

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Navalem 10 mg/10 mg cápsulas duras de liberación modificada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación modificada contiene:

Doxilamina succinato..... 10 mg

Piridoxina hidrocloreuro..... 10 mg

Excipiente con efecto conocido: sacarosa (79,5 mg por cápsula)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada.

Cápsula de color verde y de tamaño nº3, conteniendo dos tipos de gránulos de liberación modificada, para cada uno de los ingredientes activos, uno conteniendo piridoxina hidrocloreuro y otro conteniendo doxilamina succinato

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Navalem 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 tomar 2 cápsulas al acostarse (Día 1). Si esta dosis permite controlar los síntomas al día siguiente, continuar tomando 2 cápsulas al acostarse. No obstante, si los síntomas persisten hasta la tarde del Día 2, el paciente debe 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 el 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 es de 4 cápsulas (una por la mañana, otra a media tarde y dos al acostarse).

##### *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 hidrocloreuro de piridoxina en pacientes con insuficiencia hepática pero teniendo en cuenta que la doxilamina se metaboliza en el hígado, la dosis debe ajustarse en función 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 hidrocloreuro de piridoxina en pacientes con insuficiencia renal, pero teniendo en cuenta que podría producirse una acumulación de los metabolitos se recomienda una reducción de la dosis en función del grado de insuficiencia renal.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de doxilamina/piridoxina en menores de 18 años de edad.

### Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas deben ingerirse con el estómago vacío.

Ingerir la cápsula entera con agua, sin masticar.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a alguno de los excipientes relacionados en la sección 6.1.
- Reacciones de hipersensibilidad a los antihistamínicos derivados de la etanolamina.
- Uso concomitante con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), ya que se intensifican y alargan los efectos adversos de Navalem 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 fodermatitis, 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.
- 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. Se debe tener precaución con los pacientes con 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 de doxilamina y clorhidrato de piridoxina, cápsulas duras de liberación modificada, hasta que su médico lo autorice ”.
- Navalem 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 ”.
- Se debe evaluar la idoneidad del tratamiento en pacientes teniendo en cuenta lo siguiente: Se recomienda el tratamiento temprano de los síntomas relacionados con las náuseas matutinas, típicas en el embarazo, para prevenir la progresión a hiperemesis gravídica. Se debe tener precaución con pacientes con hiperemesis gravídica ya que esta combinación no se ha estudiado en estos casos (ver sección 4.1).
- Navalem 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 alérgicos 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, malabsorción de 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 Navalem.

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 administran 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, 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 antigénicos. 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 Cmax de la doxilamina demuestran la ausencia de efecto de la comida sobre su biodisponibilidad; únicamente se evidencia un retraso en el Tmax. Puede producirse un retraso en la acción cuando las cápsulas se toman con alimentos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

Navalem 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 Navalem durante la lactancia (ver sección 4.3).

### *Fertilidad*

Un estudio en ratas por vía oral, mostró que la doxilamina 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 Navalem 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 ( $\geq 1/10$ )

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)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de Órganos del Sistema MeDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Somnolencia	Frecuentes
	confusión	Poco frecuentes
	temblor, convulsiones,	Raras

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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](http://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 Navalem es una formulación de liberación retardada, 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.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos para uso sistémico  
Clasificación ATC: R06AA59.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La doxilamina es un derivado de la etanolamina, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H1. Es también un antagonista no específico que 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 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 y piridoxina 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.

### 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 Navalem 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 principales 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 hidrocloreuro) tanto en ayunas como después de una comida estándar. Los principales parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$ DE) obtenidos fueron:

	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
R-doxilamina	47.30 $\pm$ 6.25	6.58 $\pm$ 1.52	10.84 $\pm$ 2.65
S-doxilamina	43.78 $\pm$ 5.64	6.50 $\pm$ 1.37	12.33 $\pm$ 2.02
Piridoxal-5-fosfato	64.99 $\pm$ 45.17	50.42 $\pm$ 99.46	454.71 $\pm$ 663.56
Piridoxal	35.85 $\pm$ 9.51	4.94 $\pm$ 1.04	118.56 $\pm$ 51.88
Piridoxina	15.80 $\pm$ 2.96	3.89 $\pm$ 0.98	1.90 $\pm$ 1.38
<b>Principales parámetros farmacocinéticos de Navalem en ayunas</b>			
	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
R-doxilamina	44.89 $\pm$ 5.90	11.28 $\pm$ 2.50	10.98 $\pm$ 2.44
S-doxilamina	42.07 $\pm$ 3.54	11.28 $\pm$ 2.50	12.19 $\pm$ 2.09
Piridoxal-5-fosfato	61.81 $\pm$ 25.97	83.13 $\pm$ 134.93	191.75 $\pm$ 199.72
Piridoxal	31.72 $\pm$ 9.71	5.83 $\pm$ 1.44	106.00 $\pm$ 69.27
Piridoxina	11.87 $\pm$ 5.34	4.79 $\pm$ 2.48	3.34 $\pm$ 1.50
<b>Principales parámetros farmacocinéticos de Navalem con comida</b>			

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los efectos registrados en ratas y perros tras la administración repetida de piridoxina por vía oral, subcutánea o intravenosa, a dosis  $\geq$ 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), basada en mg/m<sup>2</sup>, fueron principalmente de índole neurológica, como ataxia, debilidad muscular, falta de coordinación, hipotonía, extremidades anteriores flexionadas y anormalidades propioceptivas. En perros, 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  $\geq$ 10 veces la DMRH.

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad con piridoxina, ni con la combinación de piridoxina y doxilamina. Los estudios de genotoxicidad con doxilamina no indican riesgo de genotoxicidad en humanos.



En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, doxilamina indujo tumores en hígado y en 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 DMRH.

En lo concerniente a doxilamina, ésta no provocó efectos sobre la fertilidad en ratas tratadas con dosis de hasta 24 veces la DMRH. 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 en monoterapia 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 con dosis de 9 a 120 veces la DMRH, indicando poca relevancia clínica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarosa, almidón de maíz, goma laca, povidona, talco, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) y sílice coloidal anhidro.

Componentes de la cápsula: gelatina, índigo carmín (E132), amarillo quinoleína (E104) y 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 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases conteniendo 12, 24 o 48 cápsulas duras en blísters de PVC/PVdC-aluminio o PVC/PVdC/PVC-aluminio, con 12 cápsulas cada uno.

Envase múltiple: 48 cápsulas duras (dos envases de 24) en 4 blísters de PVC/PVdC-Aluminio o PVC/PVdC/PVC- aluminio, con 12 cápsulas cada uno.

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**

82.796

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

Enero 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05 2020