



22 ABR 2009

Nº Ref. 13867/08

Nº Registro: 7.17512/09

Profesional. [Signature]

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA
DOXILAMINA SUCCINATO / PIRIDOXINA CLORHIDRATO
~~COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION RETARDADA~~
COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO
DE LIBERACIÓN PROLONGADA

COMPOSICION:

Cada comprimido ~~recubierto~~ **con recubrimiento entérico** de liberación ~~retardada~~ **prolongada** contiene:

Doxilamina succinato 10 mg

Piridoxina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Manitol, celulosa microcristalina, hipromelosa, povidona, colorante D y C rojo N° 27 laca alumínica, trisilicato de magnesio, estearato de magnesio, copolímero del ácido metacrílico tipo C, hidróxido de sodio, laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, trietilcitrato, talco, dióxido de titanio.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Antiemético. **Antagonista histaminérgico H1, antagonista colinérgico muscarínico.**

FARMACOLOGIA:

~~*Doxilamina succinato:*~~

~~La doxilamina succinato, un antihistamínico, provee la actividad antináuseas y antiemética. El mecanismo por el cual algunos antihistamínicos ejercen una acción antiemética, antináuseas por movimiento y antivértigo no se conoce exactamente, pero podría estar relacionado con una acción anticolinérgica a nivel central. Este tipo de antihistamínicos disminuyen la estimulación vestibular y deprimen la función laberíntica. También podría estar involucrada en el efecto antiemético una acción sobre la zona de gatillo medularmente quimiorreceptiva.~~

~~*Piridoxina clorhidrato:*~~

~~La piridoxina clorhidrato provee un suplemento de vitamina B6 para prevenir una posible deficiencia de piridoxina durante el embarazo. La piridoxina se convierte en fosfato de piridoxal y, en menor grado, en fosfato de piridoxina, que actúan como coenzimas en varios procesos metabólicos que afectan a la utilización de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos.~~

~~La piridoxina cumple un importante rol en la conversión de triptófano a niacina o serotonina, en la degradación de glicógeno a glucosa 1 fosfato, en la conversión de oxalato~~



~~a glicina, en la síntesis de ácido y aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central y en la síntesis de hemoproteínas. Además, se ha demostrado que es eficaz en el alivio de la severidad de las náuseas y vómitos en el inicio del embarazo.~~

El succinato de doxilamina es un derivado de la etanolamina, esto es, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible e inespecífica a los receptores H1 además es un antagonista inespecífico capaz de bloquear otros receptores como son los receptores muscarínicos centrales o periféricos con sustancial actividad anticolinérgica pero menos potente que otras etanolaminas.

Su acción antialérgica se debe al bloqueo de los receptores H1, disminuyendo los efectos sistémicos de la histamina, es decir, disminución de la permeabilidad vascular, enrojecimiento y edema asociado.

Su acción antiemética se asocia al bloqueo de los receptores H1 y colinérgicos centrales aunque no está totalmente probada.

Su acción sedante está en relación con su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y su elevada afinidad por los receptores H1 centrales. La doxilamina presenta unos efectos sedantes superiores a los de otras etanolaminas. Si se toma en dosis elevadas presenta efectos anticolinérgicos tal y como acontece con otros bloqueadores H1.

El clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6) es un factor vitamínico hidrosoluble activo bajo la forma de fosfato de piridoxal como cofactor enzimático en numerosas reacciones bioquímicas implicadas en el fraccionamiento digestivo de las proteínas y aminoácidos y, en menor medida, en el de los lípidos y glúcidos. Interviene en el metabolismo de los ácidos grasos no saturados (conversión del ácido linoléico en ácido araquidónico). Coenzima de transaminasas y de descarboxilasas. Permite la transformación del triptófano en ácido nicotínico.

FARMACOCINETICA:

Doxilamina succinato:

La doxilamina succinato se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de una dosis única de 25 mg de doxilamina succinato en adultos sanos, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas promedio de aproximadamente 100 ng/mL 2-3 horas después de la administración. Este nivel declina a 28 ng/mL a las 24 horas y a 10 ng/mL a las 36 horas. El efecto terapéutico usualmente se prolonga durante 4 a 6 horas.

La doxilamina es biotransformada en el hígado por N-desalquilación a sus metabolitos principales N-desmetil y N,N-didesmetildoxilamina, los cuales son excretados por los riñones. Otras vías metabólicas secundarias son la N-oxidación, N-hidroxilación y N-acetilación. El volumen de distribución aparente es de 2.5 L/kg.



La doxilamina succinato tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 10 horas en adultos sanos. El clearance plasmático oral es de 217 mL/min. La droga es excretada en la orina como doxilamina inalterada (60%), nordoxilamina y dinordoxilamina.

Piridoxina clorhidrato:

Las formas fosforiladas de la vitamina B6 sufren hidrólisis en el intestino delgado vía fosfatasa alcalina, y las formas no fosforiladas de la vitamina se absorben por un proceso de difusión pasiva no-saturable, principalmente en el yeyuno. La eficiencia de la absorción de la vitamina B6 es alta e incluso, dosis extremadamente altas de la vitamina B6 se absorben bien. Los glucósidos de la piridoxina se absorben menos eficientemente que las otras formas de la vitamina B6. Los glucósidos de la piridoxina son desconjugados por una glucosidasa mucosal. Una fracción de los glucósidos de la piridoxina se absorben intactos y son hidrolizados en distintos tejidos.

Una parte de la vitamina B6 es convertida a piridoxal 5'-fosfato en los enterocitos, donde ésta es usada en distintas reacciones metabólicas. La mayor parte de la vitamina B6 que se absorbe es transportada vía circulación portal al hígado. En el hígado, la piridoxina, piridoxal y piridoxamina son metabolizados a piridoxina 5'-fosfato, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato, por la piridoxal 5'-fosfato kinasa. El piridoxal 5'-fosfato es secretado por el hígado y transportado por la circulación sistémica a los distintos tejidos del cuerpo. El piridoxal 5'-fosfato es la forma principal de la vitamina B6 en la circulación, donde se encuentra unido a la albúmina sérica.

El pool corporal principal de la vitamina B6 está en el músculo, donde la mayor parte de la vitamina está presente como piridoxal 5'-fosfato unido a la glicógeno-fosforilasa. El ~~estable~~ **metabolito** principal de la vitamina B6 es el ácido 4-piridóxico, la forma principal de la vitamina excretada en la orina. El ácido 4-piridóxico, el cual es formado principalmente en el hígado por la acción de la adenilato oxidasa sobre el piridoxal libre, representa aproximadamente el 50% de los compuestos de la vitamina B6 en la orina. A dosis muy altas de vitamina B6, las cuales se encuentran principalmente en la forma de piridoxina, gran parte de la dosis es excretada inalterada en la orina.

INDICACIONES:

Alivio de las náuseas y vómitos del embarazo.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

Dosis habitual en adultos:

2 comprimidos al acostarse. Se puede agregar 1 comprimido en la mañana y 1 comprimido a media tarde cuando las náuseas y vómitos ocurren durante el día o en los casos severos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



El comienzo de la actividad antiemética de este medicamento es retardado ~~mediante el~~ **debido al** tipo de formulación, por lo que la dosis tomada en la noche será efectiva en la mañana, que es el momento cuando los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo se intensifican.

CONTRAINDICACIONES:

Antecedentes de hipersensibilidad a la doxilamina, piridoxina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

- **Reacciones de hipersensibilidad a otros antihistamínicos H1.**
- **Crisis asmáticas**
- **Porfiria**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo: Este medicamento puede ser usado en forma segura durante el embarazo, no obstante, su uso debe ser bajo prescripción médica.
- Lactancia: Este medicamento se excreta en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia sin antes consultar a su médico.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, ya que este medicamento puede producir mareos o somnolencia.
- Se debe evitar el consumo de otros depresores del SNC durante el tratamiento, ya que el uso conjunto puede exacerbar los mareos o somnolencia.
- Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes epilépticos, debido a que puede aumentar el riesgo de convulsiones.
- Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en el caso de las siguientes patologías:
 - Obstrucción del cuello de la vejiga o predisposición a la retención urinaria: Los efectos anticolinérgicos de la doxilamina pueden precipitar o agravar la retención urinaria.
 - Glaucoma de ángulo cerrado o predisposición a esta patología: El efecto midriático anticolinérgico de la doxilamina provoca un aumento de la presión intraocular, lo que puede precipitar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado.
 - Glaucoma de ángulo abierto: El efecto midriático anticolinérgico de la doxilamina puede provocar un leve aumento de la presión intraocular. Podría ser necesario un ajuste de la terapia para el glaucoma.

Se debe evaluar la conveniencia del tratamiento en pacientes con:

- **Obstrucción piloroduodenal, obstrucción intestinal, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática sintomática, retención urinaria, hipertiroidismo,**



alteraciones cardiovasculares e hipertensión, ya que los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden agravar estos cuadros.

- **Enfermedades del árbol respiratorio inferior, como asma, enfisema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales con aumento de la viscosidad dificultando la expectoración bronquial, que puede derivar en obstrucción respiratoria por lo que podría agravar estos cuadros, se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes.**
- **Insuficiencia renal moderada o severa.**
- **Insuficiencia hepática, puede ser necesario un reajuste posológico.**
- **Reacciones de fotosensibilidad: Con algunos antihistamínicos se ha observado aumento de la sensibilidad de la piel al sol con fotodermatitis por lo que no se recomienda tomar el sol durante el tratamiento.**
- **Su efecto antiemético puede interferir el diagnóstico de la apendicitis.**
- **Puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (como tinnitus o vértigo), por lo que debe administrarse con precaución en pacientes tratados concomitantemente con fármacos potencialmente ototóxicos.**
- **Debe tener precaución en pacientes epilépticos, ya que los antihistamínicos se han asociado en ocasiones con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas.**

INTERACCIONES:

- Alcohol o medicamentos depresores del SNC, tales como analgésicos opioides, neurolepticos, hipnóticos y otros medicamentos psicoterapéuticos: El uso simultáneo produce un efecto depresor aditivo sobre el SNC.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), incluyendo la furazolidona y procarbazona: El uso simultáneo de los inhibidores de la MAO con doxilamina puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgico y depresor del SNC de la doxilamina. No se recomienda el uso concomitante.
- Medicamentos con efectos anticolinérgicos, tales como atropina, maprotilina o antidepressivos tricíclicos: El uso concurrente puede potenciar los efectos anticolinérgicos, ya sea de la doxilamina o de estos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS:

~~Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:~~

~~Convulsiones; palpitaciones; dolor epigástrico; retención urinaria; confusión; irritabilidad.~~

~~Este medicamento puede producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:~~

~~Somnolencia; mareos; dolor de cabeza; diarrea; nerviosismo.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



~~Los efectos adversos se deben principalmente a la acción de la doxilamina succinato.~~

Se aplican las siguientes definiciones a la incidencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la administración de DOXILAMINA SUCCINATO / PIRIDOXINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO DE LIBERACIÓN PROLONGADA:

Trastornos generales:

Poco frecuentes: astenia

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuentes: hipotensión ortostática, edema periférico

Trastornos hematológicos:

Raras: anemia hemolítica

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: sequedad de boca, estreñimiento

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: somnolencia, sobre todo al inicio del tratamiento, y suele disminuir tras 2-3 días.

Poco frecuentes: confusión.

Raras: temblor, convulsiones, excitación paradójica especialmente en niños y en ancianos.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: retención urinaria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: hipersecreción bronquial

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Trastornos oculares:

Frecuentes: visión borrosa

Poco frecuentes: diplopia, glaucoma

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupciones exantemáticas, reacciones fotosensibilidad.

Las reacciones adversas mencionadas anteriormente vienen determinadas por la acción del succinato de doxilamina, en tanto que el clorhidrato de piridoxina no presenta efectos secundarios, aunque su administración crónica en dosis elevadas se ha asociado con neurotoxicidad.

SOBREDOSIS:

~~Los signos y síntomas de la intoxicación aguda son agitación, sequedad de la boca, pupilas dilatadas, somnolencia, vértigo, confusión mental y taquicardia.~~

~~La terapia de la sobredosis consiste en la realización de un lavado gástrico, administración de eméticos o carbón activado y la instauración de un tratamiento sintomático.~~

Se han descrito fenómenos de sobredosis a dosis que oscilan en el rango de 0,1 – 2,0 mg/kg de peso.

Los síntomas de sobredosis son: excitación con agitación, alucinaciones, ataxia, incoordinación, atetosis y convulsiones. Estas últimas sobrevienen de forma intermitente. Los temblores y los movimientos atetósicos pueden contituir el pródromo. Pupilas fijas y dilatadas, enrojecimiento de los tegumentos (cara) e hiperemia son los signos que recuerdan frecuentemente la intoxicación atropínica. La fase terminal se acompaña de coma que se agrava con un colapso cardio-circulatorio. La muerte puede sobrevenir en un período de 2 a 98 horas. algunas veces, la depresión y el coma pueden preceder a una fase de excitación y convulsiones. El tratamiento consiste en lavado gástrico, eméticos, antídoto universal, estimulantes respiratorios, agentes colinérgicos parenterales, tales como betanecol, si procede.

PRESENTACION:

Envases de xx comprimidos ~~recubiertos de liberación retardada.~~ **con recubrimiento entérico de liberación prolongada.**

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2007, p.333-348, Antihistamines Systemic.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 24th Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2004, p. 2407-2409, Pyridoxine Systemic.
- "PDR for Nutritional Supplements", First Edition, Eds. Medical Economics, Thomson Healthcare, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2001, p. 469-477, Vitamin B6.
- RxMed, Pharmaceutical Information, Diclectin, Doxylamine Succinate - Pyridoxine HCl.
<http://www.rxmed.com/>
- Medbroadcast Drug Info, Diclectin, Doxylamine Succinate - Pyridoxine HCl.
http://www.medbroadcast.com/drug_info_details_pf.asp?brand_name_id=767
- Boskovic R, Einarson A, Maltepe C, Wolpin J, Koren G.
Diclectin therapy for nausea and vomiting of pregnancy: effects of optimal dosing.
J Obstet Gynaecol Can. 25(10): 830-3, 2003.
- Bishai R, Mazzotta P, Atanackovic G, Levichek Z, Pole M, Magee LA, Koren G.
Critical appraisal of drug therapy for nausea and vomiting of pregnancy: II. Efficacy and safety of diclectin (doxylamine-B6).
Can J Clin Pharmacol. 7(3): 138-43, 2000.
- SOGC Clinical Practice Guidelines N° 120, October 2002.
The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy.
J Obstet Gynaecol Can. 24(10): 817-23, 2002.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL