

EMETIC

Doxilamina Succinato 10 mg Piridoxina Clorhidrato 10 mg

Cápsulas de liberación prolongada

Vía de administración oral

Industria Argentina Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Principios activos: Doxilamina succinato 10,0 mg; Piridoxina clorhidrato 10,0 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina 235,30 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 5,80 mg; Etilcelulosa 16,10 mg; Copolímero del ácido metacrílico tipo A 37,50 mg; Talco 6,80 mg; Triglicéridos de cadena media 5,30 mg; Colorante de óxido de hierro amarillo (Ci 77492) 0,184 mg; Colorante Dióxido de Titanio (Ci 77891) 1,855 mg; Gelatina c.s.p. 76,00 mg.

ACCION TERAPÉUTICA

Antiemético. Antagonista histaminérgico H1, antagonista muscarínico. Código ATC: A04AD.

INDICACIONES

EMETIC está indicado para el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo en mujeres que no responden al manejo conservador.

ACCION FARMACOLÓGICA

Se desconoce el mecanismo de acción de la combinación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina.

El succinato de doxilamina es un derivado de la etanolamina, es un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva y reversible los receptores H1. Además es un antagonista de los receptores muscarínicos centrales pero su efecto anticolinérgico es 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 a nivel de zona quimiorreceptora de gatillo y la disminución de la estimulación vestibular.

Además actúa antagonizando los receptores muscarínicos a nivel central, disminuyendo la función laberíntica 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 efectos sedantes superiores a los de las otras etanolamínas. Si se toma en dosis elevadas presenta efectos anticolinérgicos tal y como acontece con otros bloqueadores H1.

El clorhidrato de piridoxina (vitamimna B6) es un factor vitamínico hidrosoluble activo bajo la forma de fosfato de piridoxal que actúa como cofactor enzimático en numerosas reacciones bioquímicas implicadas en el fraccionamiento digestivo de las proteínas, el de los lípidos y glúcidos.

Se encuentra involucrado en decarboxilación de aminoácidos, gluconeogénesis, conversión de triptofano en niacina, la síntesis de esfingolípidos y neurotransmisores, metabolismo de los ácidos grasos no saturados (conversión de ácido linoleico en ácido araquidónico) en el sistema inmune y la modulación de hormonas esteroideas. Coenzima de transaminasas y de decarboxilasas.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de doxilamina - piridoxina se ha determinado en mujeres sanas adultas, no embarazadas.

Absorción: La doxilamina y la piridoxina se absorben en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno. La piridoxina se hidroliza en el intestino delgado vía fosfatasa alcalina y las formas no fosforiladas se absorben por un proceso de difusión pasiva no saturable. La eficiencia de la absorción de vitamina B6 es alta.

Efecto de los alimentos: La administración de alimentos retarda la absorción de la doxilamina y de la piridoxina. Este retraso se asocia a una menor concentración pico de doxilamina, pero no se afecta la extensión de la absorción. El efecto de los alimentos sobre la concentración pico y la extensión de la absorción de la piridoxina es más complejo porque los metabolitos también contribuyen a la actividad biológica. Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad de la piridoxina, bajando aproximadamente un

50% su Cmax y AUC, comparado con las condiciones de ayuno.

Unión a proteínas: La piridoxina se une fuertemente a las proteínas, primariamente a la albúmina.

Cmax - Tmáx: La Cmax de doxilamina y piridoxina se alcanzan en 7,5 y 5,5 horas, respectivamente. La administración de dosis múltiples produce concentraciones aumentadas de doxilamina así como un aumento en la Cmax y la AUC_{0-ultima} de absorción. El tiempo para alcanzar la concentración máxima no resulta afectado por la administración de dosis múltiples. El índice de acumulación promedio es mayor de 1 lo que sugiere que la doxilamina se acumula después de la dosificación múltiple (1 cápsulas a la mañana, 1 cápsula a la tarde y 2 cápsulas al acostarse).

Aunque no se observó acumulación de piridoxina, el índice de acumulación promedio para cada uno de sus metabolitos luego de la administración de dosis múltiples, es mayor de 1. Con este esquema de dosificación no se modifica el tiempo para alcanzar la concentración máxima.

Comienzo de acción: El comienzo de la acción antiemética de este medicamento es prolongado debido al tipo de formulación por lo que la dosis tomada a la noche será efectiva en la mañana, que es el momento cuando los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo se intensifican.

Metabolismo: La doxilamina es biotransformada en el hígado por N-desalquilación a sus metabolitos principales N-desmetil y N-didesmetildoxilamina. Otras vías metabólicas secundarias son la N-oxidación, N-hidroxilación y N-acetilación.

La piridoxina es una prodroga primariamente metabolizada en el hígado en su mayor parte. Allí la piridoxina, piridoxal y piridoxamina son metabolizadas a sus correspondientes 5´-fosfatos. El piridoxal 5´-fosfato es la forma principal de la vitamina B6 en la circulación, donde se encuentra unido a la albúmina sérica.

Distribución: El volumen de distribución aparente de la doxilamina es de 2,5 L/Kg.

Vida media de eliminación: La vida media terminal de eliminación de la doxilamina y la piridoxina son 12,5 hs y 0,5 hs, respectivamente. El clearance plasmático oral de la doxilamina es de 217 mL/min.

Eliminación: La doxilamina es excretada en un 60% en la orina como droga inalterada y sus principales metabolitos (nordoxilamina y dinordoxilamina) también se excretan por el riñón.

El metabolito principal de la vitamina B6 es el ácido 4-piridóxico que es la forma principal de la vitamina que se excreta en la orina.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío. Deben tragarse enteras, con un vaso de agua. Las cápsulas no deben masticarse, chuparse, triturarse ni partirse.

Inicialmente tomar 2 cápsulas de liberación prolongada, al acostarse (día 1).

Si esta dosis controla adecuadamente los síntomas al día siguiente, continuar con la misma dosis.

Si los síntomas persisten tomar 2 cápsulas al acostarse esa noche y 1 a la mañana siguiente. Si esta dosis controla adecuadamente los síntomas el día 4, continuar tomando 3 cápsulas por día.

Si no fuera así, tomar 4 cápsulas en el día: 1 cápsula a la mañana, 1 cápsula a media tarde y 2 cápsulas al acostarse.

La dosis diaria máxima recomendada es de 4 cápsulas: 1 cápsula a la mañana, 1 cápsula a media tarde y 2 cápsulas al acostarse.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al succinato de doxilamina, a otros antihistamínicos derivados de etanolamina, al clorhidrato de piridoxina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Uso concomitante con Inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa) incluyendo linezolid y azul de metileno. Pacientes con ataques agudos de asma.

ADVERTENCIAS

EMETIC puede producir somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del succinato de doxilamina, que es un antihistamínico. Se debe evitar realizar actividades que requieran alerta mental, como conducir o manejar maquinaria pesada, mientras esté usando este medicamento.

No se recomienda el uso simultáneo con depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol. Esta combinación puede provocar somnolencia severa que lleve a caídas o accidentes.

Los alimentos pueden retardar el establecimiento de la acción de EMETIC y pueden reducir su absorción.

PRECAUCIONES

Limitaciones de uso: EMETIC no ha sido estudiado en mujeres con hiperémesis gravídica.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Fertilidad: Se realizaron estudios de carcinoge-

nidad en ratas y ratón con succinato de doxilamina y no demostró que no es probable que tenga potencial carcinogénico en humanos. No se evaluó el potencial carcinogénico del clorhidrato de piridoxina.

Embarazo. Efectos teratogénicos (Categoría A): Este producto está destinado a ser usado en mujeres embarazadas. Se realizaron numerosos estudios epidemiológicos para detectar su posible teratogenicidad. Se concluyó que no hay aumento en el riesgo de malformaciones por exposición durante el primer trimestre de embarazo a succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina, con o sin clorhidrato de diciclomina. También se demostró que no hay una relación estadísticamente significativa entre anomalías dades fetales y el uso durante el primer trimestre de la combinación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina con o sin clorhidrato de diciclomina. Este medicamento puede ser usado de manera segura durante el embarazo pero su uso debe hacerse siempre bajo prescripción médica.

Lactancia: Las mujeres no deben amamantar mientras están usando la combinación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina ya que el peso molecular del succinato de doxilamina es lo suficientemente bajo como para poder pasar a la leche materna. Los bebés con apnea u otros síndromes respiratorios pueden ser particularmente vulnerables a los efectos sedantes de este medicamento, empeorando su condición. El clorhidrato de piridoxina se excreta en la leche materna pero no ha habido informes de efectos adversos en bebés presumiblemente expuestos a través de la lactancia.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina en menores de 18 años. Se han informado muertes por sobredosis de doxilamina en niños, los que parecen tener un alto riesgo de paro cardiorespiratorio. No se ha determinado una correlación entre la cantidad de doxilamina ingerida, el nivel plasmático de doxilamina y la sintomatología clínica.

Geriatría: Este medicamento está indicado para ser usado en mujeres embarazadas mayores de 18 años.

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

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

Pacientes epilépticos: Este medicamento debe ser usado con precaución en pacientes epilépticos debido a que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Evitar realizar actividades que requieran un estado de alerta mental importante como manejar u operar maquinaria pesada, mientras se administra este medicamen-to ya que puede producir mareos o somnolencia.

Poblaciones especiales: Se debe evaluar la relación riesgo – beneficio en caso de: obstrucción del cuello de la vejiga o predisposición a la retención urinaria porque los efectos anticolinérgicos de la doxilamina pueden precipitar o agravar la retención urinaria. También en caso de glaucoma de ángulo cerrado o predisposición a esa patología porque 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. El efecto anticolinérgico midriático de la doxilamina también puede provocar un leve aumento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto por lo que podría ser necesario un ajuste de la terapia para el glaucoma.

También se debe evaluar la conveniencia del tratamiento en pacientes con:

- obstrucción piloroduodenal, obstrucción intestinal, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática sintomática, retención urinaria, hipertiroidismo, alteraciones vasculares e hipertensión: los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden agravar estos cuadros.

-Enfermedades del árbol respiratorio inferior como asma, enfisema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ya que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales con aumento de la viscosidad dificultando la expectoración bronquial, pudiendo agravarse estos cuadros.

- Insuficiencia renal moderada o severa.

- Insuficiencia hepática; puede requerirse un ajuste posológico.

- Reacciones de fotosensibilidad: Algunos antihistamínicos aumentan la sensibilidad de la piel al sol con fotodermatitis por lo que no se recomienda tomar sol durante el tratamiento.

- Su efecto antiemético puede interferir el diagnóstico de apendicitis.

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

Interacciones medicamentosas: No administrar concomitante inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) porque intensifican y prolongan los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos. No se recomienda el uso simultáneo de alcohol u otros depresores el sistema nervioso central, como sedantes hipnóticos y tranquilizantes, otros antihistamínicos (presentes en algunos

medicamentos para la tos y el resfío) e inductores de sueño, porque aumentan la somnolencia y pueden predisponer a caídas u otros accidentes. Este medicamento puede enmascarar síntomas de ototoxicidad, como tinnitus o vértigo, por lo que se debe administrar con precaución a pacientes que reciben medicamentos potencialmente ototóxicos.

El uso concurrente de medicamentos con efectos anticolinérgicos como la atropina, maprotilina o antidepresivos tricíclicos, puede potenciar los efectos anticolinérgicos tanto de la doxilamina como la de estos medicamentos.

EFFECTOS ADVERSOS

Somnolencia. Caídas u otros accidentes resultantes del efecto del uso combinado de EMETIC con depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Las reacciones adversas frecuentes descriptas son: sequedad de la boca, estreñimiento, somnolencia, sobre todo al inicio del tratamiento y que suele disminuir al cabo de 2-3 días, retención urinaria, hipersecreción bronquial, visión borrosa.

Reacciones adversas poco frecuentes: astenia, hipotensión ortostática, edema periférico, náuseas, vómitos, diarrea, confusión, tinnitus, diplopia, glaucoma, erupciones exantémicas, reacciones de fotosensibilidad.

Reacciones adversas raras: anemia hemolítica, temblor, convulsiones, excitación paradójica.

Las reacciones adversas mencionadas se deben al succinato de doxilamina mientras que el clorhidrato de piridoxina no presenta efectos secundarios aunque su administración crónica en dosis elevadas se ha asociado a neurotoxicidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

EMETIC es una formulación de liberación prolongada, por lo tanto pueden no manifestarse inmediatamente los signos y síntomas de intoxicación.

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

Los signos y síntomas de intoxicación pueden incluir excitación con agitación, alucinaciones, ataxia, incoordinación, atetosis, inquietud, sequedad de la boca, pupilas dilatadas, somnolencia, vértigo, confusión mental y taquicardia. A dosis tóxicas la doxilamina produce efectos anticolinérgicos, incluyendo convulsiones, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda y muerte.

Si se requiere tratamiento, se harán lavado gástrico o carbón activado, irrigación intestinal, eméticos, estimulantes respiratorios, agentes colinérgicos parenterales y tratamiento sintomático,

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVE PREFERENTEMENTE ENTRE 15 °C - 30 °C, en su envase original y al abrigo de la luz.
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 30, 60, 90, 120, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales. Puede ocurrir que solamente se comercialicen algunas de las presentaciones aprobadas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.235

Directora Técnica: Sandra Carina Rismondo, Farmacéutica.

Elaboración: Ing. T. Di Tella N° 936/68 Y Rivadavia 953, Buenos Aires. República Argentina.

Acondicionamiento: Av. La Plata 2552, Ciudad Autónoma de Bs. As. República Argentina.

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A., Av. La Plata 2552, (1437) C.A.B.A., Argentina.

Fecha de la última revisión: Diciembre 2016.



D
DOMINGUEZ