

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doxidina 12,5 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos son cilíndricos, biconvexos, recubiertos con película, ranurados y de color rosa.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Doxidina 12,5 mg comprimidos recubiertos con película esta indicado para el tratamiento sintomático a corto plazo del insomnio ocasional en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (mayores de 18 años)

Vía oral.

La dosis recomendada es de 12,5 a 25 mg (1 ó 2 comprimidos).

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 es de 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 un periodo superior a 7 días sin consultar al médico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxilamina en 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). Se recomienda empezar por la dosis de 12,5 mg (1 comprimido de 12,5 mg), administrada 30 minutos antes de acostarse. La dosis se puede incrementar a 25 mg (2 comprimidos) si la dosis de 12,5 mg es inefectiva para la eliminación del insomnio. En caso de aparición de efectos adversos indeseados se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg al día. La efectividad del tratamiento debe estar continuamente evaluada.

Insuficiencia hepática

Dado que este medicamento se metaboliza principalmente en el hígado, debe reducirse la dosis al grado de incapacidad funcional del mismo. Se aconseja disminuir la dosis a 12,5 mg al día.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal se puede producir una acumulación de doxilamina y sus metabolitos, por lo que se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o controlar el intervalo de tiempo entre la toma del medicamento y la hora del despertar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En el caso de control del intervalo se deberá adelantar la toma de Doxidina para evitar la somnolencia matinal teniendo en cuenta el grado de incapacidad funcional del paciente y las propiedades farmacocinéticas del medicamento (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

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

Doxidina 12,5 mg puede tomarse antes o después de las comidas ya que no hay diferencias en su biodisponibilidad (ver sección 5.2).

Doxidina 12,5 mg no debe tomarse con bebidas alcohólicas (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la doxilamina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros antihistamínicos.
- Doxilamina 12,5 mg está contraindicada durante y la lactancia (ver sección 4.6).
- Ataque agudo de asma
- Bronquitis crónica
- Enfisema pulmonar
- Glaucoma
- Hipertrofia prostática
- Úlcera péptica causante del estrechamiento en el tracto digestivo
- Estenosis duodenal
- Obstrucción del cuello vesical
- Insuficiencia hepática o renal grave
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO);
- Uso concomitante de potentes inhibidores de CYP450. Estos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina), fármacos antiarrítmicos (amiodarona), inhibidores antivirales de la proteasa (indinavir, ritonavir, telaprevir) y compuestos con azoles antifúngicos (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, oriconazol), terbinafina, quinidina, nefazodona, bupropión y gemfibrozilo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 un periodo superior a 7 días sin consultar al médico.

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.

Uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC

La ingesta de alcohol debe evitarse durante el tratamiento (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática y / o renal

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La dosis debe reducirse a 12,5 mg por día (ver sección 4.2).

Trastornos del corazón

Deben tratarse con precaución los pacientes con prolongación del intervalo QT, aunque este efecto no se ha observado con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de este intervalo.

Convulsiones

Se aconseja precaución en los pacientes epilépticos ya que a veces los antihistamínicos producen hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, lo que podría disminuir el umbral de convulsiones.

Audición

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

Mayores de 65 años

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). Los mayores de 65 años también reportaron un mayor riesgo de caídas (ver sección 4.8).

Otros estados que pueden requerir precaución

- El efecto anticolinérgico del hidrogenosuccinato de doxilamina suele manifestarse por boca seca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa, pero también puede causar somnolencia durante el día y trastornos del laberinto. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con retención u obstrucción del tracto urinario, glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión intraocular no tratada o glaucoma primario de ángulo abierto no controlado y obstrucción gastrointestinal.
- Se aconseja precaución en hipopotasemia u otras anormalidades electrolíticas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. Puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave (ver sección 4.9).

Debido a que algunos antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, 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), aunque no se ha observado este efecto con doxilamina.

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, 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, inhibidores de la MAO, neurolépticos, o fármacos antiespasmódicos atropínicos, disopiramida).

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.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de la doxilamina:

No se conocen las enzimas responsables de metabolizar la doxilamina. Por lo tanto, los inhibidores potentes de la CYP450 no deben utilizarse simultáneamente con doxilamina, dada la mayor exposición a estos fármacos y, por lo tanto, el mayor riesgo de eventos adversos y sedación durante el día. Estos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina), antiarrítmicos (amiodarona), antivirales inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, telaprevir) y azoles antifúngicos (fluconazol, ketoconazol e itraconazol), bupropión y gemfibrozilo (ver sección 4.3).

Efectos de la doxilamina en la farmacocinética de otros medicamentos:

El conocimiento del potencial de la doxilamina para inhibir el metabolismo de otros fármacos es limitado. Por lo tanto, los medicamentos con un índice terapéutico estrecho no deben utilizarse en combinación con doxilamina dado el riesgo de una mayor exposición a estos fármacos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios epidemiológicos con doxilamina no proporcionaron evidencia de efectos teratogénicos en humanos. No se pueden excluir efectos farmacológicos en el feto.

En estudios con animales no se ha encontrado toxicidad reproductiva clínicamente relevante (ver sección 5.3). Sin embargo, como es conocido que la doxilamina atraviesa la placenta, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de doxilamina durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial del tratamiento de la madre supere los posibles riesgos para el feto en desarrollo.

Lactancia

Los datos fisicoquímicos sugieren la excreción de hidrogenosuccinato de doxilamina en la leche materna humana. La excreción de doxilamina en leche materna animal no ha sido estudiada. Sin embargo, sí se conoce que otros antihistamínicos H1 son excretados en la leche materna humana. Como los recién nacidos pueden ser más sensibles a los efectos de los antihistamínicos y a la irritabilidad y excitación paradójica, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Por lo tanto, la 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 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 Doxidina 12,5 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Dado que Doxidina 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 (1% - 9%): boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, aumento de la secreción bronquial y vértigo.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en la experiencia post-comercialización se enumeran en orden decreciente de gravedad 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.

Frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareos, cefalea.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído: vértigo.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: aumento de la secreción bronquial.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, nerviosismo.

Poco frecuentes:

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

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Trastornos oculares: diplopía.

Trastornos psiquiátricos: pesadilla.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Raras:

Trastornos psiquiátricos: agitación (especialmente en niños y en mayores de 65 años).

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 post-comercialización es:

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

Notificación de sospecha 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).

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, náusea, vómitos, agitación, alteración de la marcha, mareos, irritabilidad, sedación, arritmias, confusión y alucinaciones. Puede 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).

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 limitado beneficio 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 sólo es efectiva en una magnitud limitada.

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 competitiva, reversible, 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.

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_{max}).

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

Aunque su metabolismo no ha sido estudiado exhaustivamente, la doxilamina parece ser metabolizada de forma rápida principalmente en el hígado.

Doxilamina es transformada en sus metabolitos desmetilados y N-acetilados en humanos, monos y ratas. Además, en ratas la doxilamina se metaboliza vía N-oxidativa, hidroxilación aromática y otras vías. La doxilamina es un inductor (tipo fenobarbital) del citocromo P450 en ratones, aunque no se ha encontrado evidencia de dicha inducción en humanos.

Eliminación

La semivida plasmática es de alrededor de 13 horas. Se elimina principalmente por la orina.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

El efecto inductor del sueño se alcanza a los 30 minutos aunque es máximo entre 1 y 3 horas después de su administración. La duración es de 6-8 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos basándose en estudios convencionales de genotoxicidad, toxicidad crónica, toxicidad reproductiva y de desarrollo.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas han demostrado que la administración oral de doxilamina produce daño hepático en roedores.

La doxilamina es un potente inductor (tipo fenobarbital) del citocromo hepático P450 en ratones, aunque no se ha encontrado evidencia de esta inducción en seres humanos (ver sección 5.2).

En estudios de carcinogenicidad (104 semanas), la doxilamina indujo tumores hepáticos en ratones y ratas, y tumores tiroideos en ratones. La inducción de la enzima CYP450 y la glucuronidación de 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. Este mecanismo no se considera relevante para los seres humanos. En los estudios descritos anteriormente faltan datos de exposición sistémica.

Estudios realizados en ratón muestran que doxilamina atraviesa la barrera placentaria, detectándose en los embriones a concentraciones mayores que en el plasma de las hembras preñadas.

La excreción de doxilamina en la leche no ha sido estudiada en animales.

No se han observado efectos sobre la fertilidad en ratas incluso a dosis muy superiores a las recomendadas en la práctica clínica. La doxilamina causa efectos toxicológicos en la reproducción y el desarrollo de ratas, ratones y primates (trastornos óseos, muerte embrionaria y teratogénica) sólo a dosis superiores a las terapéuticas.

No existen datos sobre el desarrollo peri- y postnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:

Manitol (E-421)

Celulosa microcristalina (PH-101)

Glicolato de almidón sódico (tipo A)

Sílice coloidal anhidra (E-551)

Estearato de magnesio (E-572)

Excipientes del recubrimiento:

Hipromelosa 5mPas (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 400 (E-1521)

Eritrosina (E-127)

Óxido de hierro rojo (E-172)

Indigotina (E-132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Doxidina 12,5 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en blíster de Aluminio/Aluminio, en envases conteniendo 7, 10, 14 o 20 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.

Swensweg, 5

2031GA Haarlem, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar nacionalmente

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

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017