

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dornite 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 158,34 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,61 mg - 1,36 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o casi blanco, ovalados, biconvexos, ranurados en una de las caras. Dimensión del comprimido: 12 mm x 6 mm.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del insomnio ocasional (problemas para conciliar el sueño y despertares a medianoche) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

- 25 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina al día
- 50 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina al día como dosis máxima diaria en los trastornos graves del sueño

Los comprimidos deben tomarse entre media hora y una hora antes de acostarse.

En los trastornos agudos del sueño, el tratamiento debe limitarse a dosis únicas, si es posible.

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. El tratamiento debe interrumpirse como muy tarde después de dos semanas de uso diario.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes de avanzada o debilitados, que son más sensibles a los efectos de doxilamina, la dosis deberá reducirse.

Para dosis que no se puedan conseguir con este medicamento, existen disponibles otros productos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxilamina como ayuda para dormir por las noches en niños o adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto doxilamina no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros antihistamínicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Ataque agudo de asma
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Feocromocitoma
- Hipertrofia de próstata con retención urinaria.
- Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos para el tratamiento del insomnio o del dolor y medicamentos psicotrópicos (neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos, litio)
- Epilepsia

Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dornite debe usarse con precaución en pacientes con:

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca preexistente e hipertensión
- Enfermedad crónica respiratoria y asma
- Reflujo gastroesofágico
- Úlcera péptica estenosante
- Obstrucción piloroduodenal

Se debe tener especial precaución en pacientes con lesiones cerebrales neurológicamente aparentes en la corteza cerebral y antecedentes de convulsiones, ya que al tomar pequeñas dosis de doxilamina se pueden desencadenar convulsiones de tipo gran mal. Se recomienda realizar controles de EEG. No debe interrumpirse un tratamiento existente de las convulsiones durante el tratamiento con Dornite.

Durante el tratamiento con antihistamínicos, se han notificado cambios en el ECG, en particular trastornos de repolarización, por lo que se recomienda un control regular de la función cardíaca. Esto es especialmente cierto para pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente. También se debe tener especial cuidado en pacientes con hipertensión arterial, ya que los antihistamínicos pueden causar un aumento de la presión arterial.

Se requiere precaución en pacientes mayores de 65 años, debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento (ver sección 4.2). El aumento del riesgo de caída también se ha descrito en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8).

Los pacientes deben garantizar un tiempo de sueño suficiente (un período de al menos 8 horas) después de tomar Dornite para que su capacidad de reacción no se vea afectada a la mañana siguiente.

Interferencia con pruebas diagnósticas

Doxilamina puede interferir con las siguientes pruebas de alérgenos:

- Test de provocación por inhalación de histamina o antígeno: posible supresión de la respuesta a la prueba.
- Test cutáneo de antígenos: posible supresión de las pápulas y eritema.

Es aconsejable suspender este medicamento tres días antes de someterse a dichas pruebas.

Dornite contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Durante el uso concomitante de doxilamina e inhibidores de la monoaminoxidasa, puede producirse hipotensión y aumento de la depresión del sistema nervioso central y de la función respiratoria. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO está contraindicado (ver sección 4.3).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Cuando se usan en combinación, los efectos depresores sobre el SNC de doxilamina y otros medicamentos pueden aumentar (por ejemplo, algunos neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos, anestésicos, antiepilépticos, relajantes musculares, otros antihistamínicos).

El alcohol puede cambiar el efecto de doxilamina de forma impredecible y debe evitarse. Cuando se usan juntos, los efectos de la doxilamina y otros medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, atropina, biperideno, antidepresivos tricíclicos) pueden aumentar, lo que podría conducir a, por ejemplo, íleo paralítico, retención urinaria o glaucoma agudo.

La eficacia de los siguientes medicamentos puede disminuir:

- Fenitoína
- Neurolépticos

Durante el uso concomitante de doxilamina

- y antihipertensivos con efectos de acción central, como guanabenz, clonidina, alfa-metildopa, puede ocurrir un aumento de la sedación.
- los síntomas de un daño incipiente en el oído interno causado por medicamentos ototóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, salicilatos, diuréticos) pueden disminuir.
- se pueden obtener resultados falsos negativos de pruebas cutáneas.
- no se debe administrar epinefrina, ya que puede provocar una caída adicional paradójica de la presión arterial (reversión de adrenalina). Los estados de shock grave se pueden tratar con norepinefrina (ver sección 4.9). Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento concomitante con epinefrina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios epidemiológicos con succinato de doxilamina no proporcionaron evidencias de malformaciones congénitas en humanos. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Dornite durante el embarazo.

Lactancia

Dado que el principio activo se excreta en la leche materna, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Dornite.

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

Dornite tiene una gran influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Incluso dentro del uso recomendado, este medicamento puede alterar la capacidad de reaccionar hasta el punto de que la capacidad de participar activamente en el tráfico o de manejar maquinaria se pueda ver afectada. Esto aplica aún más en combinación con el alcohol.

Por lo tanto, se debe evitar completamente la conducción, la utilización de maquinaria o la realización de otras actividades peligrosas, al menos durante la primera fase del tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas están incluidas a continuación según su frecuencia usando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: cambios en el recuento sanguíneo en forma de leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y agranulocitosis.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: en pacientes con feocromocitoma, la administración de antihistamínicos puede conducir a la liberación de catecolaminas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: apetito disminuido o apetito aumentado.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: concentración disminuida, depresión, tiempo de reacción aumentado.

También existe la posibilidad de reacciones "paradójicas", como inquietud, excitación, tensión, insomnio, pesadillas, confusión, alucinaciones, temblor.

Después del uso diario prolongado, los trastornos intensos del sueño pueden reaparecer en caso de interrupción brusca del tratamiento.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones

Frecuencia no conocida: mareos, somnolencia, dolor de cabeza.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: dificultad para enfocar, aumento de la presión intraocular.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida: vértigo, acúfenos.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: taquicardia, arritmia, empeoramiento de una insuficiencia cardíaca existente y cambios en el ECG.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: la función respiratoria puede verse afectada por el engrosamiento de la secreción, la obstrucción bronquial y el broncoespasmo. Sensación de congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: íleo paralítico potencialmente mortal.

Frecuencia no conocida: estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: función hepática anormal (ictericia colestásica)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas alérgicas y fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: trastornos de la micción.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: debilidad, alteraciones de la regulación de la temperatura corporal.

Nota:

La frecuencia y la severidad de las reacciones adversas pueden reducirse mediante un ajuste cuidadoso e individual de la dosis diaria.

El riesgo de reacciones adversas es mayor en pacientes de edad avanzada, y el riesgo de caída también puede aumentar en esta población.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En principio, siempre debe considerarse la posibilidad de intoxicación por múltiples medicamentos, por ejemplo, cuando se toman varios medicamentos con intención suicida.

Síntomas de sobredosis e intoxicación

- Somnolencia a coma, a veces excitación y confusión delirante.
- Efectos anticolinérgicos: visión borrosa, glaucoma agudo, ausencia de motilidad intestinal, retención urinaria
- Cardiovascular: hipotensión, taquicardia o bradicardia, taquiarritmia ventricular, insuficiencia cardíaca y circulatoria
- Hipertermia o hipotermia
- Convulsiones
- Complicaciones respiratorias: cianosis, depresión respiratoria, parada respiratoria, aspiración

Manejo de sobredosis

El tratamiento es sintomático y de apoyo, basado en los principios generales del procedimiento de sobredosis, con las siguientes características especiales:

- En el caso de ingesta oral de grandes cantidades, lavado gástrico precoz o vómitos inducidos.
- Los analépticos están contraindicados porque la doxilamina puede reducir el umbral de convulsiones y, por lo tanto, aumentar el riesgo de convulsiones.
- En la hipotensión, no deben usarse sustancias similares a la epinefrina, debido a la reacción paradójica, sino sustancias similares a la norepinefrina (por ejemplo, infusión continua de noradrenalina) o angiotensinamida. Los agonistas beta deben evitarse porque aumentan la vasodilatación.
- Los síntomas anticolinérgicos se pueden tratar administrando salicilato de fisostigmina (1–2 mg IV) (posiblemente repetido); sin embargo, debe evitarse el uso rutinario debido a los efectos adversos graves.
- En el caso de convulsiones epilépticas repetidas, están indicados los anticonvulsivantes, siempre que la respiración artificial sea posible debido al riesgo de depresión respiratoria.
- La diuresis forzada es poco eficaz porque los antihistamínicos solo se encuentran en pequeñas cantidades en la orina. Sin embargo, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal pueden ser útiles si no se pueden descartar intoxicaciones múltiples.

En casos muy raros, se observó rabdomiólisis que podría conducir a insuficiencia renal después de una sobredosis. En consecuencia, se justifica la evaluación sistemática, basada en la determinación de la actividad de la creatina fosfoquinasa (CPK). Estas reacciones adversas graves no se han descrito en la dosis terapéutica, es decir, la dosis atribuida a la aparición de rabdomiólisis y muerte son 13 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente, lo que es casi 100 veces el rango terapéutico. La detección temprana y el tratamiento de la rabdomiólisis son necesarios para minimizar el daño renal. El tratamiento de la rabdomiólisis inducida por una sobredosis de doxilamina es por hidratación agresiva y alcalinización de la orina. La hidratación agresiva con cristaloides intravenosos como solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución de Ringer lactato a una velocidad de 300–500 ml/h en un adulto es esencial. Hasta la fecha, se ha creído que

no hay diferencia en la efectividad entre la solución de cloruro de sodio y la solución de Ringer lactato. Las medidas terapéuticas dependen de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínicos de uso sistémico, aminoalquil éteres, código ATC: R06AA09.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La doxilamina es un derivado de etanolamina con actividad de bloqueo en el receptor de histamina H1. De este modo, reduce la estimulación de los receptores H1, lo que conduce a la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad de las paredes capilares y la sensibilización de los receptores del dolor.

Además de bloquear el efecto mediado por el receptor H1, la doxilamina tiene efectos sedantes. Se ha demostrado que reduce el tiempo para conciliar el sueño (latencia del sueño) y mejora la duración y la calidad del sueño.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la doxilamina se absorbe rápidamente y casi por completo. El inicio de la acción es de 30 minutos, las concentraciones séricas máximas se midieron a 99 ng/ml 2,4 horas después de la administración oral de una dosis única de 25 mg, el efecto dura durante 3 a 6 horas.

Biotransformación

El metabolismo se produce principalmente en el hígado. Se detectaron N-desmetildoxilamina, N, N-didesmetildoxilamina y sus conjugados de N-acetilo.

Eliminación

La doxilamina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 10-13 horas en adultos jóvenes sanos, que aumenta a aproximadamente 12-16 horas en pacientes de edad avanzada. El principio activo se excreta principalmente en la orina como doxilamina sin modificar (aproximadamente 60%), y como metabolitos de nordoxilamina y dinordoxilamina. En los humanos, solo se excretan pequeñas cantidades en las heces.

Faltan datos sobre la farmacocinética de doxilamina en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Sin embargo, se espera una mayor exposición al principio activo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad crónica, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y del desarrollo.

Los estudios de toxicidad oral con dosis repetidas en ratones y ratas revelaron que el hígado es un órgano diana de toxicidad en roedores.

En estudios de carcinogenicidad, doxilamina indujo tumores hepáticos en ratones y ratas, y tumores tiroideos en ratones. La inducción de las enzimas CYP450 y la glucuronidación con tiroxina, con la consiguiente disminución de los niveles séricos de tiroxina y el aumento de las hormonas estimulantes de la tiroides, respectivamente, son los mecanismos más probables que subyacen a la toxicidad hepática y la inducción de tumores en roedores. Este mecanismo no se considera relevante para los humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas, incluso a dosis mucho más altas que las recomendadas en la práctica clínica. La doxilamina atraviesa la barrera placentaria y ha sido detectada en embriones en concentraciones superiores a los niveles plasmáticos de las hembras preñadas. El succinato de doxilamina no mostró efectos teratogénicos en los estudios de embriotoxicidad. Los efectos potenciales sobre el desarrollo perinatal y postnatal no han sido investigados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/Alu/PVC-Alu)

Tamaños de envase: 7, 10, 14 y 20 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018