



Doxilamina succinato, Píridoxina HCl
20 mg y 20 mg
Comprimidos
Liberación prolongada
Via Oral - Venta Bajo Receta

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada de **Bonjesta** contiene:
Doxilamina succinato.....20 mg.
Píridoxina HCl.....20 mg.
Excipientes.....c.s.

Mecanismo de Acción:

Este medicamento progresa a la acción de dos compuestos no relacionados. Hidrogenosuccinato de doxilamina (un antihistamínico) y píridoxina hidrocloreuro (vitamina B6) proporcionan una actividad antiemética y contra las náuseas. Hidrogenosuccinato de doxilamina es un derivado de etanolamina, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H1. También es un antagonista inespecífico que bloquea otros receptores, como los receptores muscarínicos centrales o periféricos. El efecto antiemético de la doxilamina también se asocia con el bloqueo de los receptores colinérgicos centrales y H1, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Píridoxina hidrocloreuro es una vitamina soluble en agua que se convierte en piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato. Aunque el piridoxal 5'-fosfato es el principal metabolito antiemético activo, los otros metabolitos también contribuyen a la actividad biológica. No se ha establecido el mecanismo de acción de la combinación de hidrogenosuccinato de doxilamina y píridoxina hidrocloreuro para tratar las náuseas y los vómitos del embarazo.

Farmacocinética:

-Absorción: La doxilamina y la píridoxina se absorben en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno. Cuando se formuló como un comprimido de liberación modificada, la C_{max} de doxilamina y píridoxina se alcanzó en 4,5 y 0,5 horas, respectivamente, tras la administración de una dosis única. La administración de dosis múltiples dio como resultado:
-Aumento de las concentraciones de doxilamina, así como aumento de la C_{max} en 1,8 y del AUC de absorción en 2,0. El tiempo para alcanzar la concentración máxima se redujo por dosis múltiples, desde una media de 20,0 horas (rango de 2,00-23,0) a 3,50 horas (rango de 1,00-20,0). El índice de acumulación medio fue de 1,99, lo que sugiere que la doxilamina se acumula después de múltiples dosis.
- Aunque no se observó acumulación de píridoxina, el índice medio de acumulación del principal metabolito activo, piridoxal 5'-fosfato, fue de 2,61 tras la administración de dosis múltiples. El tiempo para alcanzar la concentración máxima se vio ligeramente afectado por dosis múltiples, desde una media de 21,0 horas (rango de 15,0 a 23,9) a 15,0 horas (rango de 2,00 a 24,0).

En un ensayo clínico cruzado, de dosis única, con efecto alimentario, realizado en 23 mujeres premenopáusicas sanas:
-La administración de una comida rica en grasas y calorías retrasó la absorción de doxilamina, píridoxina y metabolitos de píridoxina. Este retraso se asoció con concentraciones máximas más bajas de doxilamina, píridoxina y piridoxal.
-Se redujo el grado de absorción de la píridoxina. El efecto de los alimentos sobre la concentración máxima y el grado de absorción del componente de píridoxina es más complejo porque los metabolitos de píridoxina como piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato también contribuyen a la actividad biológica.
-Los alimentos redujeron significativamente la biodisponibilidad de la píridoxina, disminuyendo su C_{max} y AUC en aproximadamente un 67% y un 37%, respectivamente, en comparación con las condiciones de ayuno. Por el contrario, los alimentos no afectaron a la C_{max} ni al AUC del principal metabolito activo, el 5'-fosfato de piridoxal.
-Distribución: La doxilamina se une poco a las proteínas (fracción no unida del 28,7% en ratas), es muy permeable y es un sustrato de la glicoproteína P. Por lo que se distribuye ampliamente en los tejidos. La doxilamina atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene una gran afinidad por los receptores H1.
La píridoxina se une en gran medida a las proteínas, principalmente a la albúmina. Sus metabolitos, piridoxal y piridoxal 5'-fosfato, se unen parcial y casi completamente a la albúmina en el plasma, respectivamente. Su principal metabolito activo, el piridoxal 5'-fosfato (PLP), representa al menos el 60 % de las concentraciones circulantes de vitamina B6.

-Biotransformación: La doxilamina se biotransforma en el hígado principalmente por las enzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP2C9 del citocromo P450. En sus principales metabolitos N-desmetil-doxilamina y N,N-didesmetil-doxilamina. La píridoxina es un fármaco que se metaboliza principalmente en el hígado, con un elevado efecto de primer paso. El esquema metabólico de la píridoxina es complejo, con formación de metabolitos primarios y secundarios junto con la interconversión de nuevo a píridoxina. La píridoxina y sus metabolitos, piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato contribuyen a la actividad biológica.
-Eliminación: Los principales metabolitos de la doxilamina, N-desmetil-doxilamina y N, N-didesmetil-doxilamina, se excretan por vía renal.
La eliminación renal también es la principal vía de excreción de los derivados del metabolismo de la píridoxina (se ha informado que es el 74 % de una dosis intravenosa de 100 mg de píridoxina), principalmente como la forma inactiva del ácido 4-piridoxico. Cuando se formula como un comprimido de liberación modificada, después de la administración de una dosis única, la vida media de eliminación terminal de la doxilamina y la píridoxina es de

12,43 y 0,27 horas, respectivamente.
-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.

Indicaciones:

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo (NVP) en mujeres embarazadas ≥ 18 años que no responden al tratamiento conservador (por ejemplo, cambios en el estilo de vida y la dieta).

Posología:

Cómo iniciar el tratamiento con este medicamento e incrementar la dosis, si es necesario:
-Día 1: Tomar 1 comprimido, por vía oral al acostarse.
-Día 2: Tomar 1 comprimido, por vía oral al acostarse. Si las náuseas y los vómitos mejoran o están controlados en el día 2, continuar tomando 1 comprimido cada noche, al acostarse.
-Día 3: Si el día 2 siguen las náuseas y vómitos, tomar 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido al acostarse, por vía oral el día 3 (un total de 2 comprimidos por día).
No tomar más de 2 comprimidos por día (1 comprimido por la mañana y 1 comprimido al acostarse). Para evitar una reaparición repentina de las náuseas y los vómitos del embarazo, se recomienda una reducción gradual de la dosis de Bonjesta en el momento de la interrupción del tratamiento.
-Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se recomienda precaución ya que, debido al potencial de metabolismo reducido, existe la posibilidad de un ajuste de la dosis.
-Insuficiencia renal: No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución ya que, debido al potencial de acumulación de metabolitos, existe la posibilidad de un ajuste de dosis.
-Población pediátrica: No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 18 años debido a la falta de datos clínicos.

Modo de Uso:

Via oral: Bonjesta debe administrarse con el estómago vacío y un vaso de agua. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben triturar, partir ni masticar para conservar las propiedades gastroresistentes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Uso concomitante con inhibidores de la monooxigenasa (IMAO) o uso de este medicamento hasta 14 días después de la interrupción de los IMAOs y Porfirias.

Reacciones Adversas:

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y/o el uso post-comercialización, con este medicamento y otros medicamentos similares que contienen los mismos principios activos. Las reacciones adversas se presentan siguiendo la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y utilizan las siguientes convenciones de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1 / 10); frecuentes (≥ 1 / 100 a < 1 / 10); poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a < 1 / 10.000); raras (≥ 1 / 10.000 a < 1 / 1.000); muy raras (< 1 / 10.000); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). No se puede determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. En consecuencia, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como "desconocida".

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia hemolítica	Rara
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad	No conocida
	Confusión	Poco frecuente
	Agitación	Rara
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansedia, desorientación, insomnio, irritabilidad, pesadillas	No conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Somnolencia	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Temblores, convulsiones	Rara
	Dolor de cabeza, migrañas, parestesia, hiperactividad psicomotora	No conocida
<i>Trastornos oculares</i>	Diplopía, glaucoma	Poco frecuente
	Visión borrosa, discapacidad visual	No conocida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Tinnitus	Poco frecuente
	Vértigo	No conocida
<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones, taquicardia	No conocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Aumento de la secreción bronquial	Frecuente
	Disfonea	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Sequedad de boca	Frecuente
	Nauseas, vómitos	Poco frecuente
	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	No conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Hiperhidrosis, prurito, rash, rash maculopapular	Poco frecuente
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Disuria, retención urinaria	No conocida
	Fatiga	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Actinia, edema periférico	Poco frecuente
	Malestar en el pecho, malestar	No conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud

Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dvns@gmsps.gov.py

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento puede provocar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del hidrogenosuccinato de doxilamina, un antihistamínico. No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres que estén tomando simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol. Este medicamento tiene propiedades anticolinérgicas, debe usarse con precaución en pacientes con: aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello de la vejiga, ya que los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden empeorar estas afecciones. Este medicamento también debe usarse con precaución en pacientes con asma u otros trastornos respiratorios, como bronquitis crónica y enfisema pulmonar. Así como en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Este medicamento contiene píridoxina hidrocloreuro, un análogo de la vitamina B6, por lo que debe evaluarse los niveles adicionales de la dieta y los suplementos de vitamina B6. La combinación doxilamina/píridoxina no ha sido estudiada en casos de hipermesmis gravídica; por lo tanto, se debe tener precaución. Estos pacientes deben ser tratados por un especialista. Se recomienda el tratamiento temprano de los síntomas relacionados con las náuseas matutinas típicas del embarazo, para prevenir la progresión a la hipermesmis gravídica. **Reacciones de fotosensibilidad:** aunque no se observa con la doxilamina, con algunos antihistamínicos se ha observado un aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, con fotodermatitis; por lo tanto, debe evitarse tomar el sol durante el tratamiento. Medicamentos ototóxicos: los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar los signos de advertencia de daño causado por medicamentos ototóxicos como los aminoglucósidos antibacterianos, carboplatino, cisplatino, cloroquina y entromicina, entre otros.

Se debe tener especial cuidado en pacientes epilépticos, ya que los antihistamínicos se han asociado ocasionalmente con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas. Debido a la disminución de la sudoración causada por los efectos anticolinérgicos, los antihistamínicos pueden agravar los síntomas de deshidratación e insolación. Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con síndrome de QT largo, ya que varios antihistamínicos pueden prolongar el mencionado intervalo QT, aunque este efecto no se ha observado específicamente con doxilamina a dosis terapéutica. Debe evaluarse la idoneidad del tratamiento de pacientes con hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas.

El riesgo de abuso y drogodependencia de la doxilamina es bajo. Se debe vigilar cuidadosamente la aparición de signos que sugieran abuso o dependencia, especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos por consumo de drogas. Ha habido informes de pruebas de detección de orina falsas positivas para metadona, opiáceos y fenciclidina fosfato (PCP) con el uso de hidrogenosuccinato de doxilamina/píridoxina hidrocloreuro.

-Interferencia con las pruebas cutáneas de alergia: Los antihistamínicos pueden suprimir la respuesta cutánea de la histamina a los extractos de alérgenos y deben suspenderse varios días antes de la prueba cutánea. Este medicamento contiene 900 microgramos de clorhidrato de sodio por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

-Embarazo: Este medicamento está indicado en mujeres embarazadas. Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas, incluidos dos metaanálisis con más de 168.000 pacientes y 18.000 expuestas a la combinación de doxilamina/píridoxina durante el primer trimestre, indica que no hay toxicidad malformativa fetal del hidrogenosuccinato de doxilamina y la píridoxina hidrocloreuro.

-Lactancia: El peso molecular del hidrogenosuccinato de doxilamina es lo suficientemente bajo como para esperar que pase a la leche materna. Se han notificado casos de excitación, irritabilidad y sedación en lactantes presuntamente expuestos al hidrogenosuccinato 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 este medicamento, lo que da como resultado un empeoramiento de su apnea o afecciones respiratorias. La píridoxina hidrocloreuro y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se han notificado reacciones adversas en bebés presuntamente expuestos a la píridoxina hidrocloreuro a través de la leche materna. Dado que los recién nacidos pueden ser más sensibles a los efectos de los antihistamínicos y a la irritabilidad y excitación paradójicas, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. No se recomienda este medicamento durante la lactancia. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con este medicamento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de Bonjesta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Este medicamento puede producir somnolencia y visión borrosa, 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, mientras usa este medicamento hasta que su médico lo autorice.

Interacciones:

Tener precaución en el consumo de este medicamento e informar al médico si se está consumiendo alguno de los siguientes medicamentos:
-Anticolinérgicos tales como antidepressivos o medicamentos para el tratamiento del Parkinson, inhibidores de la monooxigenasa o IMAOs (tratamiento para la depresión), antipsicóticos (medicamentos para el tratamiento de las alteraciones mentales), atropina para el tratamiento de los espasmos o disipramina (para el tratamiento de ciertos problemas del corazón) ya que estos pueden aumentar la toxicidad.
-Inhibidores del sistema nervioso central (p.ej. barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos, procarbazepina u oxibato de sodio),

-Antihipertensivos (medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta) con efecto sobre el sistema nervioso central tales como guanabeneo, clonidina o alfametildopa.
-Si está tomando otros medicamentos que produzcan toxicidad en el oído, como carboplatino o cisplatino (medicamentos para tratar el cáncer), cloroquina (medicamento para el tratamiento o prevención de la malaria) y algunos antibióticos (medicamentos para tratar infecciones) como eritromicina o aminoglucósidos inyectados entre otros ya que este medicamento podría enmascarar los efectos tóxicos de estos medicamentos, por lo que deberá revisarse periódicamente el estado de sus oídos.
-Medicamentos que disminuyan la eliminación de otros tales como los derivados del azol (antifúngicos como fluconazol, ketocanazol e itraconazol) o macrólidos (antibióticos como claritromicina, azitromicina y eritromicina), ya que podrían incrementar el efecto de este medicamento.
-Algun diurético (medicamentos que aumentan la eliminación de orina).
-Medicamentos con acción sobre el corazón tales como los utilizados para el tratamiento de las arritmias (problemas con el ritmo del corazón), algunos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos medicamentos usados para reducir los lípidos (grasas) en la sangre o ciertos neurolepticos (medicamentos para el tratamiento de alteraciones mentales).
-Medicamentos que produzcan una reacción de fotosensibilización (reacción exagerada de la piel cuando se expone a la luz solar) tales como algunos antiarrítmicos (amiodarona, quinidina), algunos antibióticos (tetraciclina, fluorocinolonas, azitromicina, eritromicina entre otros), algunos antidepresivos (imipramina, doxepina, amitriptilina), algunos antifúngicos (griseofulvina), antihistamínicos (prometacina, clorfeniramina, difenhidramina, entre otros), algunos antiinflamatorios (píroxicam, naproxeno, entre otros), algunos antiviricos (amantadina, ganciclovir), algunos diuréticos (furosemida, clorotiazida) ya que se pueden originar efectos fotosensibilizantes aditivos.
-Levodopa ya que la píridoxina contenida en este medicamento podría disminuir su efecto.
-Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenobarbital, fenitoína) ya que la píridoxina podría disminuir sus niveles en sangre.
-Medicamentos como la hidroxizina, isoniazida o penicilamina ya que junto a la píridoxina podrían hacer aumentar la necesidad de vitamina B6.
-Alimentos: Un estudio del efecto de los alimentos sobre este medicamento ha demostrado que, cuando se consume un retraso en el inicio de la acción y una reducción de la absorción cuando los comprimidos se toman con alimentos. Por tanto, este medicamento debe tomarse con el estómago vacío y un vaso de agua.
-Interferencia con el análisis de orina para metadona, opiáceos y PCP: El uso de hidrogenosuccinato de doxilamina/píridoxina hidrocloreuro puede hacer que se den falsos positivos en las pruebas de detección de drogas en orina para metadona, opiáceos y PCP. En caso de obtener un resultado de inmunoensayo positivo se debe realizar una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas por cromatografía de gases (GC-MS), para confirmar la identidad de la sustancia.

Sobredosis:

Este medicamento tiene una formulación de liberación modificada. Los signos y síntomas pueden no aparecer de forma inmediata.
-Síntomas: Los signos y los síntomas de sobredosis pueden incluir inquietud, sequedad de boca, pupilas dilatadas, somnolencia, vértigo, confusión mental y laucardica. A dosis tóxicas, la doxilamina presenta efectos anticolinérgicos, que incluyen convulsiones, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda, arritmias, torsades de pointes y muerte.
-Gestión: En caso de sobredosis, el tratamiento consiste en lavado gástrico o carbón activo, irrigación de todo el intestino y tratamiento sintomático. El manejo debe estar de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas.
-Población pediátrica: Se han informado muertes por sobredosis con doxilamina en niños. Los casos de sobredosis se ha caracterizado por: coma, convulsiones de gran mal y parada cardiorrespiratoria. Los niños parecen tener un alto riesgo de parada cardiorrespiratoria. Se ha informado una dosis tóxica para niños de más de 1,8 mg/kg. Un niño de 3 años murió 18 horas después de ingerir 1.000 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina. Sin embargo, no existe correlación entre la cantidad de doxilamina ingerida, el nivel plasmático de doxilamina y la sintomatología clínica. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay, Tel.: (595-21) 220 410.

PRESENTACIONES:

-Caja conteniendo 20 comprimidos de liberación prolongada.

ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE (INFERIOR A 30° C). MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Fabricado por: Duchesnay Inc 950 Michele -Bohec boulevard Blainville, Québec CANADA
Importado y Acondicionado en Paraguay por:
Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.
Atlix Galfré N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584
Autorizado en Paraguay por la DINAVISIA.

