

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxilamina Esteve 12,5 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 12,5 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina.

Excipientes con efecto conocido:

Rojo de cochinilla A (E-124).....0,02 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos son alargados de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del insomnio ocasional en mayores de 18 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (mayores de 18 años)

Por vía oral.

La dosis recomendada es de 12,5 mg a 25 mg (1 a 2 comprimidos) administrados 30 minutos antes de acostarse.

Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis de 25 mg a 12,5 mg o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse.

La dosis máxima diaria no debe superar los 25 mg (2 comprimidos).

La duración del tratamiento deberá ser tan corta como sea posible. En general, la duración del tratamiento puede oscilar entre unos días y una semana.

No deberá administrarse durante periodos superiores a 7 días, a menos que el médico lo considere recomendable.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxilamina como ayuda para el sueño nocturno en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no debe utilizarse el medicamento en esta población.

Mayores de 65 años

Las personas mayores de 65 años son más propensas a sufrir otras patologías que pueden recomendar una reducción de la dosis (ver sección 4.4). La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg (1 comprimido) administrados 30 minutos antes de acostarse. Se puede aumentar la dosis a 25 mg (2 comprimidos) si la dosis inicial no alivia suficientemente el insomnio. En caso de aparición de efectos adversos indeseados la dosis será de 12,5 mg (1 comprimido) al día. Se debe evaluar de forma continua el efecto del tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática

No se dispone de datos en pacientes con una función alterada del riñón o el hígado. Los pacientes que presentan estas patologías pueden tener un riesgo mayor de efectos adversos al tomar doxilamina debido a la acumulación del fármaco y metabolitos. La doxilamina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, o con enfermedad renal terminal, y debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada. Se aconseja disminuir la dosis a una ingesta diaria máxima de 12,5 mg en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse 30 minutos antes de acostarse con una cantidad suficiente de líquido (preferiblemente agua).

Doxilamina Esteve puede tomarse antes o después de las comidas ya que no hay diferencias en su biodisponibilidad (ver sección 5.2).

Doxilamina Esteve no debe tomarse con bebidas alcohólicas (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al succinato de doxilamina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros antihistamínicos. Debe tomarse en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas con otros antihistamínicos, por lo que no se deberá administrar antihistamínicos H1 a pacientes que presenten hipersensibilidad a cualquier componente del grupo.
- Asma.
- Bronquitis crónica.
- Enfisema pulmonar.
- Glaucoma.
- Hipertrofia prostática.
- Úlcera péptica estenosante.
- Obstrucción piloroduodenal.
- Obstrucción del cuello vesical.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
- Uso concomitante de inhibidores enzimáticos potentes de las isoenzimas CYP450, incluidos los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina y telitromicina), antiarrítmicos (amiodarona), antivíricos inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir y telaprevir) y antimicóticos azólicos (fluconazol, ketoconazol, itraconazol y voriconazol), terbinafina, quinidina, nefazodona, bupropión y gemfibrozil.
- Doxilamina Esteve está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No debe administrarse Doxilamina Esteve durante periodos superiores a 7 días, a menos que el médico lo considere recomendable.

Si se produce somnolencia diurna, se recomienda reducir la dosis (ver sección 4.2) o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse.

Insuficiencia hepática o renal

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática de intensidad leve a moderada.

Convulsiones

Se aconseja precaución en pacientes con epilepsia ya que en ocasiones los antihistamínicos pueden producir hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones.

Trastornos cardíacos

Debe tratarse con mucho cuidado a los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca. Se debe prestar una atención especial al tratar a pacientes con hipertensión arterial, ya que los antihistamínicos pueden aumentar la presión arterial.

También se aconseja precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo.

Funcionalidad auditiva

La doxilamina puede enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros), por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.

Deshidratación

Los antihistamínicos H1 pueden agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos.

Tratamiento concomitante con otros depresores del SNC

Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento (ver sección 4.5).

La doxilamina puede tener un efecto aditivo en el sistema nervioso central (SNC) cuando se tom simultáneamente con bebidas alcohólicas, hipnóticos, sedantes y otros fármacos depresores del SNC. Además, el efecto anticolinérgico de los antihistamínicos puede potenciarse si el fármaco se administra junto con antidepresivos tricíclicos o anticolinérgicos (ver la sección 4.5).

Pacientes geriátricos

Se debe tener precaución en los mayores de 65 años debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento. Debe evaluarse continuamente el efecto del tratamiento (ver sección 4.2).

El efecto anticolinérgico del succinato de doxilamina se suele manifestar mediante la aparición de sequedad en la boca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa, a la vez que puede aumentar la somnolencia diurna y el vértigo. También se ha registrado un riesgo mayor de sufrir caídas en la población geriátrica (ver sección 4.8).

A menudo, los antihistamínicos tienen actividad anticolinérgica, a la que los pacientes geriátricos son especialmente sensibles. El tratamiento antihistamínico debe administrarse con suma precaución, si es que llega a administrarse, a pacientes con patologías previas que pueden exacerbar la actividad colinérgica, como obstrucción o retención urinaria; glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión intraocular no tratada o glaucoma primario de ángulo abierto no controlado, y problemas de obstrucción gastrointestinal.

Otros trastornos que requieren precaución

- Hipopotasemia y otras alteraciones electrolíticas
- Retención urinaria

Zumo de pomelo

No se sabe si el zumo de pomelo inhibe el metabolismo de la doxilamina; se aconseja al paciente que evite tomarlo durante el tratamiento con este medicamento.

Efectos de la doxilamina en la farmacocinética de otros medicamentos

Existe un conocimiento limitado del potencial de la doxilamina en la inhibición del metabolismo de otros fármacos. Por este motivo, no deben usarse medicamentos con un margen terapéutico estrecho junto con la doxilamina debido al riesgo de una exposición mayor a estos fármacos (ver sección 4.5).

Tolerancia

El uso repetido de hipnóticos o sedantes puede dar lugar a pérdida de la eficacia (tolerancia), aunque no se ha observado este efecto con doxilamina.

Amnesia anterógrada

Incluso con dosis terapéuticas, los hipnóticos pueden producir amnesia anterógrada, especialmente durante las primeras horas posteriores a la ingesta, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina. El riesgo aumenta al incrementar la dosis pero puede disminuir durmiendo lo suficiente de forma ininterrumpida (7 – 8 horas).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo cochinilla A (E-124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con doxilamina ya que puede intensificar el efecto de la doxilamina de una forma impredecible.

No debe utilizarse epinefrina para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial. Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave (ver sección 4.9).

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 antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolépticos).

Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej., ciertos diuréticos).

Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej., barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos o procarbazona).

Los antihipertensivos con efecto sobre el SNC tales como guanabenz, clonidina o alfa-metildopa, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.

Los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando se administra simultáneamente doxilamina con otros fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos, fármacos antiespasmódicos atropínicos, o disopiramida).

Debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de doxilamina y los siguientes productos: antihistamínicos que se aplican en la piel (como crema, pomada o aerosol de difenhidramina), antiespasmódicos (p. ej., atropina y alcaloides de belladona) y escopolamina.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de la doxilamina:

No se conocen las enzimas responsables del metabolismo de la doxilamina. Por este motivo, no deben usarse inhibidores potentes de las isoenzimas CYP450 junto con doxilamina, debido al posible riesgo de una mayor exposición a la doxilamina y, por consiguiente, un riesgo mayor de efectos adversos y sedación diurna. Se incluyen los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina y telitromicina), antiarrítmicos (amiodarona), antivíricos inhibidores de proteasa (indinavir, ritonavir y telaprevir) y antimicóticos azólicos (fluconazol, ketoconazol e itraconazol), bupropión y gemfibrozil (ver sección 4.3).

Efectos de la doxilamina en la farmacocinética de otros medicamentos:

Existe un conocimiento limitado del potencial de la doxilamina en la inhibición del metabolismo de otros fármacos. Por este motivo, no deben usarse medicamentos con un margen terapéutico estrecho junto con doxilamina, debido al riesgo de una exposición mayor a estos fármacos.

Interacciones con alimentos

Se ha llevado a cabo un estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos que no evidenció diferencias en la biodisponibilidad del fármaco cuando se toma en condiciones de ayuno o con alimentos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico

La doxilamina puede interferir con las pruebas cutáneas de alergia que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender esta medicación al menos tres días antes de comenzar dichas pruebas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios epidemiológicos realizados con medicamentos que contenían doxilamina no evidenciaron efectos teratogénicos en los seres humanos. No existe experiencia suficiente relativa al uso de doxilamina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, por lo que no se pueden descartar efectos farmacológicos en el feto. Los datos preclínicos son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), y por tanto, se aconseja evitar el uso de Doxilamina Esteve durante el embarazo.

Lactancia

Los datos físico-químicos sugieren que el succinato de doxilamina se excreta en la leche materna. Debido a que el recién nacido puede ser más sensible a los efectos de los antihistamínicos y a una excitación e irritabilidad paradójica, no se puede descartar que haya riesgo para el bebé lactante. Por este motivo, doxilamina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos de doxilamina en la fertilidad de los seres humanos. En estudios realizados en animales no se han observado efectos sobre la fertilidad, incluso con dosis muy superiores a las recomendadas clínicamente (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Doxilamina Esteve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Dado que Doxilamina Esteve es un inductor del sueño, puede disminuir la capacidad de alerta y reacción, por lo que no se recomienda conducir ni utilizar maquinaria peligrosa mientras se toma este medicamento, al menos durante los primeros días de tratamiento hasta que se conozca si esta medicación puede influir, dependiendo de la dosis utilizada y del tiempo transcurrido, en la habilidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento.

Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos: boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

Listado de reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunicadas en la experiencia postcomercialización se enumeran en orden decreciente dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: boca seca, estreñimiento.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído: vértigo.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: secreción bronquial aumentada.

Poco frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema periférico.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Trastornos oculares: diplopía.

Raras:

Trastornos psiquiátricos: agitación (especialmente en niños y en ancianos).

Trastornos del sistema nervioso: temblor, convulsiones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Otra reacción adversa con una frecuencia desconocida comunicada en la experiencia postcomercialización es:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general.

Otras reacciones adversas que se han descrito en estudios clínicos publicados con doxilamina:

Frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea.

Trastornos gastrointestinales: dolor en la zona superior del abdomen.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, nerviosismo.

Poco frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: dispepsia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: sensación de relajación.

Trastornos psiquiátricos: pesadilla.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Otras reacciones adversas de clase descritas en general para algunos antihistamínicos (no referenciadas para doxilamina en concreto) son:

Trastornos cardiacos: arritmia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: reflujo duodenogástrico.

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal (ictericia colestática).

Exploraciones complementarias: intervalo QT del electrocardiograma prolongado.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: apetito disminuido, apetito aumentado.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, trastorno extrapiramidal, paraestesia, afectación de las actividades psicomotoras.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disminución en la secreción bronquial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, reacción de fotosensibilidad.

Trastornos vasculares: hipotensión.

La frecuencia y magnitud de las reacciones adversas puede verse reducida mediante un ajuste de la dosis diaria individual.

Los mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, ya que pueden padecer otras afecciones o pueden estar tomando medicación concomitante.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, debe notificarse al sistema de farmacovigilancia y, en caso necesario, interrumpir el tratamiento.

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

La intoxicación por doxilamina raramente compromete la vida del paciente. La recuperación es generalmente completa en 24 - 48 horas.

Como norma general, debe considerarse la posibilidad de una intoxicación múltiple, p. ej., por la ingestión de varios medicamentos.

Las reacciones en una intoxicación cursan con somnolencia, depresión o estimulación del sistema nervioso central, efectos anticolinérgicos (midriasis, fiebre, boca seca, disminución del tono intestinal), rubefacción, taquicardia, hipertensión, náuseas, vómitos, agitación, alteración de la marcha, mareos, irritabilidad, sedación, arritmias, confusión y alucinaciones. Pueden llegarse a producir delirio, psicosis, hipotensión, convulsiones, depresión respiratoria, pérdida de conciencia, coma y muerte.

Una complicación grave puede ser la rabdomiólisis, con el subsecuente fallo renal. Por lo tanto, está justificada una revisión sistemática mediante la determinación de la actividad creatina-cinasa (CPK). Estas reacciones adversas graves no se han registrado con dosis terapéuticas, es decir, la dosis atribuida a la aparición de rabdomiólisis y muerte es de 13 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente, lo que es casi 100 veces superior al intervalo terapéutico. El pronóstico depende de la toxicidad farmacológica subyacente, que puede contribuir a la mortalidad notificada de aproximadamente el 5% observada en casos graves de rabdomiólisis. Sin embargo, la mayoría de los casos son leves. Si no existe ninguna otra complicación

subyacente, la insuficiencia renal aguda de la rabdomiólisis es reversible y tiene un pronóstico excelente, aunque la recuperación puede ser lenta.

Puesto que no existe un antídoto específico para la sobredosis de antihistamínicos, el tratamiento es sintomático y de mantenimiento, con la posible utilización de:

- Inducción de la emesis
- Lavado gástrico
- Vasopresores para tratar la hipotensión, tales como norepinefrina o fenilefrina. Sin embargo, no debe utilizarse epinefrina ya que puede disminuir aún más la presión arterial.

No se ha estudiado el uso de hemodiálisis, hemofiltración y diálisis peritoneal en el contexto de una sobredosis por doxilamina. Sin embargo, podrían tener un beneficio limitado dada la amplia distribución del fármaco. No obstante, en caso de que no pueda excluirse una intoxicación múltiple podría ser aconsejable la realización de hemodiálisis y diálisis peritoneal. La diuresis forzada solo es efectiva en una magnitud limitada.

Es necesario realizar una detección y un tratamiento precoces de la rabdomiólisis para minimizar el daño renal. El tratamiento de la rabdomiólisis secundaria a sobredosis de doxilamina consiste en hidratación agresiva y alcalinización de la orina. Es fundamental que la hidratación agresiva incluya cristaloides intravenosos tales como solución salina al 0,9% (NS) o solución de Ringer lactato (LR) a una velocidad de 300-500 ml/h en adultos. Hasta la fecha, se considera que no existe ninguna diferencia en la eficacia entre NS y LR.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos de uso sistémico, éteres aminoalquilados, doxilamina, código ATC: R06AA09.

Mecanismo de acción

Doxilamina es un antihistamínico derivado de la etanolamina, con actividad antagonista competitiva, reversible e inespecífica de los receptores de la histamina H1.

Efectos farmacodinámicos

Posee acción hipnótica y sedante, así como actividad antiemética y anticolinérgica. La doxilamina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, actuando sobre los receptores H1 centrales y produciendo sedación. Parece que el efecto sedante se puede producir también por el antagonismo de los receptores serotoninérgicos y muscarínicos.

Eficacia clínica y seguridad

Doxilamina es efectiva en la reducción del tiempo de inicio del sueño así como en incrementar la profundidad y duración del mismo.

El efecto de inducción del sueño se alcanza en 30 minutos y es máximo entre 1 y 3 horas después de la administración, que se corresponden con el tiempo necesario para lograr las concentraciones plasmáticas máximas. El perfil de acontecimientos adversos de la doxilamina se debe principalmente a su farmacología (combinación de anticolinérgico e histaminérgico) y farmacocinética. Puede producirse sedación diurna

residual debido a la semivida de la doxilamina cuando se toma al acostarse. No se ha investigado adecuadamente el grado de vigilia y actividad que el paciente tiene al día siguiente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Doxilamina demuestra alta solubilidad y datos de estudios *in vitro* (células Caco-2) sugieren una alta permeabilidad. Su absorción tras la administración oral se alcanza a las 2-3 horas ($T_{máx}$).

En un estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno y en presencia de alimentos utilizando Doxilamina Esteve 25 mg comprimidos recubiertos con película se han obtenido los siguientes valores farmacocinéticos:

Parámetro	Con alimento		En ayunas	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)
C_{max} (ng/ml)	120,99	15,0	118,21	19,2
T_{max} * (horas)	2,50	41,7	2,00	27,7
AUC_t (ng·h/ml)	1712,20	26,7	1746,97	31,6
AUC_{∞} (ng·h/ml)	1798,14	29,6	1830,05	33,6
$AUC_{t/\infty}$ (%)	95,84	3,2	95,91	2,2
K_{el} (horas ⁻¹)	0,0544	22,3	0,0553	24,4
$T_{1/2el}$ (horas)	13,49	28,1	13,11	19,5

* Para la $T_{máx}$, se presenta la mediana, basándose en análisis estadístico en una aproximación no paramétrica.

Distribución

Su distribución general 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.

Metabolismo o Biotransformación

La biotransformación de la doxilamina no ha sido estudiada exhaustivamente por lo que no se han identificado las enzimas involucradas. Las vías metabólicas principales son: N-desmetilación, N-oxidación, hidroxilación, N-acetilación, N-desalquilación y descomposición de éter. La doxilamina es un inductor (tipo fenobarbital) del citocromo P450 en ratones, aunque no se sabe con certeza si puede actuar como inductor enzimático en humanos.

Eliminación

El succinato de doxilamina tiene una semivida de eliminación de unas 10-13 horas en adultos jóvenes sanos, siendo de alrededor de 12-16 horas en los pacientes de edad avanzada. El fármaco se excreta principalmente en la orina en forma de doxilamina no modificada (aproximadamente el 60%) y de metabolitos nordoxilamina y dinordoxilamina.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

No existen datos suficientes sobre la farmacocinética de la doxilamina en pacientes con insuficiencia renal y hepática, aunque se prevé una exposición mayor al fármaco.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos obtenidos en estudios preclínicos de genotoxicidad, toxicidad crónica y toxicidad reproductiva y del desarrollo no indican un riesgo especial para los humanos.

Estudios de toxicidad a dosis repetidas muestran que la administración oral de doxilamina induce daño hepático en roedores. La doxilamina es un potente inductor (tipo fenobarbital) del citocromo hepático P450 en ratones, aunque no existe evidencia de esta inducción en humanos. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros se observó una disminución en el aumento de peso, así como midriasis y temblor.

En los estudios de carcinogenicidad (104 semanas), la doxilamina indujo tumores hepáticos en ratones y ratas y tiroideos en ratón. La inducción de la glucoronidación de la tiroxina y la enzima CYP450 con la consecuente disminución de la tiroxina sérica y el incremento de la concentración de las hormonas estimulantes del tiroides es el mecanismo más probable por el que induce tumores tiroideos en animales. Este mecanismo no se considera relevante en los humanos. Se carece de datos sobre exposición sistémica en los estudios mencionados anteriormente.

Estudios realizados en ratones muestran que doxilamina atraviesa la barrera placentaria, detectándose en los embriones a concentraciones mayores que en el plasma de las hembras preñadas. No se han observado efectos sobre la fertilidad en ratas, incluso con dosis muy superiores a las recomendadas clínicamente. Se carece de datos sobre el crecimiento perinatal y postnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:

Hidrogenofosfato de calcio dihidrato (E-341)
Celulosa microcristalina (E-460)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Sílice coloidal anhidra (E-551)
Estearato de magnesio (E-572)

Excipientes del recubrimiento:

Hipromelosa (E-464)
Celulosa microcristalina (E-460)
Estearato de macrogol-40 de tipo I (E-431)
Propilenglicol (E-1520)
Dióxido de titanio (E-171)
Rojo cochinilla A (E-124)
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Doxilamina Esteve 12,5 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blísteres de aluminio de 7 y 14 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Passeig de la Zona Franca, 109

08038 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.281

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

Fecha de la primera autorización: 13 marzo 2013

Fecha de la última renovación: 17 septiembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020