

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE RECETAS

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BONJESTA de manera segura y eficaz. Consulte la información completa sobre recetas para BONJESTA.

BONJESTA® (succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina), tabletas de liberación prolongada, vía oral.
Aprobación inicial de los EE.UU.: 1976

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Advertencias y precauciones, Interferencia en el examen de orina para metadona, opiáceos y fosfato de fenciclidina (PCP) (5.3)
06/2018

-----INDICACIONES Y USO-----

BONJESTA es un fármaco de combinación de dosis fija de 20 mg de succinato de doxilamina, un antihistamínico y 20 mg de hidrocloreto de piridoxina, un análogo de la vitamina B6, indicado para el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo en mujeres que no responden al tratamiento conservador. (1).

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

El día 1, tome 1 tableta a la hora de acostarse. El día 2, si los síntomas no se controlan adecuadamente, la dosis puede aumentarse a 1 tableta por la mañana y 1 tableta al acostarse. La dosis máxima recomendada es de dos tabletas al día, una en la mañana y otra a la hora de acostarse, tal como se describe en la información sobre recetas completa. (2)

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Tabletas de liberación prolongada que contienen 20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de hidrocloreto de piridoxina (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Hipersensibilidad conocida a succinato de doxilamina, otros antihistamínicos derivados de etanolamina, clorhidrato de piridoxina o cualquier ingrediente inactivo en la formulación (4)
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (4, 7)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Somnolencia: BONJESTA puede causar somnolencia. Evite realizar actividades que requieren una alerta mental completa, como conducir o manejar maquinaria pesada, mientras usa BONJESTA hasta que un profesional de la salud le autorice hacerlo (5.1)
- Depresores del sistema nervioso central (SNC): no se recomienda el uso concomitante con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (CNS) (5.1)
- Acciones anticolinérgicas: Usar con precaución en pacientes con asma, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción urinaria del cuello de la vejiga (5.2)
- Interferencia en el examen de orina para detectar drogas: BONJESTA podría interferir en el examen de orina para metadona, opiáceos y PCP en la orina (5.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

La reacción adversa más común (≥ 5 por ciento y excediendo la tasa en el placebo) con combinación de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de tabletas de clorhidrato de piridoxina es somnolencia. (6)

Para informar de REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Duchesnay Inc. al 1-855-722-7734 o medicalinfo@duchesnayusa.com o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES CON FÁRMACOS-----

- Puede causar somnolencia grave cuando se usa en combinación con alcohol u otros medicamentos sedantes. (7)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Se receta BONJESTA para mujeres embarazadas. (8.1)

Consulte la sección 17 sobre INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado de pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 06/2018

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE RECETAS: ÍNDICE*

WARNING: ENDOMETRIAL CANCER AND CARDIOVASCULAR DISORDERS

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre dosificación

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Sueño y somnolencia severa

5.2 Afecciones médicas concomitantes

5.3 Interferencia en el examen de orina para metadona, opiáceos y fosfato de fenciclidina (PCP)

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interacciones farmacológicas

7.2 Interacciones entre medicamentos y alimentos

7.3 Exámenes de orina con falso positivo para metadona, Opiáceos y PCP

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

10 SOBREDOSIFICACIÓN

10.1 Signos y Síntomas en caso de Sobredosis

10.2 Manejo de Sobredosis

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 CÓMO SUMINISTRAR/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Cómo se suministra

16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Somnolencia

Interferencia en el examen de orina para detectar drogas

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información sobre recetas completa no están en la lista.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE RECETAS

1. INDICACIONES Y USO

BONJESTA se receta para tratar las náuseas y los vómitos del embarazo en mujeres que no responden al tratamiento conservador.

Limitaciones de Uso

BONJESTA no se ha estudiado en mujeres con hiperemesis gravídica.

2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre Dosificación

Inicialmente, tome 1 tableta de liberación prolongada de BONJESTA por vía oral antes de acostarse (día 1). Si esta dosis controla adecuadamente los síntomas al día siguiente, continúe tomando 1 tableta al día sólo a la hora de acostarse. Sin embargo, si los síntomas persisten el día 2, aumente la dosis diaria a 1 tableta por la mañana y 1 tableta al acostarse. La dosis máxima recomendada es de 2 tabletas al día, 1 por la mañana y 1 por la noche.

Tómela con el estómago vacío con un vaso de agua [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. Tome las tabletas enteras; no las aplaste, mastique ni parta las tabletas de BONJESTA.

Tómelas diariamente y no según sea necesario. Vuelva a evaluar a la paciente para determinar si necesita seguir tomando BONJESTA a medida que avanza su embarazo.

3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Las tabletas de liberación prolongada de BONJESTA son tabletas rosadas y redondas recubiertas con una lámina y contienen 20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de clorhidrato de piridoxina, impresos en un lado con la imagen rosa de una mujer embarazada y una "D" en el otro lado.

4. CONTRAINDICACIONES

BONJESTA está contraindicado en mujeres con cualquiera de las siguientes afecciones:

- Hipersensibilidad conocida a succinato de doxilamina, otros antihistamínicos derivados de etanolamina, clorhidrato de piridoxina o cualquier ingrediente inactivo en la formulación
- Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) intensifican y prolongan los efectos adversos del sistema nervioso central de BONJESTA [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Sueño y somnolencia severa

BONJESTA puede causar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del succinato de doxilamina, un antihistamínico. Las mujeres deben evitar realizar actividades que requieren un total estado de alerta mental, como conducir o manejar maquinaria pesada, mientras toman BONJESTA hasta que su profesional de la salud le autorice hacerlo.

No se recomienda el uso de BONJESTA si una mujer está tomando simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol. La combinación puede ocasionar somnolencia severa que puede provocar caídas o accidentes [consulte *Interacciones Farmacológicas (7.1)*].

5.2 Afecciones Médicas Concomitantes

BONJESTA tiene propiedades anticolinérgicas y, por ello, se debe usar con precaución en mujeres con asma, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal u obstrucción del cuello vesical.

5.3 Interferencia en el examen de orina para metadona, opiáceos y fosfato de fenciclidina (PCP)

Se han recibido informes de exámenes de orina con resultados falso-positivos para metadona, opiáceos y PCP con el uso de succinato de doxilamina/clorhidrato de piridoxina [consulte *Interacciones Farmacológicas (7.3)*].

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan en otra parte del etiquetado:

- Somnolencia [consulte *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Caídas u otros accidentes como resultado del efecto del uso combinado de BONJESTA con depresores del SNC, incluido el alcohol [consulte *Advertencias y Precauciones (5.1)*]

6.1 Experiencia con Ensayos Clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y probablemente no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad y eficacia de la combinación de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de tabletas de clorhidrato de piridoxina en comparación con placebo se estudió en un ensayo doble ciego, aleatorizado y multicéntrico en 261 mujeres con náuseas y vómitos del embarazo. La edad gestacional media al momento de la admisión fue de 9,3 semanas, con un rango de 7 a 14 semanas de gestación [consulte *Estudios Clínicos (14)*]. Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥ 5 por ciento y excedieron la incidencia de placebo se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 - Número (porcentaje) de mujeres con ≥ 5 por ciento de reacciones adversas en un ensayo controlado con placebo de 15 días de combinación de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de tabletas de clorhidrato de piridoxina (solo se muestran aquellas reacciones adversas que ocurren con una incidencia ≥ 5 por ciento y a una mayor incidencia que el placebo).

Reacción Adversa	Combinación en tabletas de 10 mg Succinato de Doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina (N = 133)	Placebo (n = 128)
Somnolencia	19 (14.3%)	15 (11.7%)

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Los siguientes eventos adversos, enumerados alfabéticamente, se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de la combinación de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina. Dado a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera fiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos: disnea, palpitaciones, taquicardia

Trastornos del oído y laberintopatía: vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa, alteraciones visuales

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea

Trastornos generales y problemas donde se administra el medicamento: molestias en el pecho, fatiga, irritabilidad, malestar general.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, migrañas, parestesias, hiperactividad psicomotora

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, desorientación, insomnio, pesadillas

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, erupción maculopapular

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interacciones Farmacológicas

El uso de BONJESTA está contraindicado en mujeres que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), que prolongan e intensifican los efectos adversos del sistema nervioso central (los efectos anticolinérgicos) de los antihistamínicos. No se recomienda el uso concomitante de alcohol y otros depresores del SNC (como sedantes hipnóticos y tranquilizantes) con BONJESTA.

7.2 Interacciones entre Medicamentos y Alimentos

Un ensayo de efectos sobre alimentos demostró que la demora en el inicio de la acción de BONJESTA puede retrasarse aún más y puede producirse una reducción en la absorción cuando se toman tabletas con alimentos [*consulte Dosificación y Administración (2), Farmacología Clínica (12.3)*]. Por lo tanto, BONJESTA debe tomarse con el estómago vacío con un vaso de agua [*consulte Dosificación y Administración (2)*].

7.3 Exámenes de orina con resultados falso-positivos para metadona, opiáceos y PCP

Los exámenes de orina con resultados falso-positivos para metadona, opiáceos y PCP pueden ocurrir con el uso de clorhidrato de succinato de doxilamina/piridoxina. Se deben utilizar pruebas confirmatorias, como la espectrometría de masas por cromatografía de gases (GC-MS), para confirmar la identidad de la sustancia en caso de que se presente un resultado positivo de inmunoensayo.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgo

BONJESTA se receta para tratar las náuseas y los vómitos del embarazo en mujeres que no responden al

tratamiento conservador. Los riesgos maternos se detallan a lo largo del etiquetado. Tampoco se ha informado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas.

En la población general de EE.UU., los riesgos de fondo estimados para las principales malformaciones de nacimiento y el aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos son 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos Humanos

La combinación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina ha sido objeto de muchos estudios epidemiológicos (cohortes, control de casos y metanálisis) diseñados para detectar posibles teratogenicidad. Un metaanálisis de 16 estudios de cohortes y 11 estudios de casos y controles publicados entre 1963 y 1991 informó que no hubo un aumento en el riesgo de malformaciones debidas a exposiciones al primer trimestre de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina, con o sin clorhidrato de dicitolmina. Un segundo metaanálisis de 12 estudios de cohortes y 5 estudios de casos y controles publicados entre 1963 y 1985 no informó ninguna relación estadísticamente significativa entre las anomalías fetales y el uso durante el primer trimestre de la combinación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina con o sin clorhidrato de dicitolmina.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgo

Las mujeres no deben dar de lactar mientras toman BONJESTA.

El peso molecular del succinato de doxilamina es lo suficientemente bajo como para esperar el paso a la leche materna. Se ha informado sobre-excitación, irritabilidad y sedación en lactantes presuntamente expuestos a succinato 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 BONJESTA, lo que puede empeorar su apnea o afecciones respiratorias.

El clorhidrato de piridoxina se excreta en la leche materna. No se han reportado eventos adversos en bebés presuntamente expuestos a clorhidrato de piridoxina a través de la leche materna.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BONJESTA en niños menores de 18 años.

Se informaron muertes por sobredosis de doxilamina en niños. Los casos de sobredosis se han caracterizado por coma, ataques de gran mal y paro cardiorrespiratorio. Los niños parecen estar en alto riesgo de paro cardiorrespiratorio. Se informó una dosis tóxica para niños de más de 1,8 mg/kg: un niño de 3 años murió 18 horas después de haber ingerido 1,000 mg de succinato de doxilamina. Sin embargo, no existe una correlación entre la cantidad de doxilamina ingerida, el nivel plasmático de doxilamina y la sintomatología clínica.

10. SOBREDOSIS

10.1 Signos y Síntomas en caso de Sobredosis

BONJESTA es una formulación de liberación prolongada; por lo tanto, los signos y síntomas de la intoxicación pueden no ser aparentes inmediatamente.

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

En dosis tóxicas, la doxilamina exhibe efectos anticolinérgicos, que incluyen convulsiones, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda y muerte.

10.2 Manejo de Sobredosis


Si se necesita tratamiento, consiste en lavado gástrico o carbón activado, irrigación intestinal total y tratamiento sintomático. Para obtener información adicional sobre el tratamiento de sobredosis, llame a un centro de control de intoxicaciones (1-800-222-1222).

11. DESCRIPCIÓN

Las tabletas de liberación prolongada BONJESTA son un núcleo con recubrimiento entérico que contiene 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina y un recubrimiento de liberación inmediata de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina.

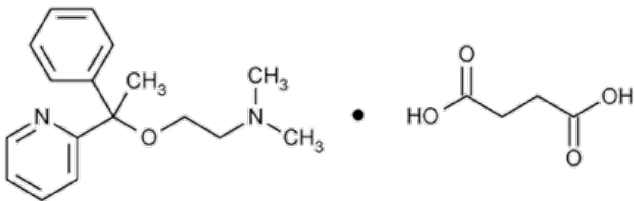
Las tabletas de BONJESTA son tabletas redondas, rosadas, recubiertas con una lámina, una multicapa y de liberación prolongada que contienen un total de 20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de clorhidrato de piridoxina. Las tabletas están impresas en un lado con la imagen rosa de una mujer embarazada y una "D" en el otro lado.

Los ingredientes inactivos son los siguientes: hidróxido de amonio, n-butanol, cera carnauba en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lago de aluminio D & C Red # 27, alcohol desnaturalizado, óxido ferrosférico, lago de aluminio FD & C Blue # 2, hipromelosa, óxido de hierro rojo, alcohol isopropílico, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico, celulosa microcristalina 102, PEG 3350, propilenglicol, esmalte de goma laca, simeticona, bicarbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio, citrato de trietilo.

BONJESTA cuenta con certificación Kosher  y Halal 

Succinato de Doxilamina

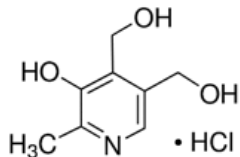
El succinato de doxilamina se clasifica como un antihistamínico. El nombre químico del succinato de doxilamina es etanamina, N, N-dimetil-2-[1-fenil-1-(2-piridinil) etoxi] -, butanodioato (1:1). La fórmula empírica es $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$ y la masa molecular es 388.46. La fórmula estructural es:



El succinato de doxilamina es un polvo blanco a cremoso que es muy soluble en agua y alcohol, es soluble en cloroformo y muy poco soluble en éter y benceno.

Clorhidrato de Piridoxina

El clorhidrato de piridoxina es un análogo de la vitamina B6. El nombre químico del clorhidrato de piridoxina es hidrocloreto de 3,4-piridina, hidrocloreto de 5-hidroxi-6-metilo. La fórmula empírica es $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ y la masa molecular es 205.64. La fórmula estructural es:



El clorhidrato de piridoxina es un polvo cristalino blanco o prácticamente blanco que es libremente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol e insoluble en éter.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

No se conoce el mecanismo de acción de BONJESTA.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de BONJESTA se ha caracterizado en mujeres adultas sanas y no embarazadas.

Absorción

En un ensayo clínico cruzado de dosis única realizado en 48 mujeres premenopáusicas sanas en ayunas, una tableta de BONJESTA (20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina) fue bioequivalente a dos tabletas combinados de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina sobre la exposición (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de doxilamina y el piridoxal 5'-fosfato corregido basal. Los parámetros medios farmacocinéticos (PK) del plasma \pm SD (sangre total para piridoxal) se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 - Farmacocinética media de dosis única \pm SD de BONJESTA en mujeres adultas sanas y premenopáusicas

		BONJESTA				
		Media \pm SD				
		AUC _{0-t} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^b (h)
Doxilamina	N=48	1367.0 \pm 356.7	1425.8 \pm 405.1	---	92.3 \pm 15.7	4.5 (2.5-5.5)
Piridoxina	N=47	42.3 \pm 14.7	42.5 \pm 14.7	---	47.1 \pm 18.7	0.5 (0.5-4.7)
Piridoxal^a	N=48*	203.7 \pm 51.7	233.6 \pm 55.9	---	58.9 \pm 17.0	3.0 (0.8-5.0)
Piridoxal 5'- fosfato^a	N=48	---	---	1076.2 \pm 382.2	30.1 \pm 9.2	9.0 (3.0-16.0)

*N=46 para AUC_{0-inf}
a Valores corregidos del punto de partida
b Mediana (rango)

En un ensayo clínico cruzado de dosis múltiples realizado en 31 mujeres premenopáusicas sanas, una tableta de BONJESTA (20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina) dos veces al día durante 11 días fue bioequivalente a 1 tableta combinada de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg clorhidrato de piridoxina administrado tres veces al día (1 tableta por la mañana, 1 tableta por la tarde y 2 tabletas al acostarse), según la exposición (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) de doxilamina y el piridoxal 5'-fosfato corregido basal. Los parámetros farmacocinéticos de media \pm SD plasmáticos (sangre completa para piridoxal) se resumen en la tabla 3.

Tabla 3 - Parámetros farmacocinéticos promedio \pm SD en dosis múltiple de BONJESTA (día 11) (administrados dos veces al día) en mujeres adultas premenopáusicas sanas

		BONJESTA				
		Media \pm SD				
		AUC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	AUC₀₋₁₂ (ng•h/mL)	AUC₀₋₆ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^b (h)
Doxilamina	N=34	2879.4 \pm 696.0	1573.2 \pm 406.5	883.6 \pm 228.5	173.6 \pm 45.5	3.5 (1.0-20.0)
Piridoxina	N=34	80.0 \pm 22.7	46.3 \pm 15.4	45.3 \pm 16.3	48.2 \pm 23.7	1.5 (0.3-16.5)
Piridoxal^a	N=34	1511.3 \pm 300.0	848.1 \pm 183.6	647.2 \pm 149.6	189.6 \pm 48.3	3.0 (2.0-15.0)
Piridoxal 5'- fosfato^a	N=34	1742.3 \pm 554.3	831.7 \pm 274.5	426.2 \pm 144.0	85.9 \pm 26.2	15.0 (2.0-24.0)

a Valores corregidos del punto de partida

b Media (rango)

El efecto de los alimentos

En un ensayo clínico cruzado de dosis única realizado en 23 mujeres premenopáusicas sanas, la administración de una comida alta en grasas y alta en calorías retrasó la absorción de los metabolitos de doxilamina, piridoxina y piridoxina. Este retraso se asocia con concentraciones pico más bajas de doxilamina, piridoxina y piridoxal. El grado de absorción de la piridoxina disminuyó.

El efecto de los alimentos en la concentración máxima y el grado de absorción del componente piridoxina es más complejo porque los metabolitos de piridoxina tales como piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato también contribuyen a la actividad biológica. Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad de la piridoxina, disminuyendo su C_{max} y AUC en aproximadamente 67% y 37%, respectivamente, en comparación con las condiciones de ayuno. De manera similar, los alimentos reducen significativamente el C_{max} piridoxal en aproximadamente un 46% en comparación con las condiciones de ayuno. Por el contrario, los alimentos no afectaron el C_{max} y AUC del piridoxal 5'-fosfato.

Tabla 4 - Parámetros farmacocinéticos promedio \pm SD de los metabolitos de doxilamina y piridoxina después de una administración de dosis única de BONJESTA en condiciones de alimentación y ayuno en mujeres adultas premenopáusicas sanas.

		BONJESTA N=23				
		AUC _{0-t} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{b,c} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxilamina Media \pm SD	En ayunas	1273.7 \pm 276.2	1321.9 \pm 315.5	85.9 \pm 10.6	3.5 (2.5-5.5)	11.9 \pm 2.2
	Con alimentos	1242.8 \pm 254.0	1281.4 \pm 282.9	64.5 \pm 15.2	6.5 (2.0-24.0)	12.7 \pm 2.60
Piridoxina Media \pm SD	En ayunas	34.7 \pm 10.6	35.1 \pm 8.5	38.9 \pm 19.3	0.8 (0.3-4.3)	0.4 \pm 0.2
	Con alimentos	22.8 \pm 9.9	27.0 \pm 10.1	12.7 \pm 5.7	8.0 (1.0-21.0)	1.2 \pm 2.4
Piridoxal^a Media \pm SD	En ayunas	209.4 \pm 30.0	244.0 \pm 32.5	62.0 \pm 17.8	2.3 (0.8-5.0)	8.0 \pm 1.7
	Con alimentos	204.2 \pm 25.7	249.2 \pm 43.0	33.1 \pm 6.1	6.0 (1.0-21.0)	12.5 \pm 7.6
Piridoxal 5'-Fosfato^a Media \pm SD	En ayunas	1021.7 \pm 318.5	---	27.4 \pm 7.7	5.0 (3.0-71.8)	---
	Con alimentos	1064.6 \pm 386.9	---	30.2 \pm 10.0	16.0 (6.0-22.0)	---

a Valores corregidos del punto de partida

b El perfil del sujeto 20 fue excluido

c Media (rango)

Distribución

La piridoxina se vincula altamente 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.

Metabolismo

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

La piridoxina es un profármaco metabolizado principalmente en el hígado.

Excreción

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

La semivida de eliminación terminal de doxilamina y piridoxina es de 11,9 horas y 0,4 horas, respectivamente (véase la Tabla 5).

Tabla 5 - Semivida de eliminación terminal ($T_{1/2el}$) de BONJESTA administrado como dosis única en condiciones de ayuno en mujeres adultas premenopáusicas sanas (N = 23)

	BONJESTA $T_{1/2el}$ (h)
Doxilamina	11.9 ± 2.2
Piridoxina	0.4 ± 0.2 ^a
Piridoxal	8.0 ± 1.7 ^b

^a N=12

^b Valor corregido del punto de partida

Uso en Poblaciones Específicas

Raza: No se han realizado estudios farmacocinéticos relacionados con la raza.

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.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogenicidad

Se han realizado estudios de carcinogenicidad de un periodo de dos años en ratas y ratones con succinato de doxilamina. No es probable que el succinato de doxilamina tenga potencial carcinógeno humano. No se ha evaluado el potencial carcinogénico del clorhidrato de piridoxina.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

No se han realizado ensayos de eficacia y seguridad con BONJESTA.

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo para respaldar la seguridad y eficacia de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de tabletas de clorhidrato de piridoxina (una formulación y dosis diferente a BONJESTA) en el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo. Las mujeres adultas de 18 años de edad o mayores y gestaciones de 7 a 14 semanas (mediana de 9 semanas de gestación) con náuseas y vómitos del embarazo fueron aleatorizadas a 14 días de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de tabletas de clorhidrato de piridoxina o placebo. Se administraron dos tabletas de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina a la hora de acostarse el día 1. Si los síntomas de náuseas y vómitos persistían durante las horas de la tarde del día 2, se indicó a la mujer tomar su dosis habitual de dos tabletas al acostarse

esa noche y, a partir del día 3, tomar 1 tableta por la mañana y dos tabletas antes de acostarse. Según la evaluación de los síntomas restantes en la visita de su clínica el día 4 (\pm 1 día), es posible que se le haya indicado a la mujer que tome 1 tableta adicional a media tarde. Se tomaron diariamente un máximo de cuatro tabletas (una por la mañana, 1 a media tarde y 2 a la hora de acostarse).

Durante el período de tratamiento, el 19% de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina en tabletas se mantuvieron en 2 tabletas al día, el 21% recibió 3 tabletas al día y el 60% recibió 4 tabletas al día.

El punto final primario de eficacia fue el cambio desde el inicio en el día 15 en el Puntaje de la Cuantificación Unificada de los Vómitos y las Náuseas del Embarazo (PUQE). El puntaje PUQE incorpora el número de episodios diarios de vómitos, el número de esfuerzos diarios y la duración de las náuseas diarias en horas, para un puntaje general de los síntomas clasificados de 3 (sin síntomas) a 15 (más severos).

Al inicio del estudio, el puntaje promedio de PUQE fue de 9,0 en el grupo con 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de clorhidrato de piridoxina y 8,8 en la sección con placebo. Hubo 0.7 (intervalo de confianza del 95% 0.2 a 1.2 con valor de p 0.006) disminución media (mejoría en los síntomas de náuseas y vómitos) desde el inicio en el puntaje PUQE en el día 15 con 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de tabletas de clorhidrato de piridoxina en comparación con placebo (véase Tabla 6).

Tabla 6 - Cambio desde el punto de partida en el punto final primario, Puntaje de Cuantificación Unificada de los Vómitos y las Náuseas del Embarazo en el día 15. (Población con intención de tratar con la última observación realizada)

Puntaje PUQE *	Tabletas de combinación 10 mg Succinato de doxilamina y 10 mg Clorhidrato de piridoxina N=131	Placebo N=125	Diferencia de tratamiento [intervalo de confianza del 95%]
Punto de partida	9.0 \pm 2.1	8.8 \pm 2.1	
Cambio desde el punto de partida en el día 15	-4.8 \pm 2.7	-3.9 \pm 2.6	-0.7 [-1.2, -0.2]

* El Puntaje de la Cuantificación Unificada de los Vómitos y las Náuseas del Embarazo (PUQE) incorporó el número de episodios diarios de vómitos, el número de alzamientos diarios y la duración de las náuseas diarias, en horas, para una puntuación general de síntomas calificados de 3 (sin síntomas) a 15 (más severo). La referencia se definió como el puntaje de PUQE completada en la visita de inscripción.

16. CÓMO SUMINISTRAR/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Cómo suministrar

Las tabletas de liberación prolongada BONJESTA se suministran en un frasco de polietileno de alta densidad con una tapa de polipropileno resistente a los niños y un recipiente desecante de gel de sílice. Cada tableta rosa, redonda, recubierta con película y de liberación prolongada contiene 20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de clorhidrato de piridoxina, y está impresa en un lado con la imagen rosa de una mujer embarazada y una “D” en el otro lado. Las tabletas BONJESTA se suministran de la siguiente manera:

NDC 55494-120-60 Frascos de 60
NDC 55494-120-10 Frascos de 100

16.2 Almacenamiento y Manejo

Conservar entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F); excursiones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada por USP]. Mantenga el frasco bien cerrado y protéjalo de la humedad. No retire el desecante del frasco.

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Consulte el etiquetado de pacientes aprobado por la FDA (Información para pacientes)

Somnolencia

Informe a las mujeres para que no realicen actividades que requieren total alerta mental, como conducir o manejar maquinaria pesada, mientras toman BONJESTA hasta que se les autorice hacerlo.

Informe a las mujeres de la importancia de no tomar BONJESTA con alcohol o medicamentos sedantes, incluidos otros antihistamínicos (presentes en algunos medicamentos para la tos y el resfriado), opiáceos y somníferos ya que la somnolencia podría empeorar y provocar caídas u otros accidentes.

Interferencia en el examen de orina para detectar drogas

Informar a las mujeres que el uso de BONJESTA puede dar resultados falso-positivos en caso de exámenes de orina para metadona, opiáceos y PCP.

BONJESTA es una marca registrada de Duchesnay Inc.

Patentes de Estados Unidos Nos. 9,089,489, 7,560,122, 9,375,404 y 9,526,703.

Fabricado por:

Duchesnay Inc.

950 boul. Michèle-Bohec

Blainville, Quebec

Canadá J7C 5E2

Distribuido por:

Duchesnay USA, Inc.

Bryn Mawr, PA, 19010

Tel: 1-855-722-7734

Fax: 1-888-588-8508

www.duchesnayusa.com

©2018, Duchesnay Inc. Todos los derechos reservados.

BON-2018-0079-02