arrêt du traitement. SILENOR à 3 mg et à 6 mg ont été associés à peu de signes d'insomnie de rebond au cours des deux nuits ayant suivi l'arrêt du traitement. On a toutefois observé de légers effets de sevrage sur le délai d'endormissement au cours des deux nuits ayant suivi l'arrêt du traitement par SILENOR.

Essais portant sur l'innocuité des médicaments favorisant le sommeil

Effet pharmacologique résiduel dans les études sur l'insomnie

Cinq essais contrôlés par placebo et randomisés ont été réalisés chez des adultes et des personnes âgées afin d'évaluer la fonction psychomotrice au cours de la journée suivant la prise du médicament, dans l'heure suivant le réveil, au moyen d'un test de substitution de codes, d'un test de transcription de symboles et d'une échelle visuelle analogique (EVA) de somnolence, après l'administration de SILENOR au coucher.

Dans une étude à double insu d'une durée d'une nuit réalisée auprès de 565 adultes en bonne santé souffrant d'insomnie transitoire, l'administration de SILENOR à 6 mg a entraîné des résultats légèrement inférieurs au test de transcription de symboles et sur l'échelle visuelle analogique.

Dans un essai à double insu d'une durée de 35 jours mené en mode parallèle et contrôlé par placebo, l'administration de SILENOR aux doses de 3 mg et de 6 mg à 221 adultes atteints d'insomnie chronique a entraîné des résultats légèrement inférieurs aux tests de substitution de codes et de transcription de symboles dans le groupe ayant reçu la dose de 6 mg.

Dans un essai à double insu d'une durée de 3 mois, mené en mode parallèle et contrôlé par placebo auprès de 240 personnes âgées atteintes d'insomnie chronique, SILENOR administré aux doses de 1 mg et de 3 mg a produit des résultats comparables à ceux du placebo au test de substitution de codes, au test de transcription de symboles ainsi que sur l'échelle visuelle analogique.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Il est admis que la doxépine est l'un des antagonistes des récepteurs histaminiques (H_1) les plus puissants, et qu'elle affiche une sélectivité importante pour les récepteurs H_1 , plutôt que pour les autres récepteurs du système nerveux central et du système nerveux périphérique (Cusack *et al.*, 1994; Tatsumi *et al.*, 1997). La doxépine est dotée d'une affinité pour les récepteurs 5-HT_{2a} chez l'humain; cette propriété pourrait intervenir favorablement dans le maintien du sommeil, puisque plusieurs études ont proposé que l'antagonisme de ces récepteurs favoriserait le sommeil réparateur des phases III et IV (Van Laar *et al.*, 2001).

Effets cardiovasculaires

Essais *in vitro* :

L'effet de la doxépine sur les canaux IKr codés par le gène HERG (*human ether-à-go-go related gene*) a été évalué au cours d'essais *in vitro*. Il a été démontré que la doxépine inhibe les canaux IHERG à une concentration inhibitrice médiane (CI50) de $6,5 \pm 1,4 \mu\text{M}$, et les canaux IKr endogènes à une CI50 de $4,4 \pm 0,6 \mu\text{M}$ (Duncan *et al.*, 2007). Cette concentration est environ 1 300 fois supérieure à la concentration atteinte avec la dose la plus forte de SILENOR (comprimés à 6 mg, environ 3,4 nM, $C_{\text{max}} = 1,094 \text{ ng/mL}$).

Essais *in vivo* :

La doxépine exerce des effets inotropes positifs ou négatifs en fonction des espèces, telles des baisses de tension artérielle et des dysrythmies caractérisées par un élargissement du complexe QRS et une prolongation de l'intervalle QT. Dans les essais où les concentrations plasmatiques ont été rapportées, ces événements ont généralement été observés à des concentrations de loin supérieures à 1 000 ng/mL, ou de plus de 1 000 fois la concentration moyenne maximale (à 6 mg) (Boeck *et al.*, 1984, Constantine *et al.*, 1964, David *et al.*, 1984, Puisto *et al.*, 1980, Tobis et Aronow, 1981).

Pharmacocinétique

Chez l'animal, les données montrent que la doxépine est bien absorbée, qu'elle est largement distribuée, qu'elle se lie de façon modérée aux protéines, et qu'elle subit un métabolisme de phase I et de phase II important, principalement par déméthylation, hydroxylation et glucuronidation. Le métabolisme de la doxépine semble comparable chez l'humain et l'animal, et est déterminé par chaque isomère, une déméthylation étant observée pour les deux isomères principalement par l'entremise du CYP2C19 (avec contribution du 1A2, 2C9 et possiblement du 3A4), tandis que seul l'isomère E est hydroxylé par le CYP2D6. La doxépine, de même que ses métabolites oxydatifs, ses conjugués et ses isomères, sont rapidement éliminés et la majorité des sous-produits sont récupérés dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Toxicité de doses répétées

Dans des essais portant sur l'administration de doses multiples à des rats, des signes cliniques de dépression du SNC ont été observés, en plus d'une diminution du poids corporel et de la consommation d'aliments. On n'a toutefois rapporté aucun signe probant de toxicité sur les organes cibles. Une diminution et une augmentation du poids corporel reliées à la doxépine ont également été signalées chez les animaux ayant reçu une dose de 100 mg/kg/jour. Une élévation de la phosphatase alcaline a été observée chez les mâles à la dose de 100 mg/kg/jour. Aucune anomalie macroscopique liée à la doxépine n'a été constatée, peu importe le sexe, ni aucun effet sur les paramètres hématologiques, la coagulation ou les analyses d'urine. Des modifications du poids des organes possiblement liées à la doxépine ont été rapportées pour le foie, la rate et le thymus. Des augmentations du poids du foie ont été observées chez les mâles et les femelles aux doses de 25, 50 et 100 mg/kg/jour. Des diminutions du poids de la rate ont été signalées chez les mâles et les femelles à la dose de 100 mg/kg/jour, ainsi que chez les femelles seulement aux doses de 25 et 50 mg/kg/jour. Aucune anomalie microscopique corrélative n'a été constatée dans les foies ou les rates. Le poids du thymus a diminué chez les deux sexes à la dose de 100 mg/kg/jour; ces diminutions correspondent à une déplétion lymphoïde minime ou légère à la microscopie.

Carcinogénèse

Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé lorsque la doxépine a été administrée par voie orale à des souris hémizygotés Tg.rasH2 durant 26 semaines aux doses de 25, 50, 75 et 100 mg/kg/jour. La doxépine n'a été associée à aucun effet oncogène lorsqu'elle a été administrée à des rats durant 104 semaines aux doses de 10, 30 et 75 mg.

Génotoxicité

La doxépine n'a été associée à aucun effet génotoxique dans les essais *in vitro* (test de mutation réversible sur des bactéries, aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez le rat).

Toxicité sur la reproduction

Lorsque la doxépine (10, 30 et 100 mg/kg/jour) a été administrée par voie orale à des rats mâles et femelles avant, durant ou après l'accouplement, des effets indésirables sur la fertilité (allongement de l'intervalle copulatoire et diminution des corps jaunes, de l'implantation, des embryons viables et de la taille des portées) et les résultats des spermogrammes (pourcentages accrus de spermatozoïdes anormaux et diminution de la motilité des spermatozoïdes) ont été observés. Les expositions plasmatiques (ASC) à la doxépine et à la nordoxépine à la dose sans effet sur la reproduction et la fertilité chez les rats (10 mg/kg/jour) sont inférieures à celles rapportées chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain de 6 mg/jour (environ 53 à 61 fois plus faibles).

RÉFÉRENCES

- Boeck V, Jorgensen A, Overo KF. Comparative animal studies on cardiovascular toxicity of tri- and tetracyclic antidepressants and citalopram; relation to drug plasma levels. *Psychopharmacology*. 1984;82(4):275-81.
- Constantine JW, Scriabine A, Smith SG, McShane WK, Booher KD. . Antispasmodic and vasodilator activities of doxepin. . *J New Drugs*. 1964 Sep-Oct; 38:249-57.
- Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* (Berl). 1994 May;114(4):559-65.
- David J, Wagle GP, Marathe SB. Cardiovascular and neurological changes in conscious rhesus monkeys following intravenous infusion of nitroxazepine and other tricyclic antidepressants. *Indian J Exp Biol*. 1984 Oct; 22(10):539-43.
- Duncan RS, McPate MJ, Ridley JM, Gao Z, James AF, Leishman DJ, *et al*. Inhibition of the HERG potassium channel by the tricyclic antidepressant doxepin. *Biochem Pharmacol*. 2007;74:425-37.
- Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2010; 33(11):1553-1561.
- Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2011; 34(10):1433-1442.
- Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Durrence HH, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a 4-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Medicine*. [en attente de publication]
- Noguchi Y, Sakai T, Ishiko J, Sugimoto S. Acute toxicity of doxepin hydrochloride. *Pharmacometrics* (Tokyo). 1972a;6:889-97. [traduit de la version originale japonaise]
- Puisto E-L, Mattila MJ, Eränkö P. Prostaglandins and the cardiotoxic effects of doxepin in rabbits and guinea-pigs. *Acta Pharmacol et Toxicol*. 1980 Sep;47(3):183-9.
- Ribbentrop A, Schaumann W. Pharmacologic studies of doxepin, an antidepressive agent with centrally anticholinergic and sedative effects. *Arzneimittelforschung*. 1965 Aug;15(8):863-8. [traduit de la version originale allemande]
- Roth T, Durrence HH, Jochelson P, Peterson G, Ludington E, Rogowski R, Scharf M, Lankford A. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a model of transient insomnia. *Sleep Medicine*. 2011; 11:843-847.

Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol.* 1997 Dec 11;340(2-3):249-58.

Tobis JM, Aronow WS. Cardiotoxicity of amitriptyline and doxepin. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Mar;29(3):359-64

Van Laar M, Volkerts E, Verbaten M. Subchronic effects of the GABA-agonist lorazepam and the 5-HT_{2A/2C} antagonist ritanserin on driving performance, slow wave sleep and daytime sleepiness in healthy volunteers. *Psychopharmacology.* 2001;154(2):189-97.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **SILENOR**^{MD}
comprimés de chlorhydrate de doxépine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SILENOR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur SILENOR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

SILENOR est un hypnotique (sommifère) utilisé chez les personnes qui ont de la difficulté à rester endormies. SILENOR ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Les effets de ce médicament :

Si on vous a prescrit des somnifères, vous devriez envisager les bienfaits et les risques d'un tel traitement. Un des risques importants liés à Silenor, et qui pourrait limiter son utilisation, est que ce médicament peut nuire à la vigilance mentale, surtout s'il n'est pas pris comme il a été prescrit (voir **Mises en garde et précautions**).

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

N'utilisez pas SILENOR si :

- vous avez un glaucome à angle fermé (maladie des yeux) qui n'est pas traité;
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), ou avez pris un tel médicament au cours des 14 derniers jours (2 semaines). Consultez votre médecin si vous n'êtes pas certain que votre médicament est un IMAO;
- vous êtes allergique (hypersensible) à la doxépine ou à tout autre ingrédient qui entre dans la composition de SILENOR (voir **Ingrédients non médicinaux**).

Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous répondez à l'un ou l'autre de ces critères.

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de doxépine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Silice colloïdale, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, colorants D&C jaune et FD&C bleu.

Les formes posologiques sont:

Les comprimés SILENOR sont offerts en deux teneurs : 3 mg et 6 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Nécessité de diagnostiquer d'autres troubles concomitants

Les troubles du sommeil peuvent être un symptôme de nombreuses affections physiques ou psychiatriques. Votre médecin devra évaluer vos antécédents médicaux avant de vous prescrire SILENOR. **Communiquez avec votre médecin si vos troubles du sommeil s'aggravent ou ne s'améliorent pas dans les 7 à 10 jours suivant le début du traitement.** Une autre affection pourrait causer vos troubles du sommeil.

Troubles complexes du comportement liés au sommeil

On a signalé des cas de patients qui, après avoir pris un somnifère, se levaient pendant la nuit sans être complètement réveillés et se livraient à des activités sans en être conscients. Le lendemain matin, ils ne conservaient aucun souvenir de ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se produire si le somnifère est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui entraînent de la somnolence, comme les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété. Les activités que vous pouvez exercer dans cet état peuvent vous mettre en danger, ainsi que les membres de votre entourage. Conduire un véhicule, préparer des repas et manger, parler au téléphone, avoir des relations sexuelles, etc., comptent parmi les activités qui ont été signalées.

Important :

1. Ne prenez pas plus de SILENOR que ce qu'on vous a prescrit.
2. Ne prenez pas SILENOR si vous consommez de l'alcool.
3. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et à base de plantes médicinales. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre SILENOR avec vos autres médicaments.
4. Vous et vos proches devez surveiller l'apparition de comportements inhabituels du genre de ceux décrits précédemment. Si vous constatez que vous avez eu l'un de ces comportements et n'en gardez aucun souvenir, appelez immédiatement votre médecin (voir **Troubles complexes du comportement liés au sommeil**).

Vigilance mentale

SILENOR peut nuire à votre vigilance mentale. **NE CONDUISEZ PAS DE VÉHICULE** et ne faites pas fonctionner de machines dangereuses si vous prenez SILENOR tant que vous ne savez pas comment ce médicament agit sur vous.

Aggravation des effets secondaires

NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL PENDANT QUE VOUS PRENEZ SILENOR. Certains médicaments peuvent également aggraver les effets secondaires causés par SILENOR chez certains patients (voir **Interactions avec ce médicament**).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre SILENOR si :

- vous souffrez de dépression ou avez des antécédents de dépression et/ou d'idées suicidaires;
- vous souffrez de problèmes respiratoires pendant votre sommeil (apnée du sommeil);
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- vous souffrez d'un glaucome à angle fermé (maladie des yeux) qui n'est pas traité;
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre et à base de plantes médicinales;
- vous souffrez d'un autre trouble médical;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou devenez enceinte durant le traitement par ce médicament. On ne sait pas si SILENOR peut avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. SILENOR pourrait passer dans le lait et porter atteinte à votre bébé. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez SILENOR;
- vous êtes allergique à SILENOR, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas SILENOR si vous consommez de l'alcool.

Ne prenez pas SILENOR avec d'autres médicaments, médicaments en vente libre ou à base de plantes médicinales, sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin ou votre pharmacien.

SILENOR peut entraîner des effets indésirables plus marqués s'il est pris avec l'un ou l'autre des produits suivants :

- alcool
- autres somnifères
- certains médicaments contre les allergies (antihistaminiques)
- autres médicaments pouvant causer de la somnolence ou affecter la respiration (analgésiques narcotiques)
- médicaments utilisés pour maîtriser ou prévenir les convulsions (anticonvulsivants)
- médicaments agissant sur l'humeur, qui peuvent aussi causer de la somnolence (antipsychotiques, antidépresseurs et autres psychotropes).

SILENOR peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments, et les autres médicaments peuvent avoir un effet sur le mode d'action de SILENOR. Il est particulièrement important de dire à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)
- cimétidine (antiacide)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Directives d'utilisation de SILENOR

- Suivez les conseils de votre médecin sur la façon de prendre SILENOR, le moment où vous devez le prendre et la durée du traitement. N'augmentez pas la dose de SILENOR qui vous a été prescrite.
- **Ne prenez pas SILENOR plus de 30 minutes avant de vous coucher.** Après avoir pris SILENOR, limitez vos activités à celles nécessaires pour vous préparer à dormir.
- **Ne prenez pas SILENOR dans les 3 heures précédant ou suivant un repas.** SILENOR n'agira pas aussi bien, ou pourrait vous rendre somnolent le lendemain s'il est pris avec un repas, ou tout de suite après.
- **Ne prenez pas SILENOR si vous n'êtes pas en mesure de dormir une nuit complète (7-8 heures) avant de reprendre vos activités.**
- **Ne prenez pas SILENOR** si vous consommez de l'alcool.
- **Ne conduisez pas** de véhicule et ne faites pas fonctionner de machines dangereuses avant de connaître l'effet qu'aura SILENOR sur vous le lendemain.
- **Communiquez avec votre médecin si vos troubles du sommeil s'aggravent ou ne s'améliorent pas dans les 7 à 10 jours suivant le début du traitement.** Une autre affection pourrait causer vos troubles du sommeil.
- L'emploi de SILENOR n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. **Ne prenez pas SILENOR si vous avez moins de 18 ans.**
- **Ne prenez pas SILENOR** s'il ne vous a pas été prescrit.

Dose habituelle :

Adultes

La dose recommandée de SILENOR chez les adultes est de 6 mg, une fois par jour. La dose quotidienne peut être réduite à 3 mg, selon les recommandations du médecin.

Personnes âgées

La dose initiale recommandée de SILENOR chez les personnes âgées (≥ 65 ans) est de 3 mg une fois par jour. La dose quotidienne peut être augmentée à 6 mg, selon les recommandations du médecin.

La dose quotidienne prescrite par votre médecin ne doit pas dépasser 6 mg.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Vous ne devez prendre SILENOR qu'au coucher. Si vous oubliez une dose, attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le soir suivant. Ne prenez jamais deux doses en même temps. Ne prenez pas deux comprimés à la fois pour compenser la dose oubliée.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires graves de SILENOR sont notamment de se lever pendant la nuit sans être complètement réveillé, et de participer à une activité sans en avoir conscience (voir Mises en garde et précautions, Troubles complexes du comportement liés au sommeil).

Communiquez avec votre médecin immédiatement si vous présentez un tel effet secondaire grave ou tout autre effet secondaire qui vous préoccupe pendant le traitement par SILENOR.

Les effets secondaires les plus courants de SILENOR sont la fatigue, les étourdissements, les nausées, les maux de tête et la sécheresse de la bouche.

Le degré de somnolence que vous pourriez éprouver le lendemain de la prise d'un somnifère dépend de la réponse de votre organisme au médicament et de la rapidité avec laquelle il l'élimine.

Après avoir pris SILENOR, ne conduisez pas de véhicule et ne participez pas à des activités dangereuses tant que vous n'êtes pas complètement réveillé.

Il ne s'agit pas là de tous les effets secondaires de SILENOR. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir plus de renseignements à ce sujet.

Communiquez avec votre médecin pour obtenir des conseils au sujet des effets secondaires.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez ce médicament à la température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de la lumière.
- Gardez SILENOR en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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 à 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 postal 0701E
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.

REMARQUE : 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 pouvez trouver ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé à l'adresse suivante : <http://www.paladinlabs.com> ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Paladin Inc., au : 1-888-550-6060

Ce dépliant a été rédigé par: Laboratoires Paladin Inc. Montréal (Québec) H4P 2T4

Dernière révision : décembre 2012

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Fatigue, étourdissements, sensation d'être « drogué »	√		
Rare	Somnambulisme (se lever la nuit et faire des activités sans être complètement réveillé et n'en garder aucun souvenir le lendemain)			√
Très rare	Pensées de mort ou de suicide			√