

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xonvea 10 mg/10 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 10 mg doksyylamiinisuksinaattia ja 10 mg pyridoksiinihydrokloridia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi enterotabletti sisältää 6,04 mikrogrammaa alluranpunainen AC alumiinilakkaa (atsoväri E129) ja 0,02 mikrogrammaa bentsoehappoa (E210).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on vaaleanpunainen kuva raskaana olevasta naisesta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xonvea on tarkoitettu raskauspohjainvoinnin ja -oksentelelun hoitoon ≥ 18 vuoden ikäisille raskaana oleville naisille, jotka eivät reagoi konservatiiviseen hoitoon (elintapa- ja ruokavaliomuutoksiin).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut aloitusannos on kaksi tablettiä (kokonaisannos: 20 mg doksyylamiinisuksinaattia ja 20 mg pyridoksiinihydrokloridia) ennen nukkumaanmenoä (päivä 1). Jos tämä annos lievittää oireita riittävästi seuraavana päivänä, potilas voi jatkaa kahden tabletin ottamista ennen nukkumaanmenoä. Jos oireet jatkuvat päivän 2 iltapäivään asti, potilaan tulee ottaa jälleen kaksi tablettiä ennen nukkumaanmenoä (päivänä 2) sekä kolme tablettiä päivänä 3 (yksi tabletti aamulla ja kaksi tablettiä ennen nukkumaanmenoä). Jos nämä kolme tablettiä eivät lievitä oireita riittävästi päivänä 3, potilas voi ottaa neljä tablettiä päivästä 4 alkaen (yksi tabletti aamulla, yksi tabletti keski-iltapäivällä ja kaksi tablettiä ennen nukkumaanmenoä).

Suurin suositeltu päiväannos on neljä tablettiä (yksi tabletti aamulla, yksi tabletti keski-iltapäivällä ja kaksi tablettiä ennen nukkumaanmenoä).

Xonvea-valmistetta tulee ottaa joka päivä, eikä vain tarvittaessa. Xonvea-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava raskauden edetessä.

Xonvea-hoitoa lopettaessa annostusta on suositeltavaa pienentää vähitellen raskauspohjainvoinnin ja -oksentelelun äkillisen uusiutumisen ehkäisemiseksi.

Pediatriset potilaat

Xonvea-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18 vuoden ikäisille lapsille. Xonvea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Xonvea tulee ottaa tyhjään mahaan vesilasillisen kanssa (ks. kohta 4.5). Enterotabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä pidä murskata, halkaista tai pureskella, jotta niiden entero-ominaisuudet säilyvät.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys doksyylamiinisuksinaatille, muille etanoliamiinista johdetuille antihistamiineille, pyridoksiinihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa, ks. kohta 4.5.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Xonvea saattaa aiheuttaa uneliaisuutta doksyylamiinisuksinaatin (antihistamiini) antikolinergisten ominaisuuksien vuoksi (ks. kohta 4.8).

Xonvea-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilas käyttää samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia aineita mukaan lukien alkoholia (ks. kohta 4.5).

Antikolinergisten ominaisuuksiensa vuoksi Xonvea-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on astma, kohonnut silmänpaine, ahdaskulmaglaukooma, ahtauttava peptinen haava, mahanportin ja pohjukais-suolen välinen ahtauma tai rakon kaulan ahtauma.

Koska Xonvea sisältää pyridoksiinihydrokloridia, joka on B₆-vitamiinin analogi, potilaan B₆-vitamiinin saanti ravinnosta ja B₆-vitamiinilisistä tulee arvioida.

Näyttö doksyylamiinin ja pyridoksiinin yhdistelmän tehosta potilailla, joilla esiintyy voimakasta raskausoksenteleua (hyperemesis gravidarum), on rajallista. Tällaiset potilaat on ohjattava erikoislääkärin hoitoon.

Doksyylamiinisuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän käytön on raportoitu aiheuttaneen vääriä positiivisia tuloksia metadonille, opiaateille ja fensykliidifosfaatille (PCP) virtsan seulontatutkimuksissa (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alluranpunainen AC alumiinilakkaa (atsoväri E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mikrogrammaa bentsoehappoa (E210) per enterotabletti.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät pidentävät ja voimistavat antihistamiinien antikolinergisiä vaikutuksia, ja samanaikainen hoito MAO:n estäjien kanssa on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoa lamaavat aineet

Samanaikaista käyttöä keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten alkoholin, unilääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden, kanssa ei suositella. Yhdistelmä saattaa aiheuttaa vaikeaa uneliaisuutta (ks. kohta 4.8).

Ruoka

Ruoran vaikutusta arvioiva tutkimus osoitti, että aika vaikutuksen alkamiseen saattaa viivästyä ja valmisteen imeytyminen heikentyä, kun tabletit otetaan ruoran kanssa. Tämän vuoksi Xonvea tulee ottaa tyhjään mahaan vesilasillisen kanssa (ks. kohta 4.2).

Vaikutus metadonia, opiaatteja ja PCP:tä koskeviin tuloksiin virtsan seulontatutkimuksissa
Doksylamiinisuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia metadonille, opiaateille ja PCP:lle huumeeseulonnassa virtsasta. Immuunimäärityksen positiivisen tuloksen tapauksessa aineen olemassaolo on varmistettava vahvistavalla testillä, kuten kaasukromatografia-massaspektrometrialla (GC-MS).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Xonvea on tarkoitettu raskaana oleville naisille.

Laajat tiedot, mukaan lukien kaksi meta-analyysia, jotka käsittävät yli 168 000 potilasta ja 18 000 altistusta doksylamiinin ja pyridoksiinin yhdistelmälle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eivät viittaa doksylamiinisuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Imetys

Doksylamiinisuksinaatin molekyylipaino on riittävän alhainen, jotta lääkeaineen voidaan odottaa erittyvän rintamaitoon. Kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä ja sedaatiota on raportoitu imeväisillä, joiden oletetaan altistuneen doksylamiinisuksinaatille rintamaidon kautta. Xonvea-valmisteen sedatiiviset vaikutukset saattavat olla erityinen riski imeväisille, joilla on apneaa tai muita hengitystieoireyhtymiä, sillä valmiste voi pahentaa näitä ongelmia.

Pyridoksiinihydrokloridi erittyy rintamaitoon. Haittavaikutuksia ei ole raportoitu imeväisillä, joiden oletetaan altistuneen pyridoksiinihydrokloridille rintamaidon kautta.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Xonvea-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Xonvea ei aiheuttanut hedelmällisyyden tai lisääntymiskyvyn heikentymistä rotilla (ks. kohta 5.3). Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xonvea-valmisteella on kohtalainen tai huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan on vältettävä hyvää vireystasoa vaativia tehtäviä, kuten ajamista ja raskaiden koneiden käyttöä, Xonvea-valmisteen käytön aikana, kunnes lääkäri on antanut niihin luvan.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutustiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja maailmanlaajuiseen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Xonvea-yhdistelmän (doksylamiinisuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin) käytöstä on kliinistä kokemusta. Hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen sekä hoito- että lumelääkeryhmissä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus (hoitoryhmässä $\geq 5\%$, lumelääkeryhmissä vähemmän) oli uneliaisuus.

b. Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Seuraavassa esitetty luettelo haittavaikutuksista perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja/tai markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja seuraavien yleisyyoluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Koska markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset perustuvat spontaaneihin raporteihin, niiden yleisyyttä ei voida määrittää. Tästä syystä näiden haittatapahtumien yleisyydeksi on annettu ”tuntematon”.

Elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	ylherkkyys	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	ahdistuneisuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, unettomuus, painajaiset	Tuntematon
Hermosto	uneliaisuus	Hyvin yleinen
	heitehuimaus	Yleinen
	päänsärky, migreeni, parestesia, psykomotorinen kiihtyneisyys	Tuntematon
Silmät	näön hämärtyminen, näköhäiriöt	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus	Tuntematon
Sydän	hengenahdistus, sydämentykytyks, sydämen tiheälyöntisyys	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen	Yleinen
	vatsan turvotus, vatsakipu, ummetus, ripuli	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokse	liikahikoilu, kutina, ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	virtsaamisvaivat, virtsaretentio	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys	Yleinen
	epämiellyttävät tuntemukset rinnassa, ärtyneisyys, huonovointisuus	Tuntematon

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Xonvea-valmisteen ottaminen keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien alkoholin, kanssa saattaa aiheuttaa vaikeaa uneliaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät saattavat pidentää ja voimistaa Xonvea-valmisteen antikolinergisiä vaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Mahdollisia antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka on yhdistetty antihistamiinien käyttöön yleensä, ovat: suun, nenän ja nielun kuivuminen, virtsaamisvaivat, virtsaretentio, kiertohuimaus, näköhäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, tinnitus, akuutti sisäkorvatulehdus, unettomuus, vapina, hermostuneisuus, ärtyneisyys ja kasvojen pakkoliikkeet. Puristuksen tunnetta rinnassa,

keuhkoputkieritteiden paksuuntumista, hengityksen vinkumista, nenän tukkoisuutta, hikoilua, vilunväristyksiä, ennenaikaisia kuukautisia, toksista psykoosia, päänsärkyä, heikotusta ja parestesiaa on esiintynyt.

Agranulosytoosia, hemolyyttista anemiaa, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa on raportoitu harvinaisissa tapauksissa, muutamilla antihistamiineja saaneilla potilailla. Myös ruokahalun lisääntymistä ja/tai painonnousua on esiintynyt antihistamiineja käyttävillä potilailla.

d. Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Xonvea liukenee viiveellä, minkä vuoksi yliannostuksen merkit ja oireet eivät välttämättä ilmene välittömästi.

Oireet

Yliannostuksen merkkejä ja oireita saattavat olla levottomuus, suun kuivuminen, pupillien laajentuminen, uneliaisuus, kiertohuimaus, sekavuus ja sydämen tiheilyöntisyys.

Myrkyllisinä annoksina doksyylamiinin kolinergisiin vaikutuksiin kuuluvat kouristuskohtaukset, rabdomyolyysi, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja kuolema.

Hoito

Yliannostuksen hoitoon kuuluvat aktiivihien anto, suolihuuhtelu ja oireenmukainen hoito. Hoidossa on noudatettava vakiintuneita hoitosuosituksia.

Pediatriset potilaat

Kuolemaan johtaneita lasten doksyylamiinilyliannostustapauksia on raportoitu. Yliannostustapauksiin on liittynyt koomaa, grand mal -kohtauksia ja sydämen ja hengityksen pysähtymistä. Lapsilla sydämen ja hengityksen pysähtymisen riski vaikuttaa olevan suuri. Lasten myrkytystapauksia on raportoitu yli 1,8 mg/kg:n annoksella. Kolmivuotias lapsi kuoli 18 tuntia sen jälkeen, kun hän oli niellyt 1 000 mg doksyylamiinisukinaattia. Niety doksyylamiinimäärä, plasman doksyylamiinipitoisuus ja kliiniset oireet eivät kuitenkaan korreloi keskenään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aminoalkyylicetterit, ATC-koodi: R06AA59

Vaikutusmekanismi

Xonvea-valmisteen vaikutus perustuu kahteen erilliseen yhdisteeseen. Doksyylamiinisuksinaatilla (antihistamiini) ja pyridoksiinihydrokloridilla (B₆-vitamiini) on pahoinvointia lievittävä ja oksentelua hillitsevä (antiemeettinen) vaikutus.

Doksyylamiinisuksinaatti, joka on etanoliamiinista johdettu ensimmäisen sukupolven antihistamiini, läpäisee veri-aivoesteen ja vaikuttaa antiemeettisesti sitoutumalla selektiivisesti aivojen H₁-reseptoreihin.

Pyridoksiinihydrokloridi, joka on vesiliukoinen vitamiini, muuntuu pyridoksaaliksi, pyridoksamiiniksi, pyridoksaali-5-fosfaatiksi ja pyridoksamiini-5-fosfaatiksi. Vaikka pyridoksaali-5-fosfaatti on pääasiallinen antiemeettisesti vaikuttava metaboliitti, myös muut metaboliitit osallistuvat biologiseen vaikutukseen.

Doksyylamiinisuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän vaikutusmekanismia raskauspahoinvoinnin ja -oksentelun hoidossa ei tunneta.

Klininen teho ja turvallisuus

Xonvea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa verrattiin lumelääkkeeseen kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 261 aikuista, vähintään 18-vuotiaista naista. Keskimääräinen gestatioikä tutkimukseen otettaessa oli 9,3 viikkoa (vaihteluväli 7–14 viikkoa). Xonvea-valmistetta annettiin päivänä 1 kaksi tablettia ennen nukkumaanmenoa. Jos potilaan pahoinvointi- ja oksenteluoireet jatkuivat päivän 2 iltapäivään asti, potilasta kehoitettiin ottamaan kyseisenä iltana jälleen kaksi tablettia ennen nukkumaanmenoa sekä päivästä 3 alkaen yksi tabletti aamulla ja kaksi tablettia ennen nukkumaanmenoa. Päivän 4 (± 1 päivä) klinikkakäynnillä potilasta saatettiin jäljellä olevien oireiden arvioinnin perusteella kehottaa ottamaan ylimääräinen tabletti keski-iltapäivisin. Potilaat ottivat enintään neljä tablettia päivässä (yhden tabletin aamulla, yhden tabletin keski-iltapäivällä ja kaksi tablettia ennen nukkumaanmenoa).

Xonvea-hoitoa saaneista potilaista 19 % jatkoi kahden tabletin ottamista koko hoitojakson ajan, 21 % suurensi päiväannoksen kolmeen tablettiin ja 60 % suurensi päiväannoksen neljään tablettiin.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli muutos Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) -kyselyn pisteissä lähtötilanteesta päivänä 15. PUQE-kyselyn pisteet käsittävät oksentelu- ja yökkäilykertojen lukumäärän ja pahoinvoinnin keston tunteina päivän aikana, ja ne vaihtelevat 3:sta (ei oireita) 15:een (vaikeimmat oireet).

Lähtötilanteen PUQE-pisteiden keskiarvo oli 9,0 Xonvea-ryhmässä ja 8,8 lumelääkeryhmässä. Xonvea-ryhmän PUQE-pisteet olivat päivänä 15 laskeneet (pahoinvointi- ja oksenteluoireet olivat lievittyneet) keskimäärin 0,9 pisteellä lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli 0,2, 1,2; p-arvo 0,006) (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 - Muutos lähtötilanteesta ensisijaisessa päätetapahtumassa eli Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) -kyselyn pisteissä päivänä 15*

PUQE-pisteet**	Doksyylamiinisuksinaatti + pyridoksiinihydrokloridi	Lumelääke	Hoitoero [95 %:n luottamusväli]
Lähtötilanne	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Muutos lähtötilanteesta päivänä 15	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

* Lähtöryhmien mukainen (ITT) potilasjoukko; puuttuvat tiedot paikattu viimeisillä havainnoilla

** Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) -kyselyn pisteet käsittävät oksentelu- ja yökkäilykertojen lukumäärän ja pahoinvoinnin keston tunteina päivän aikana, ja ne vaihtelevat 3:sta (ei oireita) 15:een (vaikeimmat oireet). Lähtötilanteen määritelmänä oli tutkimuksen aloituskäynnillä täytetyn PUQE-kyselyn pisteet.

§ Laskettu Cohenin d-luku = 0,34. Cohenin d-luvun (0,34) perusteella keskimääräisten PUQE-pisteiden eroa pidetään ”keskisuurena vaikutuksena”, sillä Cohenin d-luku > 0,20 = keskisuuri vaikutus.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Xonvea-valmisteen käytöstä raskauspahoinvoinnin ja -oksentelun hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Xonvea-valmisteen farmakokineetiikkaa on tutkittu terveillä ei-raskaana olevilla aikuisilla naisilla. Xonvea-valmisteen turvallisuus- ja farmakokineettistä profiilia arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa terveille ei-raskaana oleville aikuisille naisille annettiin kerta-annoksia (kaksi tablettia) ja useita annoksia (neljä tablettia) päivässä. Kerta-annokset (kaksi tablettia ennen nukkumaanmenoa) annettiin päivinä 1 ja 2. Useat annokset (yksi tabletti aamulla, yksi tabletti iltapäivällä ja kaksi tablettia ennen nukkumaanmenoa) annettiin päivinä 3–18.

Imeytyminen

Doksylamiini ja pyridoksiini imeytyvät maha-suolikanavassa, pääasiassa jejunumissa.

Doksylamiinin ja pyridoksiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 7,5 tunnin ja 5,5 tunnin kuluessa annosta.

Useiden annosten anto päivässä suurensi doksylamiinipitoisuutta mukaan lukien C_{max} - ja AUC-arvoja. Useiden annosten anto päivässä ei vaikuttanut huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaan aikaan. Keskimääräinen kumuloitumisindeksi oli yli 1,0, mikä viittaa doksylamiinin useiden annosten jälkeiseen kumuloitumiseen.

Vaikka pyridoksiinin kumuloitumista ei havaittu, joidenkin metaboliittien (pyridoksaalin, pyridoksaali-5-fosfaatin ja pyridoksamiini-5-fosfaatin) kumuloitumisindeksi oli yli 1,0 useiden annosten jälkeen. Useiden annosten anto päivässä ei vaikuttanut huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaan aikaan.

Samanaikaisesti nautittu ruoka hidastaa sekä doksylamiinin että pyridoksiinin imeytymistä. Tämä viive on yhdistetty pienentyneeseen doksylamiinin huippupitoisuuteen, mutta se ei vaikuta imeytyvään osuuteen.

Ruoan vaikutus pyridoksiinikomponentin huippupitoisuuteen ja imeytyvään osuuteen on monimutkaisempi, sillä myös sen metaboliitit osallistuvat biologiseen vaikutukseen. Ruoka pienentää pyridoksiinin ja pyridoksaalin biologista hyötyosuutta huomattavasti; C_{max} - ja AUC-arvot pienenevät noin 50 % paastotilaan verrattuna. Pyridoksaali-5-fosfaatin C_{max} -arvo ja imeytyvä osuus puolestaan suurenevät hieman ruoan vaikutuksesta. Pyridoksamiinin ja pyridoksamiini-5-fosfaatin imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vaikuttavat pienentyvän aterian jälkeisessä tilassa.

Jakautuminen

Doksylamiinin proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (sitoutumaton fraktio rotalla on 28,7 %) ja läpäisevyys korkea. Doksylamiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti. Kaikki nämä ominaisuudet johtavat laajaan kudoksiin jakautumiseen. Doksylamiini läpäisee veri-aivoesteeseen ja sitoutuu suurella affiniteetilla aivojen H1-reseptoreihin.

Pyridoksiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Sen metaboliiteista pyridoksaali sitoutuu osittain ja pyridoksaali-5-fosfaatti lähes kokonaan plasman albumiiniin. Sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin pyridoksaali-5-fosfaatin osuus kiertävästä B₆-vitamiinipitoisuudesta on vähintään 60 %.

Biotransformaatio

Doksylamiini biotransformoituu maksassa pääasiallisesti sytokromi P450 -entsyymien CYP2D6, CYP1A2 ja CYP2C9 välityksellä päämetaboliiteikseen N-desmetyylidoksylamiiniksi ja N,N-didesmetyylidoksylamiiniksi.

Pyridoksiini on aihiolääke, joka metaboloituu pääasiassa maksassa ja jolla on voimakas ensikierron metabolia. Pyridoksiinin metabolinen kaavio on monimutkainen. Aine muodostaa primaarisia ja sekundaarisia metaboliitteja, jotka muuntuvat keskenään takaisin pyridoksiiniksi. Pyridoksiini ja sen pyridoksaali-, pyridoksamiini-, pyridoksaali-5-fosfaatti- ja pyridoksamiini-5-fosfaattimetaboliitit osallistuvat biologiseen vaikutukseen.

Eliminaatio

Doksylamiinin päämetaboliitit N-desmetyylidoksylamiini ja N,N-didesmetyylidoksylamiini erittyvät munuaisten kautta.

Munuaisten kautta erittyminen, pääasiassa inaktiivisena 4-pyridoksiinihappona, on pääasiallinen eliminoitumisreitti myös pyridoksiinin metabolisille johdoksille (74 % laskimoon annetusta 100 mg:n pyridoksiiniannoksesta).

Doksylamiinin ja pyridoksiinin terminaaliset eliminaation puoliintumisajat ovat 12,6 tuntia ja 0,4 tuntia.

Maksan vajaatoiminta: Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta: Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevat saatavilla olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumtrisilikaatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Päällyste

Hypromelloosi (E 464)
Makrogoli (E 1521)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Talkki (E 553b)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumvetykarbonaatti (E 500)
Natriumlauryylisulfaatti (E 487)
Trietyylisitraatti
Simetikoniemulsio (sisältää bentsoehappoa (E 210))
Titaanidioksidi (E 171)

Polysorbaatti 80 (E 433)

Vaha

Karnaubavaha

Painomuste

Sellakka

Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

Propyleeniglykoli (E1520)

Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

42 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 20, 30 ja 40 enterotablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40426

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2024

PRODUKRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xonvea 10 mg/10 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 10 mg doxylaminvätesuccinat och 10 mg pyridoxinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje enterotablett innehåller 6,04 mikrogram av azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E 129) och 0,02 mikrogram av bensoesyra (E 210).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Vit, rund, filmdragerad tablett med en rosa bild på en gravid kvinna på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xonvea är avsedd för behandling av graviditetsillamående och -kräkningar (NVP) hos gravida kvinnor ≥ 18 år som inte svarar på konservativ behandling (dvs livsstils- och kostförändringar).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos är två tabletter (total dos: 20 mg doxylaminvätesuccinat/20 mg pyridoxinhydroklorid) vid sängdags (dag 1). Om denna dos ger adekvat symtomkontroll nästföljande dag kan patienten fortsätta behandlingen två tabletter vid sängdags. Om symtom kvarstår till eftermiddagen dag 2 ska patienten fortsätta med den vanliga dosen på två tabletter vid sängdags (dag 2) och på dag 3 ta tre tabletter (en tablett på morgonen och två tabletter vid sängdags). Om dessa tre tabletter inte ger tillräcklig symtomkontroll under dag 3 kan patienten ta fyra tabletter med start på dag 4 (en tablett på morgonen, en tablett mitt på dagen och två tabletter vid sängdags).

Högsta rekommenderade dygnsdos är fyra tabletter (en på morgonen, en mitt på dagen och två vid sängdags).

Xonvea ska tas dagligen enligt ordination och inte vid behovs. Fortsatt behov av Xonvea ska omvärderas allt eftersom graviditeten fortskrider.

För att förhindra ett plötsligt återfall av graviditetsillamående och -kräkningar, rekommenderas en gradvis nedtrappning av dosen av Xonvea när behandlingen sätts ut.

Pediatrik population

Xonvea är inte avsett för barn under 18 år. Säkerhet och effekt för Xonvea har inte fastställts för den populationen (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Xonvea ska tas på fastande mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.5). Enterotabletterna ska sväljas hela och ska inte krossas, delas eller tuggas, för att bibehålla sina magsaftresistenta egenskaper.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot doxylaminvätesuccinat, andra etanolaminderivat av antihistamin, pyridoxinhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Xonvea kan orsaka somnolens på grund av antihistaminet doxylaminvätesuccinats antikolinerga effekter (se avsnitt 4.8).

Användning av Xonvea rekommenderas inte om en kvinna samtidigt använder CNS-dämpande substanser, inklusive alkohol (se avsnitt 4.5).

Xonvea har antikolinerga effekter och ska därför användas med försiktighet hos patienter med: astma, förhöjt intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom, stenoserande ulcus, pyloroduodenal obstruktion och blåshalsobstruktion.

Xonvea innehåller pyridoxinhydroklorid, en vitamin B₆-analog och därför ska ytterligare intag av vitamin B₆ från mat och kosttillskott utvärderas.

Det finns begränsad evidens för kombinationen doxylamin/pyridoxin vid hyperemesis gravidarum. Dessa patienter ska behandlas av specialistläkare.

Det har förekommit rapporter om falska positiva resultat från urinscreening för metadon, opiater och fencyklidinfosfat (PCP) vid användning av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnena

Detta läkemedel innehåller allurarött AC aluminiumlack (E 129) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller 0,02 mikrogram av bensoesyra (E 210) per enterotablett.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per enterotablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) förlänger och intensifierar antihistaminers antikolinerga effekter. Samtidig behandling med MAO-hämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

CNS-depressiva medel

Samtidig användning med CNS-depressiva medel, inklusive alkohol och sömn- och rogivande medel rekommenderas inte. Kombinationen kan ge kraftig dåsighet (se avsnitt 4.8).

Mat

En mateffektstudie har visat att fördröjningen av Xonveas verkningsdebut kan fördröjas ytterligare, och en reducerad absorption kan förekomma när tabletterna tas med mat. Xonvea ska därför tas på fastande mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.2).

Interaktion med urinscreening för metadon, opiater och PCP

Falskt positiva resultat från urinscreening för metadon, opiater och PCP kan förekomma med användning av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid. Bekräftande tester, såsom gaskromatografi-masspektrometri (GC-MS), ska användas för att bekräfta substansens egenart i händelse av ett positivt immunanalysresultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Xonvea är avsett för användning hos gravida kvinnor.

En stor mängd data från gravida kvinnor, inklusive två metaanalyser med över 168 000 patienter och 18 000 exponeringar för kombinationen doxylamin/pyridoxin under första trimestern, tyder inte på risk för missbildningstoxicitet eller foster/neonatal toxicitet av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid.

Amning

På grund av sin låga molekylvikt förväntas doxylaminvätesuccinat passera över i bröstmjolk. Upprördhet, irritabilitet och sedering har rapporterats hos ammande spädbarn troligen exponerade för doxylaminvätesuccinat via bröstmjolk. Spädbarn med apné eller andra respiratoriska syndrom kan vara särskilt känsliga för Xonveas sederande effekter och resultera i förvärrad apné eller respiratoriska tillstånd.

Pyridoxinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Det har inte förekommit några rapporter om biverkningar hos spädbarn som troligen exponerats för pyridoxinhydroklorid via bröstmjolk.

En risk för ammade spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Xonvea efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Xonvea orsakade inte försämrad fertilitet eller reproduktionsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Inga data från människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xonvea har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kvinnor ska undvika att utföra aktiviteter som kräver fullständig uppmärksamhet, såsom körning eller användning av tunga maskiner medan de använder Xonvea tills vårdgivaren har godkänt detta.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsinformation härrör från kliniska prövningar och global erfarenhet efter marknadsföring.

Det finns klinisk erfarenhet från användning av Xonvea-kombinationen (doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid). Incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar var likartad för behandlingsgruppen och placebogruppen. Den mest rapporterade biverkningen ($\geq 5\%$ och överstigande frekvensen i placebogruppen) var sömnhet.

b. Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och/eller användning efter marknadsföring.

Biverkningar presenteras enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och använder sig av följande indelning för om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Det går inte att fastställa frekvenser av biverkningar rapporterade efter marknadsföring eftersom de härrör från spontanrapportering. Frekvensen av dessa biverkningar klassas därför som ”ingen känd frekvens”.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Ångest, desorientering, sömnlöshet, mardrömmar	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk, migrän, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn, synstörningar	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Dyspné, palpitation, takykardi	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga
	Spänd buk, buksmärta, förstoppning, diarré	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros, puritus, utslag, makulopapulöst utslag	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Dysuri, urinretention	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	Vanliga
	obehag i bröstet, irritabilitet, obehag	Ingen känd frekvens

c. Beskrivning av valda biverkningar

Kraftig dåsigheit kan förekomma om Xonvea tas tillsammans med CNS-depressiva medel inklusive alkohol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Xonveas antikolinerga effekter kan förlängas och intensifieras av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.3 och 4.5)

Möjliga antikolinerga biverkningar förknippade med användning av antihistaminer som grupp i allmänhet omfattar: torrhet i mun, näsa och svalg, dysuri, urinretention, vertigo, synstörningar, dimsyn, diplopi, tinnitus, akut labyrinthit, sömnlöshet, tremor, nervositet, irritabilitet och ansiktsdyskinesi. Tryck över bröstet, förtjockning av lungsekret, andningsljud, nästäppa, svettningar, köldfrossa, tidig menstruation, toxisk psykos, huvudvärk, svimfärdighet och parestesi har förekommit.

Sällsynta fall av agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni har rapporterats hos ett fåtal patienter behandlade med vissa antihistaminer. Ökad aptit och/eller viktökning förekom också hos patienter behandlade med antihistaminer.

d. Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Xonvea är formulerad som ett läkemedel med fördröjd frisättning, varför tecken och symtom på överdosering eventuellt inte är omedelbart uppenbara.

Symtom

Tecken och symtom på överdosering kan omfatta rastlöshet, muntorrhet, vidgade pupiller, sömnlighet, vertigo, mental förvirring och takykardi.

Vid toxiska doser uppvisar doxylaminvätesuccinat antikolinerga effekter, däribland krampanfall, rabdomyolys, akut njursvikt och död.

Behandling

Vid en överdos utgörs behandling av administrering av aktivt kol, fullständig tarmsköjning och symptomatisk behandling. Behandling ska ske i enlighet med etablerade riktlinjer.

Pediatrik population

Dödsfall från överdosering med doxylamin hos barn har rapporterats. Fallen av överdos har kännetecknats av koma, grand mal-anfall och kardiorespiratoriskt stillestånd. Barn verkar löpa hög risk för kardiorespiratoriskt stillestånd. En toxisk dos för barn på mer än 1,8 mg/kg har rapporterats. Ett 3 år gammalt barn avled 18 timmar efter att ha intagit 1 000 mg doxylaminvätesuccinat. Det finns dock ingen korrelation mellan mängden intaget doxylamin, doxylaminnivåer i plasma och klinisk symptomatologi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: aminoalkyletrar, ATC-kod: R06AA59

Verkningsmekanism

Xonvea förmedlar verkan av två obesläktade beståndsdelar. Doxylaminvätesuccinat (ett antihistamin) och pyridoxinhydroklorid (vitamin B₆) har en dämpande effekt på illamående och antiemetisk verkan.

Doxylaminvätesuccinat - en etanolamin och första generationens antihistamin - passerar blod-hjärnbarriären och utövar en antiemetisk effekt genom selektiv bindning till H₁-receptorer i hjärnan.

Pyridoxinhydroklorid - en vattenlösning vitamin - omvandlas till pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal-5'-fosfat och pyridoxamin-5'-fosfat. Trots att pyridoxal-5'-fosfat är den huvudsakliga aktiva antiemetiska metaboliten bidrar de övriga metaboliterna också till den biologiska aktiviteten.

Verkningsmekanismen för kombinationen doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid för behandling av graviditetsillamående och -kräkningar har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för Xonvea jämfördes med placebo i en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterprövning hos 261 vuxna kvinnor i åldern 18 år eller äldre. Den genomsnittliga gestationsåldern vid inskrivning var 9,3 veckor, i intervallet 7 till 14 gestationsveckor. Två tabletter Xonvea administrerades vid sängdags dag 1. Om symtom på illamående och kräkning kvarstod till eftermiddagen dag 2 instruerades kvinnan att ta den vanliga dosen på två tabletter vid sängdags samma natt och, med början dag 3, att ta en tablett på morgonen och två tabletter vid sängdags. Beroende på bedömning av kvarstående symtom vid klinikbesöket dag 4 (± 1 dag) kan kvinnan ha blivit instruerat att ta ytterligare en tablett mitt på dagen. Högst fyra tabletter (en på morgonen, en mitt på dagen och två vid sängdags) togs varje dag.

Under behandlingsperioden förblev 19 % av Xonvea-behandlade patienter på två tabletter dagligen, 21 % på tre tabletter dagligen och 60 % fick fyra tabletter dagligen.

Det primära effektmåttet var förändring i poäng på PUQE-skalan (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis) från baseline till dag 15. PUQE-poängen omfattar antalet dagliga kräkningsepisoder, antalet dagliga kväljningar samt det dagliga illamåendets varaktighet i timmar, för en total symtompöäng på mellan 3 (inga symtom) och 15 (allvarligast).

Vid baseline var PUQE-medelpoängen 9,0 i gruppen som fick Xonvea och 8,8 i gruppen som fick placebo. Den genomsnittliga minskningen (förbättring av symtom på illamående och kräkningar) från baseline på PUQE-skalan på dag 15 med Xonvea jämfört med placebo (se tabell 1) var 0,9 (95 % konfidensintervall 0,2 till 1,2 med p-värde 0,006).

Tabell 1 – Förändring i det primära effektmåttet från baseline – poäng på skalan PUQE (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis) Score dag 15*

Poäng på PUQE-skalan**	Doxylaminvätesuccinat + pyridoxinhydroklorid	Placebo	Behandlingsskillnad [95 % konfidensintervall]
Baseline	9,0 \pm 2,1	8,8 \pm 2,1	
Förändring från baseline dag 15	-4,8 \pm 2,7	-3,9 \pm 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

* Intent-to-Treat-population med Last-Observation-Carried-Forward (ITT-LOCF)

** Poäng på skalan PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) omfattade antalet dagliga kräkningsepisoder, antalet dagliga kväljningar samt det dagliga illamåendets varaktighet i timmar, för en total symtompöäng på mellan 3 (inga symtom) och 15 (allvarligast). Baseline definierades som poäng på PUQE-skalan vid inskrivningsbesöket.

§ Beräknad Cohens d-koefficient = 0,34. Skillnaden i genomsnittlig PUQE-poängminskning anses vara en "medelstor effekt" enligt Cohens d-koefficient (på 0,34) där $>0,20$ = medeffekt.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xonvea för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av graviditetsillamående och -kräkningar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Xonveas farmakokinetik har beskrivits hos friska icke-gravida vuxna kvinnor.

En öppen endos- (två tabletter) och flerdos- (fyra tabletter) studie genomfördes för att utvärdera säkerhet och farmakokinetiska profil för Xonvea administrerat till friska icke-gravida vuxna kvinnor. Singeldoser (två tabletter vid sängdags) administrerades dag 1 och 2. Flerdoser (en tablett på morgonen, en tablett på eftermiddagen och två tabletter vid sänggående) administrerades dag 3-18.

Absorption

Doxylamin och pyridoxin absorberas i magtarmkanalen, främst i jejunum.

Den maximala plasmakoncentrationen (C_{\max}) för doxylamin och pyridoxin uppnås inom 7,5 respektive 5,5 timmar.

Flerdosadministrering medförde ökade koncentrationer av doxylamin samt öknings i doxylamins C_{\max} och AUC för absorption. Tiden som krävs för att uppnå den högsta koncentrationen påverkas inte av multipla doser. Index över genomsnittlig ackumulering är mer än 1,0 vilket tyder på att doxylamin ackumulerar efter flerdosbehandling.

Även om ingen ackumulering sågs för pyridoxin är det genomsnittliga ackumuleringsindexet för vissa metaboliter (pyridoxal, pyridoxal-5'-fosfat och pyridoxamin-5'-fosfat) mer än 1,0 efter flerdosadministrering. Tid till att uppnå den högsta koncentrationen påverkas inte av multipla doser.

Administrering av mat fördröjer absorption av både doxylamin och pyridoxin. Fördröjningen associeras med en lägre toppkoncentration för doxylamin men absorptionens omfattning påverkas inte.

Effekten av mat på toppkoncentrationen och omfattningen av absorption av pyridoxinkomponenten är mer komplex eftersom dess metaboliter också bidrar till den biologiska aktiviteten. Mat minskar signifikant pyridoxins och pyridoxals biotillgänglighet och sänker deras C_{\max} och AUC med cirka 50 % jämfört med fastande tillstånd. Mat ökar däremot pyridoxal-5'-fosfat C_{\max} och absorptionsgrad något. Vad gäller pyridoxamin och pyridoxamin-5-fosfat verkar absorptionstakten och absorptionsgraden minska i icke-fastande tillstånd.

Distribution

Doxylamin har en låg proteinbindning (fraktion obunden 28,7 % i råttor), hög permeabilitet, och det är inte ett substrat för P-glykoprotein. Dessa egenskaper leder till en bred distribution i vävnader. Doxylamin passerar blod-hjärnbarriären och har hög affinitet för H1-receptorer i hjärnan.

Pyridoxin är i hög grad bundet till protein, primärt till albumin. Dess metaboliter pyridoxal och pyridoxal 5'-fosfat är delvis respektive nästan fullständigt bundna till albumin i plasma. Den huvudsakliga aktiva metaboliten pyridoxal-5'-fosfat (PLP) svarar för minst 60 % av cirkulerande vitamin B₆-koncentrationer.

Metabolism

Doxylamin metaboliseras i levern primärt av cytokrom P450 enzymer, CYP2D6, CYP1A2 och CYP2C9, till dess huvudsakliga metaboliter N-desmetyl-doxylamin och N,N-didesmetyldoxylamin.

Pyridoxin är en prodrug som främst metaboliseras i levern med en hög första passage-effekt. Det metaboliska schemat för pyridoxin är komplext, med bildning av primära och sekundära metaboliter tillsammans med interkonversion tillbaka till pyridoxin. Pyridoxin och dess metaboliter, pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfat och pyridoxamin 5'-fosfat bidrar till den biologiska aktiviteten.

Eliminering

De främsta metaboliterna av doxylamin, N-desmetyl-doxylamin och N,N-didesmetyldoxylamin, utsöndras via njurarna.

Eliminering via njurarna är dessutom den huvudsakliga elimineringsvägen för derivaten vid pyridoxinmetabolism (rapporterats vara 74 % av 100 mg intravenös dos av pyridoxin), huvudsakligen som den inaktiva formen 4-pyridoxinsyra.

Den terminala halveringstiden för doxylamin och pyridoxin är 12,6 respektive 0,4 timmar.

Nedsatt leverfunktion: Inga farmakokinetiska studier hos patienter med nedsatt leverfunktion har genomförts.

Nedsatt njurfunktion: Inga farmakokinetiska studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har genomförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumtrisilikat

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Dragering

Hypromellos (E 464)

Makrogol (E 1521)

Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1)

Talk (E 553b)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Natriumvätekarbonat (E 500)

Natriumlarilsulfat (E 487)

Trietylцитrat

Simetikonemulsion (innehåller bensoesyra (E 210))

Titandioxid (E 171)

Polysorbat 80 (E 433)

Vaxöverdrag

Karnaubavax

Tryckbläck

Shellack

Allurarött AC aluminiumlack (E 129)

Propylenglykol (E 1520)

Indigokarmin aluminiumlack (E 132)

Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister i PVC/aluminium.

Förpackningsstorlekar med 20, 30 och 40 enterotabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40426

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.07.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.02.2024