

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cariban 10 mg/10 mg cápsulas duras de liberación modificada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación modificada contiene:

Doxilamina succinato ..... 10 mg

Piridoxina hidrocloreuro ..... 10 mg

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada.

Cápsula de color verde y de tamaño n°3.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Cariban está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo cuando no hayan respondido al tratamiento conservador.

Limitaciones de uso: La combinación doxilamina/piridoxina no ha sido estudiada en caso de hiperémesis gravídica.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es la siguiente:

Si las náuseas son matutinas tomar 2 cápsulas al acostarse . Si esta dosis permite controlar los síntomas al día siguiente, continuar tomando 2 cápsulas. Si las náuseas se tienen durante el día tomar 1 cápsula por la mañana y otra por la tarde.

La dosis máxima diaria es de 4 cápsulas (una por la mañana, otra a media tarde y dos al acostarse).

#### *Poblaciones especiales*

##### *Insuficiencia hepática*

La doxilamina se metaboliza principalmente en el hígado por tanto, la dosis debe ajustarse en función del grado de insuficiencia hepática.

No existen datos sobre las diferencias en la farmacocinética de la asociación de succinato de doxilamina e hidrocloreuro de piridoxina en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Insuficiencia renal*

Se recomienda una reducción de la dosis de este medicamento en pacientes que presenten alguna disminución de la función renal ya que podría producirse una acumulación de los metabolitos..

No existen datos sobre las diferencias en la farmacocinética de la asociación de succinato de doxilamina e hidrocloreuro de piridoxina en pacientes con insuficiencia renal.

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas deben ingerirse con el estómago vacío.

Ingerir la cápsula entera con agua, sin masticar.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a alguno de los excipientes relacionados en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a los antihistamínicos derivados de la etanolamina.
- Uso concomitante con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), ya que se intensifican y alargan los efectos adversos de Cariban sobre el sistema nervioso central.
- Crisis asmáticas (ver sección 4.4).
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Úlcera péptica estenosante.
- Obstrucción piloroduodenal.
- Obstrucción del cuello vesical.
- Uso concomitante con inhibidores potentes de isoenzimas del CYP 450.
- Porfirias

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe evaluar la conveniencia del tratamiento en pacientes con las siguientes condiciones:

- Presión ocular incrementada, obstrucción urinaria, disfunción tiroidea, alteraciones cardiovasculares e hipertensión ya que los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden agravar estas patologías.
- Asma y otras alteraciones respiratorias, como bronquitis crónica y enfisema pulmonar. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales e incrementan su viscosidad, dificultando, por ello, la expectoración bronquial. Esto puede traducirse en una obstrucción respiratoria que podría agravar estas condiciones. Por tanto, debe prestarse especial atención con estos pacientes.
- Alteración de la función hepática y/o renal: No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal para la asociación de doxilamina y piridoxina pero debido a que la doxilamina se metaboliza principalmente en el hígado, la dosis debe ajustarse en función del grado de insuficiencia hepática. Asimismo se recomienda una reducción de la dosis de doxilamina en pacientes que presenten alguna disminución de la función renal ya que podría producirse una acumulación de los metabolitos del fármaco.

- Reacciones de fotosensibilidad: Aunque no se ha observado con la doxilamina, con algunos antihistamínicos se ha descrito una sensibilidad incrementada de la piel a la luz solar, con fotodermatitis, por lo que estos pacientes deberían evitar tomar el sol durante el tratamiento.
- Medicamentos ototóxicos: Los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar el efecto nocivo producido por los fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglicósidos, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros.
- Deben tomarse precauciones especiales en pacientes epilépticos puesto que los antihistamínicos han sido asociados en algunas ocasiones a reacciones paradójicas de hiperexcitación, incluso a dosis terapéuticas.
- Debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos, los antihistamínicos pueden agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor.
- Deben adoptarse precauciones especiales en pacientes que presenten un síndrome de QT largo, ya que varios antihistamínicos pueden prolongar dicho intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con la doxilamina.
- Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.

#### *Interferencia con los ensayos cutáneos de alergia*

Los antihistamínicos pueden suprimir la respuesta cutánea a la histamina de extractos alérgicos por lo que aquellos deberían suspenderse varios días antes del ensayo cutáneo.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con Cariban.

Para los antihistamínicos de la familia de la etanolamina se han descrito interacciones con los siguientes medicamentos:

- Fármacos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos): puede incrementar su toxicidad debido a la suma de sus efectos anticolinérgicos.
- Sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas, antipsicóticos, analgésicos opiodes): pueden incrementar su acción hipnótica.
- Fármacos antihipertensivos con efecto sedante sobre el SNC (especialmente alfa-metildopa), ya que pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.
- Alcohol: en algunos estudios se ha observado un incremento de la toxicidad, con alteración de las capacidades intelectuales y psicomotora. El mecanismo no se conoce.
- Medicamentos ototóxicos: Los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar los signos de alarma del daño causado por los fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglicósidos.
- Medicamentos fotosensibilizantes: El uso concomitante de antihistamínicos con otros agentes fotosensibilizantes como amiodarona, quinidina, imipramina, doxepina, amitriptilina, griseofulvina,

clorfeniramina, piroxicam, furosemida, captopril entre otros puede causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

- Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antilipidémicos o ciertos agentes neurolépticos).
- Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos).
- Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p.ej. ciertos diuréticos).

Se han descrito interacciones de la piridoxina con los siguientes medicamentos:

- Reduce el efecto de la levodopa aunque no se produce si se administra concomitantemente con un inhibidor de la dopadescarboxilasa.
- Se ha descrito una reducción de los niveles plasmáticos de algunos antiepilépticos como fenobarbital y fenitoína.
- Algunos medicamentos como la hidroxizina, isoniazida o penicilamina pueden interferir con la piridoxina y pueden incrementar los requerimientos de la vitamina B6.

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

Se ha estudiado el efecto de la comida sobre la biodisponibilidad de la doxilamina y la piridoxina. Los parámetros AUC y  $C_{max}$  de la doxilamina demuestran la ausencia de efecto de la comida sobre su biodisponibilidad; únicamente se evidencia un retraso en el  $T_{max}$ . Puede producirse un retraso en la acción cuando las cápsulas se toman con alimentos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que indican que la combinación a dosis fijas de doxilamina succinato 10 mg / piridoxina hidrocloreuro 10 mg no produce efectos adversos sobre el desarrollo de la gestación ni tampoco sobre la salud del feto ni del recién nacido. La evidencia epidemiológica sobre su posible asociación con malformaciones congénitas se ha sintetizado en dos meta-análisis: en el primero de ellos se obtuvo un OR para cualquier defecto congénito de 1,01 (IC 95%, 0,66-1,55) y en el segundo de 0,95 (IC 95%, 0,88-1,04). Ambos concluyen que la combinación a dosis fijas de doxilamina no está asociada con un incremento del ratio de malformaciones. En consecuencia, siempre que se considere indicado, Cariban se puede utilizar de forma segura durante el embarazo.

Los estudios de experimentación en animales, no han mostrado toxicidad reproductiva con relevancia clínica (ver sección 5.3).

Para la combinación de doxilamina con piridoxina se ha observado efectos de toxicidad reproductiva a dosis similares a la dosis máxima recomendada en humanos, basado en  $mg/m^2$  (ver sección 5.3).

En consecuencia, Cariban puede ser utilizado durante el embarazo cuando esté indicado..

### Lactancia

No se dispone de datos del uso de la combinación a dosis fijas de doxilamina y piridoxina durante la lactancia. No obstante, se sabe que algunos antihistamínicos se excretan en leche materna y podrían

conllevar efectos adversos sobre el lactante. Por ello, la lactancia debe ser interrumpida antes de iniciar el tratamiento con Cariban.

### Fertilidad

Un estudio efectuado en ratas administrando doxilamina por vía oral, mostró que este compuesto no produce efectos adversos en la fertilidad a dosis de hasta 24 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m<sup>2</sup> (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Cariban sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Este medicamento puede producir somnolencia, especialmente durante los primeros días de tratamiento. Por lo tanto, las pacientes deben evitar la realización de actividades que requieran un estado especial de alerta, tales como conducir o manejar maquinaria pesada.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas asociadas con el uso de la combinación de doxilamina/piridoxina son comparables con aquellas que se producen con los antihistamínicos sedantes como único principio activo.

Al igual que todos los medicamentos, éste puede producir efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen somnolencia y efectos anticolinérgicos (1%-9%) como la sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, incremento de la secreción bronquial y visión borrosa.

#### Listado de reacciones adversas

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

*Trastornos gastrointestinales:* sequedad de boca, estreñimiento

*Trastornos oculares:* visión borrosa

*Trastornos renales y urinarios:* retención urinaria

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* secreción bronquial aumentada

Poco frecuentes:

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* astenia, edema periférico

*Trastornos vasculares:* hipotensión ortostática

*Trastornos gastrointestinales:* náuseas, vómitos, diarrea

*Trastornos del sistema nervioso:* confusión

*Trastornos del oído y el laberinto:* tinnitus

*Trastornos oculares:* diplopía, glaucoma

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* erupciones exantemáticas, reacciones fotosensibles

Raras:

*Trastornos hematológicos:* anemia hemolítica

*Trastornos del sistema nervioso:* temblor, convulsiones, excitación paradójica

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ([www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)).

### **4.9 Sobredosis**

Se han descrito fenómenos de sobredosis a dosis que oscilan entre 250 y 1000 mg/día de doxilamina.

Los síntomas de sobredosis con antihistamínicos incluyen excitación con agitación, alucinaciones, ataxia, pérdida de coordinación y ataques epilépticos. Estos últimos ocurren intermitentemente. Los síntomas prodrómicos pueden incluir temblores y movimientos atetósicos. A parte, pupilas fijas y dilatadas, enrojecimiento tegumentario (en la cara) y la hiperemia son los signos que más frecuentemente parecen una intoxicación atropínica. La fase terminal se acompaña de coma, el cual es agravado por un colapso cardiocirculatorio. La muerte puede sobrevenir en un periodo que va de 2 a 98 horas. En ocasiones, depresión y coma pueden preceder a la fase de excitación y de ataques epilépticos.

Se ha descrito rabdomiolisis en casos de sobredosificación con doxilamina.

Teniendo en cuenta que Cariban es una formulación de liberación retardada, los signos y los síntomas pueden no aparecer de forma inmediata.

La piridoxina se asocia con efectos adversos únicamente después de su uso a largo plazo y a grandes dosis. Se ha descrito neuropatía grave en pacientes que recibían grandes dosis de piridoxina (2 a 6 g al día) durante un periodo de 2 a 40 meses.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos para uso sistémico

Clasificación ATC: R06AA59.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La doxilamina es un derivado de la etanolamina, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H<sub>1</sub>. Es también un antagonista no específico que puede bloquear otros receptores, tales como los receptores muscarínicos centrales o periféricos.

La acción antiemética de la doxilamina se asocia con el bloqueo de los receptores colinérgicos centrales y H1 aunque se desconoce con precisión su mecanismo de acción.

La piridoxina es una vitamina hidrosoluble (Vitamina B6) cuya forma activa es el piridoxal-5'-fosfato. Actúa como un cofactor enzimático en numerosas reacciones bioquímicas involucradas en el proceso de asimilación digestiva de proteínas y aminoácidos y, en menor medida, en el de los lípidos y carbohidratos. La piridoxina también interviene en el metabolismo de los ácidos grasos insaturados (conversión del ácido linoléico en ácido araquidónico). Es un coenzima de transaminasas y de descarboxilasas que permiten la conversión del triptófano en ácido nicotínico

### Eficacia clínica y seguridad

La experiencia clínica de la combinación de doxilamina y piridoxina ha sido publicada de forma extensa en la literatura. Se han realizado estudios doble ciego y controlados frente a placebo así como estudios abiertos, que demuestran la eficacia y la seguridad de la combinación para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos del embarazo.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los principios activos están incorporados en microgránulos recubiertos con una membrana dializante que libera los principios activos después de un periodo de tiempo. Por ello, el inicio de los efectos farmacológicos se retrasa, alcanzando la  $C_{max}$  aproximadamente 6-7 horas después de la ingestión en ayunas para la doxilamina y aproximadamente 4 horas después para la piridoxina.

### Absorción

La doxilamina se absorbe bien a nivel gastrointestinal. La concentración máxima se alcanza a las 6-7 horas de la administración oral en ayunas y su actividad terapéutica se manifiesta durante 4-6 horas.

La piridoxina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, principalmente a nivel del yeyuno. La absorción no varía con la edad pero está afectada en pacientes alcohólicos.

Un estudio sobre el efecto de la comida demostró que puede retrasarse el inicio de la acción de Cariban y también puede darse una reducción de la absorción cuando las cápsulas se administran con las comidas.

### Distribución

La distribución general de la doxilamina se produce con rapidez. Su unión a proteínas plasmáticas es baja comparada con la de otros antihistamínicos, con valores de unión a albúmina humana del 24%. La doxilamina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

El principal metabolito activo de la piridoxina (piridoxal-5'-fosfato) se libera a la sangre, donde se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

### Metabolismo o Biotransformación

La doxilamina se biotransforma en el hígado mediante N-desalquilación a sus principales metabolitos, N-desmetildoxilamina y N,N-didesmetildoxilamina, los cuales son excretados por vía renal.

La piridoxina se metaboliza principalmente en el hígado mediante fosforilación.

## Eliminación

La semivida de eliminación de la doxilamina es alrededor de 10 horas. Sus principales metabolitos, N-desmetildoxilamina y N,N-didesmetildoxilamina, se eliminan principalmente por la orina.

La semivida de eliminación de la piridoxina, administrada a la dosis de 20 mg en ayunas, es de 1,90 horas, mientras que para sus metabolitos principales es de 454,71 horas en el caso del piridoxal-5-fosfato y 118,56 horas en el caso del piridoxal. En términos de concentraciones séricas relativas, no se alcanza el equilibrio estacionario durante las 6-8 semanas que, en general, duran las náuseas y vómitos durante el embarazo excepto que se administren dosis de carga de vitamina B6. El principal metabolito degradativo de la piridoxina, el ácido 4-piridóxico, es inactivo y se elimina principalmente por la orina.

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Se ha realizado un estudio sobre los efectos farmacocinéticos de la doxilamina con 12 mujeres voluntarias sanas que recibieron una dosis de 2 cápsulas (20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina hidrocloreuro) tanto en ayunas como después de una comida estándar. Los principales parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$ DE) obtenidos fueron:

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### *a) Toxicidad a dosis repetida:*

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

Los efectos registrados en ratas y perros tras la administración repetida por vía oral, subcutánea o intravenosa de piridoxina a dosis de 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m<sup>2</sup> fueron principalmente de índole neurológica en forma de ataxia, debilidad muscular, falta de coordinación, hipotonía extremidades anteriores flexionadas y anomalías propioceptivas. Estos efectos fueron acompañados de lesiones en el sistema nervioso.

Respecto de la doxilamina los efectos observados en ratas, perros y monos únicamente con dosis consideradas superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (desde 8 veces en base a mg/m<sup>2</sup>) indicando poca relevancia para el uso clínico fueron disminución del consumo de alimentos, peso corporal



y crecimiento, midriasis, aprensividad y muerte. Además se observó afectación hepática moderada en ratas y ratones alimentados con una dieta que contiene doxilamina desde 1500 ppm.

*b) Mutagenicidad y carcinogenicidad:*

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad con piridoxina, ni con la combinación de piridoxina con doxilamina.

Succinato de doxilamina no mostró potencial genotóxico in vitro en diversas cepas de *Salmonella typhimurium* y en linfocitos humanos, ni in vivo en la médula ósea de hámster y en embriones de ratón. Sin embargo a dosis de 500 y 750  $\mu\text{M}$  induce ligeramente síntesis de ADN no programada en hepatocitos de ratas primarios en ausencia de un sistema metabólico exógeno. Por otra parte, los estudios de carcinogenicidad de succinato de doxilamina realizados en ratas y ratones durante dos años han concluido que es improbable que este compuesto tenga potencial carcinogénico en humanos.

*c) Toxicidad sobre la reproducción:*

La coadministración de doxilamina y piridoxina por vía oral a ratas durante la organogénesis provocó toxicidad materna incluyendo mortalidad y toxicidad en el desarrollo de las crías (reducción de peso, viabilidad y osificación, acortamiento de costilla) únicamente a dosis de desde 60 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  indicando poca relevancia para el uso clínico. Sin embargo en monos produjo retraso en el cierre del tabique ventricular en las crías de manera prenatal a dosis similares la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ , así como defecto de la válvula mitral en las crías de manera postnatal únicamente a dosis de 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  indicando poca relevancia para el uso clínico.

La administración por vía oral de piridoxina en dosis de hasta 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  a ratas no ha evidenciado alteraciones sobre el desarrollo embriofetal.

En lo concerniente a doxilamina, ésta no provocó efectos sobre la fertilidad así como el desarrollo embrionario temprano, pre y postnatal de las crías de ratas tratadas por vía oral con dosis de hasta 24 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  (sin efectos en apariencia, comportamiento, consumo de alimentos, peso corporal, porcentajes de concepción en los animales tratados, ni en el tamaño de las camadas, supervivencia, y malformaciones anatómicas y funcionales de las crías). Sin embargo, la administración de doxilamina durante la organogénesis provocó los siguientes efectos, pero únicamente con dosis consideradas superiores a la dosis máxima recomendada en humanos indicando poca relevancia para el uso clínico: dosis de desde 9 veces las dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  administrada por vía oral, intravenosa o intramuscular provocó alteraciones en los fetos sobre el desarrollo normal del esqueleto vertebral, costal y de las extremidades, del tejido conjuntivo y de la normalidad articular así como del aparato urogenital y ocular en ratas, conejos y títis. Estas dosis provocaron letalidad en las madres conejo mientras que dosis intramuscular de 27 veces las dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$  provocó abortos en las madres títis.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

Componentes de la cápsula: gelatina, índigo carmín, amarillo quinoleína y dióxido de titanio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

24 meses

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envases conteniendo 24 cápsulas en dos blísters de PVC/PVdC-aluminio, a razón de 12 cápsulas cada uno.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

INIBSA GINECOLOGÍA, S.A.  
Carretera de Sabadell a Granollers Km. 14,5  
08185 LLIÇA DE VALL - Barcelona  
ESPAÑA  
Tel: 93 860 95 00  
Fax: 93 843 96 95

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de registro: 44.139

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

16/03/1967

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

Marzo 2016