

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bonjesta 10 mg/10 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contiene 10 mg de doxilamina hidrógenosuccinato y 10 mg de piridoxina hidrocloreto.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 0,008 mg de laca de aluminio rojo allura AC (E129).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente (comprimido)

Blanco, redondo, recubierto por una película con una imagen en rosa de una mujer embarazada en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo (NVP) en mujeres que no responden 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 inicial recomendada es de dos comprimidos a la hora de acostarse (día 1). Si al día siguiente los síntomas están controlados adecuadamente con esta dosis, el paciente puede seguir tomando dos comprimidos a la hora de acostarse. Sin embargo, si los síntomas persisten hasta la tarde del día 2, el paciente debe continuar con la dosis habitual de dos comprimidos a la hora de acostarse (día 2) y el día 3 tomar tres comprimidos (un comprimido por la mañana y dos comprimidos a la hora de acostarse). Si estos tres comprimidos no controlan adecuadamente los síntomas el día 3, el paciente puede tomar cuatro comprimidos a partir del día 4 (un comprimido por la mañana, un comprimido a media tarde y dos comprimidos a la hora de acostarse).

La dosis diaria máxima recomendada es de cuatro comprimidos (uno por la mañana, uno a media tarde y dos antes de acostarse).

Este medicamento debe tomarse como prescripción diaria y no según sea necesario. Se debe reevaluar la necesidad continua de Bonjesta a medida que avanza el embarazo.

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

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se recomienda precaución ya que, debido al potencial de metabolismo reducido, existe la posibilidad de un ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución ya que debido al potencial de acumulación de metabolitos, existe la posibilidad de un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 18 años debido a la falta de datos clínicos (ver sección 5.1).

Método de administración

Vía oral.

Bonjesta debe administrarse con el estómago vacío y un vaso de agua (ver sección 4.5). Los comprimidos gastrorresistentes se deben tragar enteros y no se deben triturar, partir ni masticar.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).

Uso concomitante con inhibidores potentes de isoenzimas del CYP450.

Porfirias.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento puede provocar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del hidrógenosuccinato de doxilamina, un antihistamínico (ver sección 4.8).

No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres que estén tomando simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol (ver sección 4.5).

Este medicamento tiene propiedades anticolinérgicas y, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con: aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante,

obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello de la vejiga, ya que los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden empeorar estas afecciones.

Este medicamento también debe usarse con precaución en pacientes con asma u otros trastornos respiratorios, como bronquitis crónica y enfisema pulmonar. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales y aumentan su viscosidad dificultando la expectoración bronquial. Esto puede traducirse como una obstrucción respiratoria, que puede agravar estas condiciones. Por tanto, se debe prestar especial atención con estos pacientes.

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No hay datos disponibles. Sin embargo, en teoría, el metabolismo de la doxilamina y la piridoxina puede reducirse en presencia de insuficiencia hepática. Además, podría haber una acumulación teórica de metabolitos en presencia de insuficiencia renal.

Este medicamento contiene clorhidrato de piridoxina, un análogo de la vitamina B6, por lo que deben evaluarse los niveles adicionales de la dieta y los suplementos de vitamina B6.

Existe evidencia limitada en casos de hiperemesis gravídica para la combinación doxilamina/piridoxina. Estos pacientes deben ser tratados por un especialista. Se recomienda el tratamiento temprano de los síntomas relacionados con las náuseas matutinas típicas del embarazo, para prevenir la progresión a la 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).

Reacciones de fotosensibilidad: aunque no se observa con la doxilamina, con algunos antihistamínicos se ha observado un aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, con fotodermatitis; por lo tanto, debe evitarse tomar el sol durante el tratamiento.

Medicamentos ototóxicos: los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar los signos de advertencia de daño causado por medicamentos ototóxicos como los aminoglucósidos antibacterianos, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina, entre otros.

Se debe tener especial cuidado en pacientes epilépticos, ya que los antihistamínicos se han asociado ocasionalmente con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas.

Debido a la disminución de la sudoración causada por los efectos anticolinérgicos, los antihistamínicos pueden agravar los síntomas de deshidratación e insolación.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con síndrome de QT largo, ya que varios antihistamínicos pueden prolongar el mencionado intervalo QT, aunque este efecto no se ha observado específicamente con doxilamina a dosis terapéutica.

Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.

El riesgo de abuso y drogodependencia de la doxilamina es bajo. Se debe vigilar cuidadosamente la aparición de signos que sugieran abuso o dependencia, especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos por consumo de drogas.

Interferencia con las pruebas cutáneas de alergia

Los antihistamínicos pueden suprimir la respuesta cutánea de la histamina a los extractos de alérgenos y deben suspenderse varios días antes de la prueba cutánea.

Ha habido informes de pruebas de detección de orina falsas positivas para metadona, opiáceos y fenciclidina fosfato (PCP) con el uso de hidrógenosuccinato de doxilamina / clorhidrato de piridoxina (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene laca de aluminio rojo Allura AC (E129) que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

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 conocidas o teóricas de los antihistamínicos de la familia de la etanolamina con:

- Agentes anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos): puede incrementar su toxicidad debido a la suma de sus efectos anticolinérgicos.
- Sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas, agentes antipsicóticos, analgésicos opioides): pueden incrementar su acción hipnótica.
- Medicamentos antihipertensivos con efecto sedante sobre el SNC (especialmente alfa-metildopa), ya que pueden intensificar el efecto sedante cuando se administra 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 importante 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 antilipídicos 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).

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

Interacciones conocidas o teóricas con piridoxina:

- 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.

Alimentos

Un estudio del efecto de los alimentos sobre este medicamento ha demostrado que puede producirse un retraso en el inicio de la acción y una reducción de la absorción cuando los comprimidos se toman con alimentos. Por tanto, este medicamento debe tomarse con el estómago vacío y un vaso de agua (ver sección 4.2).

Interferencia con el análisis de orina para metadona, opiáceos y PCP

El uso de hidrógenosuccinato de doxilamina/clorhidrato de piridoxina puede hacer que se den falsos positivos en las pruebas de detección de drogas en orina para metadona, opiáceos y PCP. En caso de obtener un resultado de inmunoensayo positivo se debe realizar una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas por cromatografía de gases (GC-MS), para confirmar la identidad de la sustancia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está indicado en mujeres embarazadas.

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 casos de embarazo) indican que no hay toxicidad malformativa fetal del hidrógenosuccinato de doxilamina y el clorhidrato de piridoxina.

Lactancia

El peso molecular del hidrógenosuccinato de doxilamina es lo suficientemente bajo como para esperar que pase a la leche materna. Se han notificado casos de excitación, irritabilidad y sedación en lactantes presuntamente expuestos al hidrógenosuccinato de doxilamina a través de la leche materna. Los bebés con apnea u otros síndromes respiratorios pueden ser particularmente vulnerables a los efectos sedantes de este medicamento, lo que da como resultado un empeoramiento de su apnea o afecciones respiratorias.

El clorhidrato de piridoxina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se han notificado reacciones adversas en bebés presuntamente expuestos al clorhidrato de piridoxina a través de la leche materna.

Dado que los recién nacidos pueden ser más sensibles a los efectos de los antihistamínicos y a la irritabilidad y excitación paradójicas, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. No se recomienda este medicamento durante la lactancia.

Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con este medicamento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia y visión borrosa, 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, mientras usa este medicamento hasta que su médico lo autorice.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La información sobre reacciones adversas se deriva de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización en todo el mundo.

Existe una amplia experiencia clínica con respecto al uso de esta combinación de medicamentos (hidrógenosuccinato de doxilamina e hidrocloreuro de piridoxina). En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 15 días de duración, se incluyeron 261 mujeres con náuseas y vómitos durante el embarazo, de las cuales 128 fueron tratadas con placebo y 133 con hidrógenosuccinato de doxilamina/clorhidrato de piridoxina. La edad gestacional media al momento de la inscripción fue de 9,3 semanas; el rango de gestación fue de 7 a 14 semanas. La incidencia de reacciones adversas debidas al tratamiento fue similar para los grupos de tratamiento y placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia ($\geq 5\%$ y excediendo la tasa en placebo) fue somnolencia.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y/o el uso post-comercialización, con este medicamento y otros medicamentos similares que contienen los mismos principios activos.

Las reacciones adversas se presentan siguiendo la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y utilizan las siguientes convenciones 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 ($< 1 / 10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

No se puede determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. En consecuencia, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como "desconocida".

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Confusión	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	Ansiedad, desorientación, insomnio, irritabilidad, pesadillas	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Temblores, convulsiones	Rara
	Dolor de cabeza, migrañas, parestesia, hiperactividad psicomotora	No conocida
Trastornos oculares	Diplopía, glaucoma,	Poco frecuente
	Visión borrosa, discapacidad visual	No conocida

Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
	Vértigo	No conocida
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Aumento de la secreción bronquial	Frecuente
	Disfonea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Frecuente
	Nauseas, vómitos	Poco frecuente
	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente
	Hiperhidrosis, prurito, rash, rash maculo-papular	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuente
	Astenia, edema periférico	Poco frecuente
	Malestar en el pecho, malestar	No conocida

c. Descripción de las reacciones adversas

Puede producirse una somnolencia intensa si este medicamento se toma junto con depresores del SNC, incluido el alcohol (ver secciones 4.4 y 4.5).

Los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden prolongarse e intensificarse con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los posibles efectos adversos anticolinérgicos asociados con el uso de antihistamínicos, en general, incluyen: sequedad de boca, nariz y garganta; disuria; retención urinaria; vértigo, alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía, tinnitus; laberintitis aguda; insomnio; temblores, nerviosismo; irritabilidad; y discinesia facial. Se han notificado casos de opresión en el pecho, engrosamiento de las secreciones bronquiales, sibilancias, congestión nasal, sudoración, escalofríos, menstruaciones tempranas, psicosis tóxica, dolor de cabeza, desmayos y parestesia.

En raras ocasiones, se han notificado casos de agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia, en unos pocos pacientes que recibieron algunos antihistamínicos. También se produjo un aumento del apetito y/o aumento de peso en pacientes que recibieron antihistamínicos.

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).

4.9. Sobredosis

Este medicamento tiene una formulación de liberación retardada, los signos y síntomas pueden no aparecer de forma inmediata.

Síntomas

Los signos y los síntomas de sobredosis pueden incluir inquietud, sequedad de boca, pupilas dilatadas, somnolencia, vértigo, confusión mental y taquicardia.

A dosis tóxicas, la doxilamina presenta efectos anticolinérgicos, que incluyen convulsiones, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda, arritmias, torsades de pointes y muerte.

Gestión

En caso de sobredosis, el tratamiento consiste en lavado gástrico o carbón activo, irrigación de todo el intestino y tratamiento sintomático. El manejo debe estar de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas.

Población pediátrica

Se han informado muertes por sobredosis con doxilamina en niños.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos para uso sistémico, código ATC: R06AA59

Mecanismo de acción

Este medicamento proporciona la acción de dos compuestos no relacionados. Doxilamina hidrógenosuccinato (un antihistamínico) y piridoxina hidrocloreto (vitamina B6) proporcionan una actividad antiemética y contra las náuseas.

Doxilamina hidrógenosuccinato es un derivado de etanolamina, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H1. También es un antagonista inespecífico que bloquea otros receptores, como los receptores muscarínicos centrales o periféricos. El efecto antiemético de la doxilamina también se asocia con el bloqueo de los receptores colinérgicos centrales y H1, aunque se desconoce el mecanismo de acción.

Piridoxina hidrocloreto es una vitamina soluble en agua que se convierte en piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato. Aunque el piridoxal 5'-fosfato es el principal metabolito antiemético activo, los otros metabolitos también contribuyen a la actividad biológica.

No se ha establecido el mecanismo de acción de la combinación de doxilamina hidrógenosuccinato y piridoxina hidrocloreto para tratar las náuseas y los vómitos del embarazo.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de este medicamento se compararon con el placebo en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en 261 mujeres adultas de 18 años de edad o mayores. La edad gestacional media en el momento de la inscripción fue de 9,3 semanas, con un rango de 7 a 14 semanas de gestación. Se administraron dos comprimidos de este medicamento a la hora de acostarse el día 1. Si los síntomas de náuseas y vómitos persistían hasta la tarde del día 2, se indicaba a la mujer la toma de su dosis habitual de dos comprimidos a la hora de acostarse por noche y, a partir del día 3, tomar un comprimido por la mañana

y dos comprimidos antes de acostarse. Según la evaluación de los síntomas en su visita a la clínica el día 4 (± 1 día), se podía indicar a la mujer que tomase un comprimido adicional a media tarde. Se tomaron diariamente un máximo de cuatro comprimidos (uno por la mañana, uno a media tarde y dos antes de acostarse).

Durante el período de tratamiento, el 19% de los pacientes tratados con el medicamento siguieron tomando dos comprimidos al día, el 21%, tres comprimidos al día y el 60%, recibió cuatro comprimidos al día.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio con respecto al valor inicial en el día 15 en la puntuación de la cuantificación única de la emesis en el embarazo (PUQE). La puntuación PUQE incorpora la cantidad de episodios de vómitos diarios, la cantidad de arcadas diarias y la duración de las náuseas diarias en horas, para una puntuación general de síntomas calificados de 3 (sin síntomas) a 15 (más graves).

Al inicio del estudio, la puntuación PUQE media fue de 9,0 en el grupo de tratamiento y de 8,8 en el grupo de placebo. Hubo una disminución media de 0,9 (intervalo de confianza del 95%: 0,2 a 1,2 con valor de p 0,006) (mejoría en los síntomas de náuseas y vómitos) desde el inicio en la puntuación PUQE en el día 15 con este medicamento en comparación con placebo (ver tabla 1).

Tabla 1 – Cambio en la puntuación de la cuantificación única de la emesis en el embarazo (PUQE), con respecto al valor inicial, en el día 15*

Valor PUQE**	Doxilamina hidrógeno succinato + piridoxina hidrocloreuro	Placebo	Diferencia de tratamiento [intervalo de confianza del 95%]
Cambio en el día 15 con respecto al valor inicial	9,0 \pm 2,1	8,8 \pm 2,1	-0,9 [-1,2, -0,2]
	-4,8 \pm 2,7	-3,9 \pm 2,6	

*Población con intención de tratar con la última observación llevada a cabo.

**La puntuación de cuantificación única de vómitos y náuseas (PUQE) durante el embarazo incorporó la cantidad de episodios de vómito diarios, la cantidad de arcadas diarias y la duración de las náuseas diarias en horas, para una puntuación general de síntomas calificándolos de 3 (sin síntomas) a 15 (más grave). La línea base se definió como la puntuación PUQE completada en la visita de inscripción.

En la bibliografía, se ha demostrado la seguridad y eficacia de Bonjesta en ensayos clínicos, estudios de cohorte y metaanálisis. La amplia experiencia poscomercialización y las numerosas publicaciones, siguen respaldando la evaluación positiva de la relación riesgo/beneficio de este medicamento en el tratamiento de la NVP en mujeres embarazadas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de este medicamento se ha realizado en mujeres adultas sanas no embarazadas. Los resultados farmacocinéticos de la doxilamina y la piridoxina, incluidos sus metabolitos de vitamina B6, piridoxal, piridoxal 5'-fosfato, piridoxamina y piridoxamina 5'-fosfato, se resumen en las tablas 2 a 5.

Absorción

Para evaluar la seguridad y el perfil farmacocinético de este medicamento, se realizó un estudio abierto de dosis única (dos comprimidos) y de dosis múltiple (cuatro comprimidos al día), en mujeres adultas sanas no embarazadas. Se administraron dosis únicas (dos comprimidos a la hora de acostarse) los días 1 y 2. Se administraron dosis múltiples (un comprimido por la mañana, un comprimido por la tarde y dos comprimidos a la hora de acostarse) los días 3-18.

Los días 2 y 18, se recogieron muestras de sangre para el análisis farmacocinético antes y después de la dosis, mientras que los días 9, 10, 11, 16, 17 y 18, únicamente, antes de la dosis antes de acostarse.

La doxilamina y la piridoxina se absorben en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno.

La C_{\max} de la doxilamina y la piridoxina se alcanzan a las 7,5 y 5,5 horas, respectivamente (ver tabla 2).

Tabla 2 – farmacocinética de dosis única y dosis múltiple de este medicamento en mujeres adultas sanas no embarazadas

	Dosis única			Dosis múltiple		
	AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)
Doxilamina	1.280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3.721,5 ± 1.318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
Piridoxina	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
Piridoxal	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1.587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
Piridoxal 5'- fosfato	1.536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6.099,7 ± 1.383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
Piridoxamina	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
Piridoxamina 5'-fosfato	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

La administración de dosis múltiples dio como resultado un aumento de las concentraciones de doxilamina, así como un aumento en la absorción de la C_{\max} y el AUC_{0-último} de la doxilamina. El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima no se ve afectado por dosis múltiples. El índice de acumulación medio es superior a 1,0, lo que sugiere que la doxilamina se acumula después de dosis múltiples (ver tabla 3).

Aunque no se observó acumulación de piridoxina, el índice de acumulación medio para cada metabolito (piridoxal, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato) es más de 1,0 después de la administración de dosis múltiples. El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima no se ve afectado por dosis múltiples (ver tabla 2).

Tabla 3 – farmacocinética de doxilamina y piridoxina tras la administración de dosis únicas y múltiples de este medicamento a mujeres sanas no embarazadas.

		AUC _{0-último} (ng•h/ml)	AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxilamina Media ± SD N=18	Única	911,4 ± 205,6	1.280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	Múltiple	3.661,3 ± 1.279,2	3.721,5 ± 1.318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
Piridoxina Media ± SD N=18	Única	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	Múltiple	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

La administración de alimentos retrasa la absorción tanto de doxilamina como de piridoxina. Este retraso está asociado con un pico de concentración más bajo de doxilamina, pero el grado de absorción no se ve afectado (ver tabla 4).

El efecto de los alimentos sobre la concentración máxima y el grado de absorción del componente piridoxina es más complejo porque los metabolitos: piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato, también contribuyen a la actividad biológica. Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad de la piridoxina y el piridoxal reduciendo su C_{max} y AUC en aproximadamente un 50% en comparación con las condiciones en ayuno. Por el contrario, los alimentos aumentan ligeramente la C_{max} del piridoxal 5'-fosfato y el grado de absorción. En cuanto a la piridoxamina y la piridoxamina 5-fosfato, la velocidad y el grado de absorción parecen disminuir en condiciones de alimentación.

Tabla 4 – farmacocinética de doxilamina y piridoxina tras la administración de este medicamento en condiciones de ayuno y con comida en mujeres sanas no embarazadas.

		AUC _{0-t} (ng•h/ml)	AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxilamina Media ± SD N=42	Ayuno	1.407,2 ± 336,9	1.447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	Con alimento	1.488,0 ± 463,2	1.579,0 ± 422,7 ^a	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 ^a
Piridoxina Media ± SD N=42	Ayuno	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 ^c	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 ^c
	Con alimento	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 ^b	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 ^b

^aN=37; ^bN=18; ^cN=31

Distribución

La piridoxina se une en gran medida a las proteínas, principalmente a la albúmina. Su principal metabolito activo, el piridoxal 5'-fosfato (PLP), representa al menos el 60% de las concentraciones circulantes de vitamina B6.

Biotransformación

La doxilamina se biotransforma en el hígado por N-desalquilación a sus metabolitos principales N-desmetil-doxilamina y N, N-didesmetildoxilamina.

La piridoxina es un profármaco que se metaboliza principalmente en el hígado.

Eliminación

Los principales metabolitos de la doxilamina, N-desmetil-doxilamina y N, N-didesmetildoxilamina, se excretan por vía renal.

La vida media de eliminación terminal de la doxilamina y la piridoxina es de 12,6 horas y 0,4 horas, respectivamente (ver Tabla 5).

Tabla 5 – vida media terminal de eliminación (t_{1/2el}) para este medicamento administrada en una dosis única de dos comprimidos en ayunas a mujeres adultas sanas no embarazadas.

	t_{1/2el} (h)
Doxilamina	12,6 ± 3,4
Piridoxina	0,4 ± 0,2
Piridoxal	2,1 ± 2,2
Piridoxal 5'-fosfato	81,6 ± 42,2
Piridoxamina	3,1 ± 2,5
Piridoxamina 5'-fosfato	66,5 ± 51,3

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

En un estudio de toxicidad reproductiva en ratas de un medicamento que contenía concentraciones iguales de doxilamina hidrógenosuccinato y piridoxina hidrocloreto, se observó toxicidad materna solo a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico. La toxicidad para el desarrollo (incluida la viabilidad prenatal reducida y el peso corporal fetal reducido por camada, la osificación fetal reducida en las extremidades distales anteriores) solo se produjo en presencia de toxicidad materna (a dosis de 60 veces el máximo recomendado para humanos basado en mg/m²). No se informan efectos teratogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Trisilicato de magnesio
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidro

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Macrogol (400) (E1521)
Macrogol (8000) (E1521)
Copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)
Talco (E553b)
Sílice coloidal anhidro
Hidrogenocarbonato sódico (E171)
Lauril sulfato sódico (E487)
Trietil citrato

Emulsión de simeticona
Dióxido de titanio (E171)
Polisorbato 80 (E433)

Encerado

Cera de carnauba

Tinta de impresión

Shellac (E904)
Laca de aluminio Allura rojo AC (E129)
Propilenglicol (E1520)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Simeticona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

42 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de OPA/Aluminio/PVC/Aluminio.

Tamaños de envase de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningún requerimiento 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

Exeltis Healthcare, S.L
Avenida de Miralcampo, 7.
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

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