FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cariban 10 mg/10 mg cápsulas duras de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación modificada contiene:
Doxilamina succinato ..... 10 mg
Piridoxina hidrocloruro ..... 10 mg

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación modificada contiene hasta 72,7 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada.

Cápsula de color verde (15,9 mm de longitud y 5,82 mm de ancho) que contiene pellets de color blanco-amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cariban está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo cuando no hayan respondido al tratamiento conservador.

Limitaciones de uso: La combinación doxilamina/piridoxina no ha sido estudiada en caso de hiperémesis gravídica (ver sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es la siguiente:
Si las náuseas son matutinas, la dosis inicial recomendada es de dos cápsulas al acostarse (Día 1). Si esta dosis controla adecuadamente los síntomas al día siguiente, la paciente puede continuar tomando dos cápsulas al acostarse. No obstante, si los síntomas persisten hasta la tarde del Día 2, el paciente debe

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

continuar con la dosis habitual de dos cápsulas al acostarse (Día 2) y el Día 3 tomar tres cápsulas (una cápsula por la mañana y dos cápsulas al acostarse). Si estas tres cápsulas no controlan adecuadamente los síntomas en Día 3, el paciente puede tomar cuatro cápsulas a partir del Día 4 (una cápsula por la mañana, una cápsula a media tarde y dos cápsulas al acostarse).

La dosis máxima diaria recomendada es de cuatro cápsulas (una por la mañana, otra a media tarde y dos al acostarse). Cariban debe tomarse siguiendo una pauta diaria y no según necesidad. La necesidad de continuar el tratamiento con Cariban debe reevaluarse a medida que avanza el embarazo.

Para evitar una reaparición repentina de las náuseas y los vómitos del embarazo, se recomienda una reducción gradual de la dosis de Cariban en el momento de la interrupción del tratamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.
No existen datos sobre las diferencias en la farmacocinética de la asociación de succinato de doxilamina e hidrocloruro de piridoxina en pacientes con insuficiencia hepática, pero teniendo en cuenta que la doxilamina se metaboliza principalmente por el hígado, la dosis debe ajustarse dependiendo del grado de insuficiencia hepática
Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.
No existen datos sobre las diferencias en la farmacocinética de la asociación de succinato de doxilamina e hidrocloruro de piridoxina en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la dosis debe reducirse en función del grado de insuficiencia renal, debido a la posible acumulación de metabolitos

Población pediátrica

Cariban no se debe utilizar en niños menores de 18 años.
No se ha establecido todavia la seguridad y eficacia de la combinación de doxilamina/piridoxina en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas deben ingerirse con el estómago vacío (ver sección 4.5).

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben masticarse, con el fin de preservar las propiedades de liberación modificada.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a alguno de los excipientes relacionados en la sección 6.1.
- Reacciiones de hipersensibilidad a los antihistamínicos derivados de la etanolamina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Uso concomitante con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), ya que se intensifican y alargan los efectos adversos de Cariban sobre el sistema nervioso central.
- Uso concomitante con inhibidores potentes de isoenzimas del CYP 450.
- Porfirias

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evaluar la conveniencia del tratamiento en pacientes con las siguientes condiciones:

- Presión ocular incrementada, glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción urinaria, disfunción tiroidea, alteraciones cardiovasculares, hipertensión, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical ya que los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden agravar estas patologías.

- Asma y otras alteraciones respiratorias, como bronquitis crónica y enfisema pulmonar. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales e incrementan su viscosidad, dificultando, por ello, la expectoración bronquial. Esto puede traducirse en una obstrucción respiratoria que podría agravar estas condiciones. Por tanto, debe prestarse especial atención con estos pacientes.

- Reacciones de fotosensibilidad: Aunque no se ha observado con la doxilamina, con algunos antihistamínicos se ha descrito una sensibilidad incrementada de la piel a la luz solar, con fotodermatitis, por lo que estos pacientes deberían evitar tomar el sol durante el tratamiento.

- Medicamentos ototóxicos: Los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar el efecto nocivo producido por los fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglicósidos, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros.

- Deben tomarse precauciones especiales en pacientes epilépticos puesto que los antihistamínicos han sido asociados en algunas ocasiones a reacciones paradójicas de hiperexcitación, incluso a dosis terapéuticas.

- Debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos, los antihistamínicos pueden agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor.

- Deben adoptarse precauciones especiales en pacientes que presenten un síndrome de QT largo, ya que varios antihistamínicos pueden prolongar dicho intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con la doxilamina.

- Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.

- Exite una evidencia limitada para la combinación doxilamina/piridoxina en casos de hiperémesis gravídica. Estos pacientes deben ser tratados por un especialista. El tratamiento precoz de los síntomas relacionados con las típicas náuseas matutinas durante el embarazo, se recomienda para prevenir la progresión a la hiperémesis gravídica ya que esta combinación no se ha estudiado en estos casos (ver sección 4.1).

- Las cápsulas de liberación modificada con la asociación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina pueden causar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del succinato de doxilamina, un antihistamínico. Las mujeres deben evitar participar en actividades que requieran un estado de alerta mental completo, como conducir u operar maquinaria pesada, mientras usan succinato

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de doxilamina y clorhidrato de piridoxina, cápsulas duras de liberación modificada, hasta que su médico lo autorice .

- Cariban no se recomienda cuando la mujer está tomando simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol. La combinación puede provocar somnolencia severa que conduce a caídas o accidentes (ver sección 4.5).

- El riesgo de abuso y drogodependencia de la doxilamina es bajo. La aparición de signos sugestivos de abuso o dependencia deben controlarse cuidadosamente, especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos por consumo de drogas.

Cariban contiene clorhidrato de piridoxina, un análogo de la vitamina B6, por lo tanto, se deben evaluar los niveles adicionales de la dieta y los suplementos de vitamina B6.

Interferencia con los ensayos cutáneos de alergia

Los antihistamínicos pueden suprimir la respuesta cutánea a la histamina de extractos alergénicos por lo que aquellos deberían suspenderse varios días antes del ensayo cutáneo.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Cariban.

Para los antihistamínicos de la familia de la etanolamina se han descrito interacciones con los siguientes medicamentos:

- Fármacos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos): puede incrementar su toxicidad debido a la suma de sus efectos anticolinérgicos.
-
- Sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas, antipsicóticos, analgésicos opiodes): pueden incrementar su acción hipnótica.

- Fármacos antihipertensivos con efecto sedante sobre el SNC (especialmente alfa-metildopa), ya que pueden intensificar el efecto sedante cuando se adminisatran con antihistamínicos.

- Alcohol: en algunos estudios se ha observado un incremento de la toxicidad, con alteración de las capacidades intelectuales y psicomotora. El mecanismo no se conoce.

- No se aconseja el uso combinado de doxilamina y oxibato de sodio debido a su efecto depresor central

- Medicamentos ototóxicos: Los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar los signos de alarma del daño causado por los fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglicósidos.
- Medicamentos fotosensibilizantes: El uso concomitante de antihistamínicos con otros agentes fotosensibilizantes como amiodarona, quinidina, imipramina, doxepina, amitriptilina,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

griseofulvina, clorfeniramina, piroxicam, furosemida, captopril entre otros puede causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

- Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antilipidémicos o ciertos agentes neurolépticos).
- Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos).
- Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p.ej. ciertos diuréticos).

Se han descrito interacciones de la piridoxina con los siguientes medicamentos:

- Reduce el efecto de la levodopa aunque no se produce si se administra concomitantemente con un inhibidor de la dopadescarboxilasa.
- Se ha descrito una reducción de los niveles plasmáticos de algunos antiepilépticos como fenobarbital y fenitoína.
- Algunos medicamentos como la hidroxizina, isoniazida o penicilamina pueden interferir con la piridoxina y pueden incrementar los requerimientos de la vitamina B6.

Los efectos anticolinérgicos de la doxilamina, un componente de este medicamento, podrían conducir a falsos negativos en los ensayos cutáneos de hipersensibilidad con extractos alergénicos. Se recomienda discontinuar el tratamiento varios días antes de realizar el ensayo.

Se ha estudiado el efecto de la comida sobre la biodisponibilidad de la doxilamina y la piridoxina. Los parámetros AUC y C_{max} de la doxilamina demuestran la ausencia de efecto de la comida sobre su biodisponibilidad; únicamente se evidencia un retraso en el T_{max}. Puede producirse un retraso en la acción cuando las cápsulas se toman con alimentos (ver sección 4.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Cariban está indicado en mujeres embarazadas. Los estudios epidemiológicos y los metanálisis indican que no hay toxicidad malformativa del succinato de doxilamina y el clorhidrato de piridoxina.
Debido a las propiedades anticolinérgicas y sedantes del succinato de doxilamina (ver sección 5.1), se debe tener precaución con el recién nacido en caso de tratamiento de la madre hasta el parto.

Lactancia

Los datos fisicoquímicos sugieren la excreción de succinato de doxilamina en la leche materna. Dado que los recién nacidos pueden ser más sensibles a los efectos de los antihistamínicos y a la irritabilidad y excitación paradójica, no puede excluirse un riesgo para el lactante. No se aconseja el uso de cariban durante la lactancia (ver sección 4.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Fertilidad

Un estudio efectuado en ratas administrando doxilamina por vía oral, mostró que este compuesto no produce efectos adversos en la fertilidad (ver sección 5.3). No hay datos disponibles en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cariban sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Este medicamento puede producir somnolencia, especialmente durante los primeros días de tratamiento. Por lo tanto, las pacientes deben evitar la realización de actividades que requieran un estado especial de alerta, tales como conducir o manejar maquinaria pesada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas asociadas con el uso de la combinación de doxilamina/piridoxina son comparables con aquellas que se producen con los antihistamínicos sedantes como único principio activo.

Al igual que todos los medicamentos, éste puede producir efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen somnolencia y efectos anticolinérgicos (1%-9%) como la sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, incremento de la secreción bronquial y visión borrosa.

Listado tabulado de reacciones adversas

Se listan a continuación las reacciones adversas comunicadas en la experiencia post-comercialización
La clasificación de las frecuencias sigue la convención

Las reacciones adversas se presentan siguiendo la clasificación de los Organos del Sistema y usando las siguientes convenciones para la frecuencia:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos del Sistema MeDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Frecuentes
	confusión	Poco frecuentes
	temblor, convulsiones, excitación	Raras
Trastornos gastrointestinales	sequedad de boca,	Frecuentes

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	estreñimiento	
	náuseas, vómitos, diarrea	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa	Frecuentes
	diplopía, glaucoma	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	retención urinaria	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	secreción bronquial aumentada	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia, edema periférico	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipotensión ortostática	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	tinnitus	Poco frecuentes
	vértigo	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupciones exantemáticas, reacciones fotosensibles	Poco frecuentes
Trastornos hematológicos	anemia hemolítica	Raras
Trastornos cardiacos	taquicardia	Frecuencia no conocida
Efectos respiratorios	disnea	Frecuencia no conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (www.notificaRAM.es).

4.9. Sobredosis

Se han descrito fenómenos de sobredosis a dosis que oscilan entre 250 y 1000 mg/día de doxilamina.

Los síntomas de sobredosis con antihistamínicos incluyen excitación con agitación, alucinaciones, ataxia, pérdida de coordinación y ataques epilépticos. Estos últimos ocurren intermitentemente. Los síntomas prodrómicos pueden incluir temblores y movimientos atetósicos. A parte, pupilas fijas y dilatadas, enrojecimiento tegumentario (en la cara) y la hiperemia son los signos que más frecuentemente parecen una intoxicación atropínica. La fase terminal se acompaña de coma, el cual es agravado por un colapso cardiocirculatorio. La muerte puede sobrevenir en un periodo que va de 2 a 98 horas. En ocasiones, depresión y coma pueden preceder a la fase de excitación y de ataques epilépticos.

Se ha descrito rabdomiolisis en casos de sobredosificación con doxilamina.

Teniendo en cuenta que Cariban es una formulación de liberación modificada, los signos y los síntomas pueden no aparecer de forma inmediata.

La piridoxina se asocia con efectos adversos únicamente después de su uso a largo plazo y a grandes dosis. Se ha descrito neuropatía grave en pacientes que recibían grandes dosis de piridoxina (2 a 6 g al día) durante un periodo de 2 a 40 meses.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El tratamiento incluye lavado gástrico, eméticos, antídoto universal, estimulantes respiratorios, agentes colinérgicos por vía parenteral, como el betanecol, si es aplicable.

Población pediátrica

Se han notificado muertes por sobredosis con doxilamina en niños. Los casos de sobredosis se han caracterizado por: coma, crisis de gran mal y parada cardiorrespiratoria. Los niños parecen tener un alto riesgo de parada cardiorrespiratoria. Se ha informado una dosis tóxica para niños de más de 1,8 mg/kg. Un niño de 3 años murió 18 horas después de ingerir 1.000 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina. Sin embargo, no existe correlación entre la cantidad de doxilamina ingerida, el nivel plasmático de doxilamina y la sintomatología clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

-

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos para uso sistémico, éteres aminoalquílicos.
Clasificación ATC: R06AA59.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Este medicamento proporciona la acción de dos compuestos no relacionados entre sí: doxilamina succinato (un antihistamínico) y piridoxina hidrocloruro (vitamina B6).

La doxilamina succinato es un derivado de la etanolamina, antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H1. Es también un antagonista no específicoque puede bloquear otros receptores, tales como los receptores muscarínicos centrales o periféricos.

La acción antiemética de la doxilamina se asocia con el bloqueo de los receptores colinérgicos centrales y H1 aunque se desconoce con precisión su mecanismo de acción.

La piridoxina hidrocloruro es una vitamina hidrosoluble (Vitamina B6) cuya forma activa es el piridoxal-5'-fosfato. Actúa como un cofactor enzimático en numerosas reacciones bioquímicas involucradas en el proceso de asimilación digestiva de proteínas y aminoácidos y, en menor medida, en el de los lípidos y carbohidratos. La piridoxina también interviene en el metabolismo de los ácidos grasos insaturados (conversión del ácido linoléico en ácido araquidónico). Es un coenzima de transaminasas y de descarboxilasas que permiten la conversión del triptófano en ácido nicotínico

Eficacia clínica y seguridad

La experiencia clínica de la combinación de doxilamina succinato y piridoxina hidrocloruro ha sido publicada de forma extensa en la literatura. Se han realizado estudios doble ciego y controlados frente a placebo así como estudios abiertos, que demuestran la eficacia y la seguridad de la combinación para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos del embarazo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los principios activos están incorporados en microgránulos recubiertos con una membrana dializante que libera los principios activos después de un periodo de tiempo. Por ello, el inicio de los efectos farmacológicos se retrasa, alcanzando la C_{max} aproximadamente 6-7 horas después de la ingestión en ayunas para la doxilamina y aproximadamente 4 horas después para la piridoxina.

Absorción

La doxilamina se absorbe bien a nivel gastrointestinal. La concentración máxima se alcanza a las 6-7 horas de la administración oral en ayunas y su actividad terapéutica se manifiesta durante 4-6 horas.

La piridoxina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, principalmente a nivel del yeyuno. La absorción no varía con la edad pero está afectada en pacientes alcohólicos.

Un estudio sobre el efecto de la comida demostró que puede retrasarse el inicio de la acción de Cariban y también puede darse una reducción de la absorción cuando las cápsulas se administran con las comidas.

Distribución

La distribución general de la doxilamina se produce con rapidez. Su unión a proteínas plasmáticas es baja comparada con la de otros antihistamínicos, con valores de unión a albúmina humana del 24%. La doxilamina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

El principal metabolito activo de la piridoxina (piridoxal-5'-fosfato) se libera a la sangre, donde se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

La doxilamina se biotransforma en el hígado mediante N-desalquilación a sus principales metabolitos, N-desmetildoxilamina y N,N-didesmetildoxilamina, los cuales son excretados por vía renal.

La piridoxina se metaboliza principalmente en el hígado mediante fosforilación.

Eliminación

La semivida de eliminación de la doxilamina es alrededor de 10 horas. Sus principales metabolitos, (N-desmetildoxilamina y N,N-didesmetildoxilamina), se eliminan principalmente por la orina.

La semivida de eliminación de la piridoxina, administrada a la dosis de 20 mg en ayunas, es de 1,90 horas, mientras que para sus metabolitos principiales es de 454,71 horas en el caso del piridoxal-5-fosfato y 118,56 horas en el caso del piridoxal. En términos de concentraciones séricas relativas, no se alcanza el equilibrio estacionario durante las 6-8 semanas que, en general, duran las náuseas y vómitos durante el embarazo excepto que se administren dosis de carga de vitamina B6. El principal metabolito degradativo de la piridoxina, el ácido 4-piridóxico, es inactivo y se elimina principalmente por la orina.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Se ha realizado un estudio sobre los efectos farmacocinéticos de la doxilamina con 12 mujeres voluntarias sanas que recibieron una dosis de 2 cápsulas (20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina hidrocloruro) tanto en ayunas como después de una comida estándar. Los principales parámetros farmacocinéticos medios (±DE) obtenidos fueron:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
R-doxilamina	47.30 ± 6.25	6.58 ± 1.52	10.84 ± 2.65
S-doxilamina	43.78 ± 5.64	6.50 ± 1.37	12.33 ± 2.02
Piridoxal-5-fosfato	64.99 ± 45.17	50.42 ± 99.46	454.71 ± 663.56
Piridoxal	35.85 ± 9.51	4.94 ± 1.04	118.56 ± 51.88
Piridoxina	15.80 ± 2.96	3.89 ± 0.98	1.90 ± 1.38
Principales parámetros farmacocinéticos de Cariban en ayunas			
	C_{max} (ng/ml)	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**
R-doxilamina	44.89 ± 5.90	11.28 ± 2.50	10 .98 ± 2.44
S-doxilamina	42.07 ± 3.54	11.28 ± 2.50	12.19 ± 2.09
Piridoxal-5-fosfato	61.81 ± 25.97	83.13 ± 134.93	191.75 ± 199.72
Piridoxal	31.72 ± 9.71	5.83 ± 1.44	106.00 ± 69.27
Piridoxina	11.87 ± 5.34	4.79 ± 2.48	3.34 ± 1.50
Principales parámetros farmacocinéticos de Cariban con comida			

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad con la combinación doxilamina y piridoxina.

Los efectos registrados en ratas y perros tras la administración repetida por vía oral, subcutánea o intravenosa de piridoxina a dosis de 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m^2 fueron principalmente de índole neurológica en forma de ataxia, debilidad muscular, falta de coordinación, hipotonía extremidades anteriores flexionadas y anormalidades propioceptivas. Estos efectos fueron acompañados de lesiones en el sistema nervioso (pérdida de mielina y axones en el funículo dorsal y en las raíces dorsales posteriores y lesiones degenerativas en las funículos dorsales, en la fibra nerviosa trigeminal y en los tractos espinales de los nervios trigeminales)

La doxilamina induce daño hepático en roedores a dosis de ≥10 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad con piridoxina, ni con la combinación de piridoxina con doxilamina.

Estudios de genotoxicidad con doxilamina no indican riesgo de genotoxicidad en humanos.

Los estudios de carcinogenicidad de doxilamina realizados en ratas y ratones han inducido tumores en hígado, y de tiroides en ratas. La inducción de la enzima CYP450 y la glucuronidación de la tiroxina, con la consiguiente disminución de los niveles séricos de tiroxina y el aumento de las hormonas estimulantes de la tiroides, son los mecanismos más probables de la inducción de estos tumores en los animales. Estos mecanismos no se consideran relevantes para los seres humanos.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con piridoxina. La piridoxina no ha demostrado signos de toxicidad reproductiva en los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas a dosis de hasta 200 veces la dosis máxima recomenadada en humanos.

En lo concerniente a doxilamina, ésta no provocó efectos sobre la fertilidad en ratas tratadas con dosis de hasta 24 veces la dosis máxima recomendada en humanos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Estudios en ratones demostraron que doxilamina atraviesa la barrera placentaria, y el fármaco fue detectado en los embriones a concentraciones superiores a los niveles plasmáticos de las hembras embarazadas. La doxilamina administrada por separado o en combinación con piridoxina a ratas, conejos y monos durante el período de organogénesis causó efectos adversos en fetos (reducción de la viabilidad prenatal, en el peso corporal fetal y malformaciones esqueléticas). Los signos de teratogenicidad se observaron en dosis de desde 9 a 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos, indicando poca relevancia para el uso clínico

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Pellets de liberación modificada:

- Sacarosa
- Almidón de maíz
- Goma laca
- Povidona
- Talco
- Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1)
- Sílice coloidal anhidro.

Componentes de la cápsula*:*

- Gelatina
- Índigo carmín (E132)
- Amarillo quinoleina (E104)
- Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo:

- 24 cápsulas duras en 2 blísters de PVC/PVdC-aluminio o PVC/PVdC/PVC-aluminio, con 12 cápsulas cada uno.
- 36 cápsulas duras en 3 blísters de PVC/PVdC-aluminio o PVC/PVdC/PVC-aluminio, con 12 cápsulas cada uno.
- 48 cápsulas duras en 4 blísters de PVC/PVdC-aluminio o PVC/PVdC/PVC-aluminio, con 12 cápsulas cada uno.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Italfarmaco, S.A.
San Rafael, 3
28108 Alcobendas Madrid (España)
Tel: 91 657 23 23

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 44.139

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

16/03/1967

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS