

CARACTERÍSTICAS DE LA INFORMACIÓN DE RECETAS

Dichas características no incluyen toda la información necesaria para usar DICLEGIS de forma segura y eficaz. Véase la información completa de recetas para DICLEGIS.

DICLEGIS (succinato de doxilamina y hidrocloreto de piridoxina), comprimidos de liberación retardada para uso oral.
Aprobación inicial 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) 05/2018

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

DICLEGIS es un producto farmacéutico de combinación de dosis fija de succinato de doxilamina, un antihistamínico, e 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 tradicional (1).

----- DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

Tomar 02 comprimidos diarios al acostarse. Si los síntomas no se controlan adecuadamente, se puede incrementar la dosis a un máximo recomendado de 04 comprimidos diarios (uno en la mañana, uno a media tarde y 02 al acostarse) como se describe en la información completa de recetas. (2)

----- FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS-----

Comprimidos de liberación retardada que contienen 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de hidrocloreto de piridoxina. (3)

----- CONTRAINDICACIONES-----

- Hipersensibilidad conocida al succinato de doxilamina, otros antihistamínicos derivados de la etanolamina, hidrocloreto de piridoxina o cualquier ingrediente inactivo en la formulación (4)
- Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO) (4,7)

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

- Actividades que requieran estado de alerta mental: Evite realizar actividades que requieran un completo estado de alerta mental, tales como conducir u operar maquinaria pesada, mientras usa DICLEGIS hasta que un profesional de la salud le autorice hacerlo (5.1)
- Depresores del sistema nervioso central (SNC): No se recomienda el uso en simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC (5.1)
- Acciones anticolinérgicas: Use con cuidado en pacientes con asma, mayor presión intraocular, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción urinaria del cuello de la vejiga (5.2)
- Interferencia en el examen de orina para detectar drogas: DICLEGIS podría interferir en el examen de orina para metadona, opiáceos y PCP (5.3)

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

La reacción adversa más común con DICLEGIS (≥ 5 por ciento y que supera la tasa en placebo) es la somnolencia. (6)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS, contacte a Duchesnay Inc. al 1-855-722-7734 o medicalinfo@duchesnayusa.com o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

- Puede ocurrir somnolencia al usarlo en combinación con alcohol u otros medicamentos sedativos. (7)

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

DICLEGIS está destinado al uso en mujeres embarazadas. (8.1)

Véase 17 para INFORMACIÓN DE ASESORÍA A LA PACIENTE y clasificación de la paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 06/2018

CONTENIDOS COMPLETOS DE INFORMACIÓN DE RECETAS*

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">1 INDICACIONES Y USO2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN<ul style="list-style-type: none">2.1 Información de dosis3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS4 CONTRAINDICACIONES5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES<ul style="list-style-type: none">5.1 Actividades que requieren estado de alerta mental5.2 Condiciones médicas concomitantes5.3 Interferencia en el examen de orina para metadona, opiáceos y fosfato de fenciclidina (PCP)6 REACCIONES ADVERSAS<ul style="list-style-type: none">6.1 Experiencia del estudio clínico6.2 Experiencia post-marketing7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS<ul style="list-style-type: none">7.1 Interacciones medicamentosas7.2 Interacciones medicamentos – alimentos7.3 Exámenes de orina con resultado falso-positivo para metadona, Opiáceos y PCP8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS<ul style="list-style-type: none">8.1 Embarazo8.3 Lactancia8.4 Uso pediátrico | <ul style="list-style-type: none">10 SOBREDOSIS<ul style="list-style-type: none">10.1 Signos y síntomas de sobredosis10.2 Manejo de sobredosis11 DESCRIPCIÓN12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA<ul style="list-style-type: none">12.1 Mecanismo de acción12.3 Farmacocinética13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA<ul style="list-style-type: none">13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problema de fertilidad14 ESTUDIOS CLÍNICOS16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO<ul style="list-style-type: none">16.1 Cómo se suministra16.2 Almacenamiento y manejo17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA A LA PACIENTE<ul style="list-style-type: none">Somnolencia severaInterferencia en el examen de orina para detectar drogas |
|--|--|

*Las secciones o sub-secciones omitidas de la información completa de recetas no están en la lista.

INFORMACIÓN COMPLETA DE RECETAS

1 INDICACIONES Y USO

DICLEGIS está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo en mujeres que no responden al tratamiento tradicional.

Restricciones de uso

No se ha estudiado DICLEGIS en mujeres con hiperemesis gravidarum.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosis

Inicialmente, tome 02 comprimidos de liberación retardada DICLEGIS en forma oral al acostarse (Día 1). Si esta dosis controla adecuadamente los síntomas al día siguiente, continúe tomando 02 comprimidos diariamente al acostarse. No obstante, si los síntomas persisten en la tarde del Día 2, tome la dosis normal de 02 comprimidos al acostarse esa noche luego tome 03 comprimidos al iniciar el Día 3 (un comprimido en la mañana y 02 comprimidos al acostarse). Si estos 03 comprimidos controlan adecuadamente los síntomas el Día 4, continúe tomando 03 comprimidos diarios. De lo contrario, tome 04 comprimidos al iniciar el Día 4 (un comprimido en la mañana, uno a media tarde y 02 comprimidos al acostarse).

La dosis máxima recomendada es de 04 comprimidos (uno en la mañana, uno a media tarde y 02 al acostarse) diarios.

Tome en ayunas con un vaso con agua [*véase Farmacología clínica (12.3)*]. Ingiera los comprimidos enteros. No muele, mastique o divida los comprimidos DICLEGIS.

Tome como una prescripción diaria y no según sea necesario. Reexamine a la paciente para observar la necesidad continua de DICLEGIS a medida que avanza su embarazo.

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

Los comprimidos de liberación retardada DICLEGIS son de color blanco, redondos, cubiertos por una película delgada, que contienen 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de hidrocloreuro de piridoxina. Los comprimidos están marcados con la imagen rosada de una mujer embarazada en uno de los lados.

4 CONTRAINDICACIONES

DICLEGIS está contraindicado en mujeres con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad conocida al succinato de doxilamina, a otros antihistamínicos derivados de la etanolamina, al hidrocloreuro de piridoxina o cualquier ingrediente inactivo en la formulación.
- Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO) intensifican y prolongan los efectos adversos en el sistema nervioso central de DICLEGIS [*véase Interacciones medicamentosas (7.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Actividades que requieren estado de alerta mental

DICLEGIS puede causar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del succinato de doxilamina, un antihistamínico. Las mujeres deben evitar realizar actividades que requieran un estado completo de alerta mental, tales como conducir u operar maquinaria pesada, mientras usan DICLEGIS hasta que el profesional de la salud le autorice hacerlo.

No se recomienda el uso de DICLEGIS si una mujer utiliza simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC) con alcohol. La combinación puede provocar somnolencia severa que ocasiona caídas o accidentes [véase *Interacciones medicamentosas (7.1)*].

5.2 Condiciones médicas concomitantes

DICLEGIS tiene propiedades anticolinérgicas y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en mujeres con asma, presión intraocular creciente, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción urinaria del cuello de la vejiga.

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 un resultado falso-positivo para metadona, opiáceos y PCP con el uso de succinato de doxilamina/clorhidrato de piridoxina [consulte *Interacciones Farmacológicas (7.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Se menciona las siguientes reacciones en otra sección en el etiquetado:

- Somnolencia [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Caídas u otros accidentes generados por el efecto del uso combinado de DICLEGIS con depresores del SNC incluido alcohol [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]

6.1 Experiencia del Estudio Clínico

Debido a que se realiza estudios clínicos bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente con tasas en estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad y eficacia de DICLEGIS fueron comparadas al placebo en un estudio doble ciego, al azar, multicéntrico en 261 mujeres con náuseas y vómitos del embarazo. La edad de gestación media al momento del registro fue de 9.3 semanas, rango de gestación de 7 a 14 semanas [véase *Estudios Clínicos (14)*]. Las reacciones adversas para DICLEGIS que ocurrieron en una incidencia de ≥ 5 por ciento y superaron la incidencia de placebo están resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1: Número (porcentaje) de sujetos con ≥ 5 por ciento de reacciones adversas en un estudio controlado con placebo de 15 días de DICLEGIS (Sólo se muestran aquellas reacciones adversas que ocurren en una incidencia de ≥ 5 por ciento y en una incidencia mayor con DIGLEGIS que con placebo)

	Diclegis (N = 133)	Placebo (n = 128)
Somnolencia	19 (14.3%)	15 (11.7%)

6.2 Experiencia post-marketing

Los siguientes eventos adversos, presentados alfabéticamente, han sido identificados durante el uso posterior al uso de la combinación de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de hidrocloreuro de piridoxina. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular fiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos cardiacos: disnea, palpitación, taquicardia Trastornos del oído y laberinto: vértigo

Trastornos visuales: visión borrosa, molestias visuales

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

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la inyección: molestias torácicas, fatiga, irritabilidad, malestar

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso: mareo, dolor de cabeza, migrañas, parestesia, hiperactividad psicomotora

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, desorientación, insomnio, pesadillas

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, prurito, sarpullido, sarpullido maculo-papular

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Interacciones medicamentosas

El uso de DICLEGIS está contraindicado en mujeres que toman inhibidores de monoamino oxidasa (MAO), que prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos (secado) de los antihistamínicos. No se recomienda el uso simultáneo con alcohol y otros depresores del SNC (como sedativos hipnóticos y tranquilizantes) con DICLEGIS.

7.2 Interacciones medicamentos - alimentos

Un estudio de los efectos de los alimentos demostró que la demora en el inicio de la acción de DICLEGIS puede demorar más, y podría ocurrir una reducción en la absorción cuando se toma los comprimidos con alimentos [véase *Dosis y Administración (2)*, *Farmacología Clínica (12.3)*]. Por consiguiente, DICLEGIS debe ser tomado en ayunas con un vaso con agua [véase *Dosis y Administración (2)*].

7.3 Exámenes de orina con resultado falso-positivo para metadona, opiáceos y PCP

Los exámenes de orina con resultado falso-positivo 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 un resultado positivo de inmunoensayo.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

DICLEGIS está indicado para el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo en mujeres que no responden a un tratamiento conservador. Se indican los riesgos maternos a lo largo del etiquetado. No se ha informado ningún aumento del riesgo de malformaciones congénitas en estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas.

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

Datos

Datos en humanos

La combinación de succinato de doxilamina e hidrocloreuro de piridoxina ha sido tema de muchos estudios epidemiológicos (cohorte, control del caso y análisis meta) diseñados para detectar posible teratogenicidad. Un análisis meta de 16 cohortes y 11 estudios de control de caso publicados entre 1963 y 1991 no reportaron riesgo creciente de malformaciones por exposiciones en el primer trimestre al succinato de doxilamina e hidrocloreuro de piridoxina, con o sin clorhidrato de dicitolomina. Un segundo análisis meta de 12 cohortes y 5 estudios de control de caso publicados entre 1963 y 1985 no reportaron relaciones estadísticamente significativas entre las anomalías fetales y el uso en el primer trimestre de la combinación de succinato de doxilamina e hidrocloreuro de piridoxina con o sin clorhidrato de dicitolomina.

8.3 Lactancia

Las mujeres no deben dar de lactar mientras usan DICLEGIS.

El peso molecular del succinato de doxilamina es lo suficientemente bajo por lo que se puede esperar que pase a la leche materna. Se ha reportado emoción, irritabilidad y sedación en bebés lactantes que presumiblemente han estado expuestos al succinato de doxilamina a través de la leche materna. Los infantes con apnea u otros síndromes respiratorios pueden ser particularmente vulnerables a los efectos sedativos de DICLEGIS causando el empeoramiento de su apnea o trastornos respiratorios.

El hidrocloreuro de piridoxina es excretado en la leche materna. No se han presentado reportes de incidentes adversos en infantes presumiblemente expuestos al hidrocloreuro de piridoxina a través de la leche materna.

8.4 Uso pediátrico

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

Se ha reportado muertes por sobredosis de doxilamina en niños. Los casos de sobredosis se han caracterizado por estado de coma, ataques de grand mal y paro cardiorrespiratorio. Los niños parecen estar expuestos a un alto riesgo de paro cardiorrespiratorio. Se ha reportado 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. No obstante, no existe correlación alguna entre la cantidad de doxilamina ingerida, el nivel de plasma de doxilamina y la sintomatología clínica.

10 SOBREDOSIS

10.1 Signos y síntomas de sobredosis

DICLEGIS es una formulación de liberación retardada, por lo tanto, los signos y síntomas de intoxicación podrían no ser notorios inmediatamente.

Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir agitación, sequedad de la boca, pupilas dilatadas, letargo, vértigo, confusión mental y taquicardia.

En dosis tóxicas, la doxilamina presenta efectos anticolinérgicos, incluidos ataques, rabdomiolisis, falla renal aguda y muerte.

10.2 Manejo de la sobredosis

Si se requiere tratamiento, este consistirá en lavado gástrico o carbón activado, irrigación completa de los intestinos y tratamiento sintomático. Para información adicional sobre tratamiento de la sobredosis, llame a un centro toxicológico (1-800-222-1222).

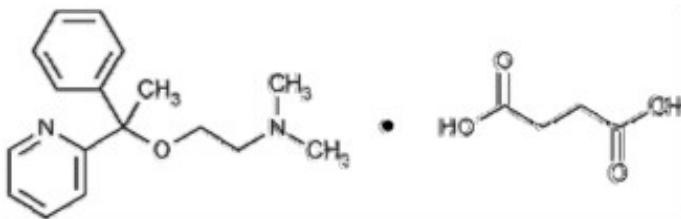
11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de liberación retardada DICLEGIS (succinato de doxilamina e hidrocloreto de piridoxina) son redondos, blancos, envueltos por una película delgada, que contienen 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de hidrocloreto de piridoxina. Los comprimidos llevan la imagen rosada de una mujer embarazada, en uno de los lados.

Los ingredientes inactivos son los siguientes: hidróxido amónico, n-butanol, polvo de cera carnauba, dióxido de silicio coloidal, sodio croscarmeloso, D&C Rojo#27, alcohol desnaturalizado, FD&C Azul#2, hipromelosa, alcohol isopropílico, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico, celulosa microcristalina 102, PEG 400, PEG 8000, polisorbato 80, glycol propileno, goma laca, simeticona, talco, dióxido de titanio.

Succinato de doxilamina

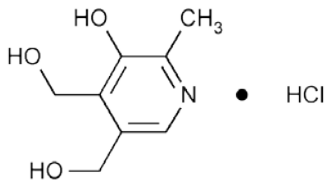
El succinato de doxilamina está clasificado como un antihistamínico. El nombre químico para el succinato de doxilamina es etanamina, N,N-dimetilo-2-[1-fenilo-1-(2-piridinio)etoxi]-, butanodioato (1:1). La fórmula empírica es $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$ y la masa molecular es 388.46. La fórmula estructural es:



El succinato de doxilamina es un polvo de color blanco a blanco crema que es soluble en agua y alcohol, libremente soluble en cloroformo y muy ligeramente soluble en éter y benceno.

Hidrocloreto de piridoxina

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



El hidrocloreto de piridoxina es un polvo de color blanco a blanco cristalino que es libremente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol e insoluble en éter.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de DICLEGIS.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de DICLEGIS ha sido caracterizada en mujeres adultas saludables no embarazadas. Los resultados farmacocinéticos para la doxilamina y la piridoxina, incluidos sus metabolitos de la vitamina B6, fosfato piridoxal 5', piridoxamina y fosfato de piridoxamina 5', están resumidos en las Tablas 2 a la 5.

Absorción

Se realizó un estudio abierto de dosis simple (dos comprimidos) y dosis múltiple (cuatro comprimidos diarios) para evaluar la seguridad y el perfil farmacocinético de DICLEGIS administrado en mujeres adultas saludables no embarazadas. Se administraron dosis simples (02 comprimidos al acostarse) en los Días 1 y 2. Se administraron las dosis múltiples (un comprimido en la mañana, uno en la tarde y 02 comprimidos al acostarse) en los Días 3-18.

Las muestras de sangre para el análisis farmacocinético fueron recogidas antes y después de las dosis los Días 2 y 18, así como antes de la dosis al acostarse sólo (concentración mínima) en los Días 9, 10, 11, 16, 17 y 18.

La doxilamina y piridoxina son absorbidas en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno.

El C_{max} de doxilamina y piridoxina se obtiene dentro de las 7.5 y 5.5 horas, respectivamente (véase Tabla 2).

Tabla 2 – Farmacocinética de dosis simple y dosis múltiple de DICLEGIS en mujeres adultas saludables no embarazadas

	Dosis simple			Dosis múltiple		
	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
Doxilamina	1280.9 ± 369.3	83.3 ± 20.6	7.2 ± 1.9	3721.5 ± 1318.5	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	1587.2 ± 550.0	210.0 ± 54.4	6.8 ± 1.2
Fosfato piridoxal 5'	1536.4 ± 721.5	30.0 ± 10.0	11.7 ± 5.3	6099.7 ± 1383.7	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
Fosfato piridoxamina 5'	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 de DICLEGIS genera concentraciones de doxilamina crecientes así como incrementos de C_{max} doxilamina y absorción de AUC_{0-last}. El tiempo para alcanzar la concentración máxima no se ve afectada por dosis múltiples. El índice de acumulación media es más del 1.0 que sugiere que la doxilamina se acumula siguiendo una dosis múltiple (véase Tabla 3).

Aunque no se observó acumulación alguna de piridoxina, el índice de acumulación media para cada metabolito (piridoxal, fosfato piridoxal 5' y fosfato de piridoxamina 5') es mayor del 1.0 después de la administración de

dosis múltiple de DICLEGIS. El tiempo para alcanzar la concentración máxima no se ve afectada por dosis múltiples (véase Tabla 2).

Tabla 3 – Farmacocinética de la doxilamina y piridoxina después de la administración de dosis simple y dosis múltiple de DICLEGIS en mujeres adultas saludables no embarazadas.

		AUC _{0-last} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Media doxilamina±SD N=18	Simple	911.4 ± 205.6	1280.9 ± 369.3	83.3 ± 20.6	7.2 ± 1.9	10.1 ± 2.1
	Múltiple	3661.3 ± 1279.2	3721.5 ± 1318.5	168.6 ± 38.5	7.8 ± 1.6	11.9 ± 3.3
Media piridoxina±SD N=18	Simple	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

Efectos del alimento

La administración de alimento retarda la absorción de la doxilamina y piridoxina. Este retraso está asociado con una concentración máxima inferior de doxilamina, pero el grado de absorción no se ve afectado (ver Tabla 4).

El efecto del alimento en la concentración máxima y el grado de absorción del componente de la piridoxina es más complejo debido a los metabolitos piridoxales, fosfato piridoxal 5' y fosfato de piridoxamina 5' que también contribuyen a la actividad biológica. El alimento reduce significativamente la bio-disponibilidad de la piridoxina, reduciendo su C_{max} y AUC en aproximadamente 50% comparado con las condiciones de ayuno. Igualmente, el alimento reduce significativamente el AUC piridoxal y reduce su C_{max} en 50% comparado con las condiciones de ayuno. Por el contrario, el alimento incrementa ligeramente el C_{max} de fosfato piridoxal 5' y el grado de absorción.

En cuanto a la piridoxamina y el fosfato de piridoxamina 5, la tasa y el grado de absorción parecen reducirse bajo condiciones donde ya se ingirió algún alimento.

Tabla 4 – Farmacocinética de la doxilamina y piridoxina después de la administración de DICLEGIS bajo condiciones de ayuno o donde ya se ingirió alimentos en mujeres adultas saludables no embarazadas

		AUC _{0-t} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Media doxilamina ±SD N=42	Ayuno	1407.2 ± 336.9	1447.9 ± 332.2	94.9 ± 18.4	5.1 ± 3.4	12.6 ± 3.4
	C/ alimento	1488.0 ± 463.2	1579.0 ± 422.7 ^a	75.7 ± 16.6	14.9 ± 7.4	12.5 ± 2.9 ^a
Media piridoxina± 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
	C/ alimento	18.3 ± 14.5	24.2 ± 14.0 ^b	13.7 ± 10.8	9.3 ± 4.0	0.5 ± 0.2 ^b

^a N=37; ^b N=18; ^c N=31

Distribución

La piridoxina está altamente vinculada a la proteína, principalmente a la albumina. Su principal metabolito activo, fosfato piridoxal 5' (PLP) responde por al menos el 60% de las concentraciones circulantes de vitamina B6.

Metabolismo

La doxilamina es biotransformada en el hígado por N-desalquilación en sus metabolitos principales, N-desmetil-doxilamina y N, N-didesmetildoxilamina.

La piridoxina es un profármaco metabolizado principalmente en el hígado.

Excreción

Los metabolitos principales de la doxilamina, N-desmetil-doxilamina y N, N-didesmetilodoxilamina, son excretados por el riñón.

La eliminación terminal de vida media de la doxilamina y la piridoxina es de 12.5 horas y 0.5 horas, respectivamente (véase Tabla 5).

Tabla 5 – Eliminación terminal de vida media ($T_{1/2el}$) para DICLEGIS administrado como dosis simple de 02 comprimidos en condiciones de ayuno en mujeres adultas saludables no embarazadas

	$T_{1/2el}$ (h)
Doxilamina	12.6 ± 3.4
Piridoxina	0.4 ± 0.2
Piridoxal	2.1 ± 2.2
Fosfato de piridoxal 5'	81.6 ± 42.2
Piridoxamina	3.1 ± 2.5
Fosfato de piridoxamina 5'	66.5 ± 51.3

Uso en poblaciones específicas

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

Trastorno hepático: No se ha realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con trastornos hepáticos.

Trastorno renal: No se ha realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con trastornos renales.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad

Carcinogenia

Se ha realizado estudios de 02 años en carcinogenia en ratas y ratones con succinato de doxilamina. El succinato de doxilamina posiblemente no tenga potencial carcinogénico en los humanos. No se evaluó el potencial carcinogénico del hidrocloreto de piridoxina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio controlado con placebo doble ciego, al azar, multicéntrico para respaldar la seguridad y eficacia de DICLEGIS en el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo. Las mujeres adultas de 18 años o más y de 7 a 14 semanas de gestación (media de 9 semanas de gestación) con náuseas y vómitos del embarazo fueron distribuidos al azar por 14 días con DICLEGIS o placebo. Se administraron 02 comprimidos de

DICLEGIS al acostarse en el Día 1. Si los síntomas de náuseas y vómitos persisten en horas de la tarde del Día 2, se indica a la mujer volver a su dosis regular de 02 comprimidos al acostarse esta noche y, al iniciar el Día 3, tomar un comprimido en la mañana y 02 comprimidos al acostarse. Sobre la base de la evaluación de los síntomas remanentes en su visita clínica en el Día 4 (± 1 día), se puede indicar a la mujer tomar un comprimido adicional a media tarde. Se tomó un máximo de 04 comprimidos (01 en la mañana, 01 a media tarde y 02 al acostarse) diarios.

En el periodo de tratamiento, 19% de las pacientes tratadas con DICLEGIS se quedaron en 02 comprimidos diarios, el 21% recibió 3 comprimidos diarios y el 60% recibió 04 comprimidos diarios.

La variable de valoración de la eficacia primaria fue el cambio de línea de base en el Día 15 de la Puntuación de la Cuantificación Unificada de los Vómitos y las Náuseas del Embarazo (PUQE). La puntuación PUQE incorpora el número de episodios diarios de vómitos, arcadas diarias y duración de náuseas diarias en horas, para una puntuación total de síntomas que va de 3 (sin síntomas) a 15 (más graves).

En los valores iniciales, la puntuación media PUQE fue de 9.0 en el grupo de DICLEGIS y de 8.8 en el grupo de placebo. Se presentó un decrecimiento de la media de 0.7

(95% intervalo de confianza 0.2 a 1.2 con valor p 0.006) (mejora en los síntomas de náuseas y vómitos) de los valores iniciales en la puntuación PUQE en el Día 15 con DICLEGIS comparado con el placebo (véase Tabla 6).

Tabla 6 – Cambio del valor inicial en la variable de valoración primaria, Puntuación de la Cuantificación Unificada de los Vómitos y las Náuseas del Embarazo (PUQE) al Día 15. (Población a tratar con última observación llevada a cabo)

Puntuación PUQE*	Succinato de doxilamina + Hidrocloruro de piridoxina	Placebo	Diferencia en tratamiento [95% Intervalo de confianza]
Valor inicial	9.0 \pm 2.1	8.8 \pm 2.1	
Cambio valor inicial al Día 15	-4.8 \pm 2.7	-3.9 \pm 2.6	-0.7 [-1.2, -0.2]

*La Puntuación de la Cuantificación Unificada de los Vómitos y las Náuseas del Embarazo (PUQE) incorporó el número de episodios diarios de vómitos, el número de arcadas diarias y la duración de la náusea diaria en horas, para una puntuación total de los síntomas calificados del 3 (sin síntomas) al 15 (más severos). El valor inicial se definió a medida que la puntuación PUQE se completó en la visita de registro.

16 CÓMO SE SUMINISTRA / ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Cómo se suministra

Los comprimidos de liberación retardada DICLEGIS son suministrados en un frasco de polietileno de alta densidad con una tapa de polipropileno de seguridad y un envase de desecante de gel de sílice. Cada comprimido de color blanco, redondo, envuelto en una película delgada y de liberación retardada que contiene 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de hidrocloruro de piridoxina, y tiene impreso en un lado la imagen rosada de una mujer embarazada. Los comprimidos DICLEGIS se presentan como sigue:

NDC 55494-100-10

Frascos de 100.

16.2 Almacenamiento y manejo

Almacenar de 20°C a 25°C (68°F a 77°F); inspecciones permitidas entre los 15°C y 30°C (59°F y 86°F) [véase Temperatura Controlada de la Sala USP]. Mantenga el frasco bien cerrado y protegido de la humedad. No retire del frasco el envase de desecante.

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA A LA PACIENTE

Véase clasificación aprobada por la FDA (Información para la paciente)

17.1 Somnolencia severa

Informar a las mujeres que eviten realizar actividades que requieran un completo estado de alerta mental, como conducir u operar maquinaria pesada mientras usa DICLEGIS, hasta que se les permita hacerlo.

Informar a las mujeres sobre la importancia de no tomar DICLEGIS con alcohol u otros medicamentos sedativos, incluidos otros antihistamínicos (presentes en algunos medicamentos contra la tos y el resfriado), opiatos y somníferos debido a que la somnolencia podría empeorar, provocando caídas u otros accidentes.

Interferencia en el examen de orina para detectar drogas

Informar a las mujeres que el uso de DICLEGIS puede dar un resultado falso-positivo en caso de exámenes de orina para metadona, opiáceos y PCP.

DICLEGIS® es una marca registrada de Duchesnay Inc.

Patente EE.UU. N° 6,340,695 y 7,560,122.

Distribuido por:

Duchesnay USA, Inc.

Bryn Mawr, PA, 19010

Teléfono: 1-855-722-7734

Fax: 1-888-588-8508

www.duchesnayusa.com

© 2018, Duchesnay Inc. Todos los derechos reservados.

DIC 2018-0012-02