

## **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:

Tabletit sisältävät atsoväri E129:n jäämiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti).

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Xonvea on tarkoitettu raskauspahoinvoinnin ja -oksentelun hoitoon naisille, jotka eivät reagoi konservatiiviseen hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

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

Xonvea-hoitoa lopetettaessa annostusta on suositeltavaa pienentää vähitellen raskauspahoinvoinnin ja -oksentelun 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). Tabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä pidä murskata, halkaista tai pureskella.

### **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, ahtaava peptinen haava, mahanportin ja pohjukaissuolen välinen ahtauma tai rakon kaulan ahtauma.

Koska Xonvea sisältää pyridoksiinihydrokloridia, joka on B<sub>6</sub>-vitamiinin analogi, potilaan B<sub>6</sub>-vitamiinin saanti ravinnosta ja B<sub>6</sub>-vitamiinilisistä tulee arvioida.

Xonvea sisältää jäämiä alluranpunainen AC alumiinilakka -atsoväristä (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

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 fensyklidiinifosfaatille (PCP) virtsan seulontatutkimuksissa (ks. kohta 4.5).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Monoamiinioksidaasin estäjät

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät pidentävät ja voimistavat antihistamiinien antikolinergisiä vaikutuksia.

#### Keskushermostoa lamaavat aineet

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

#### Ruoka

Ruoan vaikutusta arvioiva tutkimus osoitti, että aika vaikutuksen alkamiseen saattaa viivästyä ja valmisteen imeytyminen heikentyä, kun tabletit otetaan ruoan 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 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 runsaasti kliinistä kokemusta. Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, 15 päivän pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui 261 raskauspahoinvoinnista ja -oksentelusta kärsivää naista, 128 potilasta sai lumelääkettä ja 133 potilasta doksylamiinisuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmää. Keskimääräinen gestatioikä tutkimukseen otettaessa oli 9,3 viikkoa. Gestatioiän vaihteluväli oli 7–14 viikkoa. Hoidon aikana ilmenneiden haittapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen sekä hoito- että lumelääkeryhmissä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus (hoitoryhmässä  $\geq 5\%$ , lumelääkeryhmässä 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”.

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys	Tuntematon
Psykykkiset 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, sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen	Yleinen
	vatsan turvotus, vatsakipu, ummetus, ripuli	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus	liikahikoilu, kutina, ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	virtsaamisvaivat, virtsaretentio	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	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, keuhkoputkieritteen 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.

### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

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

### Oireet

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

Myrkyllisinä annoksina doksylamiinin kolinergisiin vaikutuksiin kuuluvat kouristuskohtaukset, rhabdomyolyysi, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja kuolema.

### Hoito

Yliannostuksen hoitoon kuuluvat mahahuuhtelu tai aktiivihiilen anto, suolihuuhdeltu ja oireenmukainen hoito. Hoidossa on noudatettava vakiintuneita hoitosuosituksia.

### Pediatriset potilaat

Kuolemaan johtaneita lasten doksylamiiniyliannostustapauksia 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 doksylamiinisuksinaattia. Niety doksylamiinimäärä, plasman doksylamiinipitoisuus 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. Doksylamiinisuksinaatilla (antihistamiini) ja pyridoksiinihydrokloridilla (B<sub>6</sub>-vitamiini) on pahoinvointia lievittävä ja oksentelua hillitsevä (antiemeettinen) vaikutus.

Doksylamiinisuksinaatti, joka on etanoliamiinista johdettu ensimmäisen sukupolven antihistamiini, läpäisee veri-aivoesteen ja vaikuttaa antiemeettisesti sitoutumalla selektiivisesti aivojen H<sub>1</sub>-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.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Xonvea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa verrattiin lumelääkkeeseen kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 261 aikuista, vähintään 18-vuotiasta naista. Keskimääräinen gestaatioikä 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 ( $\pm 1$  päivä) kliinikkäkäynnillä 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 hoitajakson 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 pääte tapahtumassa eli Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) -kyselyn pisteissä päivänä 15\***

PUQE-pisteet**	Doksylamiini-suksinaatti + pyridoksiinihydrokloridi	Lumelääke	Hoitoero [95 %:n luottamusväli]
Lähtötilanne	9,0 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 2,1	
Muutos lähtötilanteesta päivänä 15	-4,8 $\pm$ 2,7	-3,9 $\pm$ 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.

### 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. Farmakokineettisten tulosten yhteenvedot doksylamiinille ja pyridoksiinille, mukaan lukien pyridoksiinin B<sub>6</sub>-vitamiinimetaboliiteille pyridoksaalille, pyridoksaali-5-fosfaatille, pyridoksamiinille ja pyridoksamiini-5-fosfaatille, on esitetty taulukoissa 2–5.

### Imeytyminen

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.

Verinäytteet farmakokineettistä analyysia varten kerättiin sekä ennen annosta että annoksen jälkeen päivinä 2 ja 18 sekä vain ennen nukkumaan mentäessä otettavaa annosta (nadiiri) päivinä 9, 10, 11, 16, 17 ja 18.

Doksylamiini ja pyridoksiini imeytyvät maha-suolikanavassa, pääasiassa jejunumissa.

Doksylamiinin ja pyridoksiinin  $C_{max}$ -arvot saavutetaan 7,5 tunnin ja 5,5 tunnin kuluessa annosta (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2 - Xonvea-valmisteen kerta-annoksen ja useiden annosten farmakokinetiikka terveillä ei-raskaana olevilla aikuisilla naisilla**

	Kerta-annos			Useat annokset		
	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)
<b>Doksylamiini</b>	1 280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
<b>Pyridoksiini</b>	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
<b>Pyridoksaali</b>	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1 587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
<b>Pyridoksaali-5-fosfaatti</b>	1 536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6 099,7 ± 1 383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
<b>Pyridoksamiini</b>	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
<b>Pyridoksamiini-5-fosfaatti</b>	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

Useiden annosten anto päivässä suurensi doksylamiinipitoisuutta mukaan lukien  $C_{max}$ - ja AUC<sub>0-last</sub>-arvoja. Useiden annosten anto päivässä ei vaikuttanut huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaan aikaan. Keskimääräinen kumuloitumisindeksi oli yli 1,0, mikä viittaa doksylamiinin useiden annosten jälkeiseen kumuloitumiseen (ks. taulukko 3).

Vaikka pyridoksiinin kumuloitumista ei havaittu, kunkin metaboliitin (pyridoksaalin, pyridoksaali-5-fosfaatin, pyridoksamiinin ja pyridoksamiini-5-fosfaatin) kumuloitumisindeksi oli yli 1,0 useiden annosten jälkeen. Useiden annosten anto päivässä ei vaikuttanut huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaan aikaan (ks. taulukko 2).

**Taulukko 3 - Doksylamiinin ja pyridoksiinin farmakokinetiikka Xonvea-valmisteen kerta-annoksen ja useiden annosten jälkeen terveillä ei-raskaana olevilla aikuisilla naisilla**

		AUC <sub>0-last</sub> (ng•h/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2el</sub> (h)
<b>Doksylamiini</b> Keskiarvo ± SD N = 18	<b>Kerta-annos</b>	911,4 ± 205,6	1 280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	<b>Useat annokset</b>	3 661,3 ± 1 279,2	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
<b>Pyridoksiini</b> Keskiarvo ± SD N = 18	<b>Kerta-annos</b>	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	<b>Useat annokset</b>	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1



Samanaikaisesti nautittu ruoka hidastaa sekä doksyylamiinin että pyridoksiinin imeytymistä. Tämä viive on yhdistetty pienentyneeseen doksyylamiinin huippupitoisuuteen, mutta se ei vaikuta imeytyvään osuuteen (ks. taulukko 4).

Ruonan vaikutus pyridoksiinikomponentin huippupitoisuuteen ja imeytyvään osuuteen on monimutkaisempi, sillä myös pyridoksaali-, pyridoksamiini-, pyridoksaali-5-fosfaatti- ja pyridoksamiini-5-fosfaattimetaboliitit 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 ruonan vaikutuksesta. Pyridoksamiinin ja pyridoksamiini-5-fosfaatin imeytymisnopeus ja imeytyvä osuus vaikuttavat pienentyvän aterian jälkeisessä tilassa.

**Taulukko 4 - Doksyylamiinin ja pyridoksiinin farmakokineettikka Xonvea-valmisteen ruonan kanssa annon ja paastotilassa annon jälkeen terveillä ei-raskaana olevilla aikuisilla naisilla**

		AUC <sub>0-t</sub> (ng•h/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2el</sub> (h)
<b>Doksyylamiini</b> Keskiarvo ± SD N = 42	<b>Paasto- tilassa</b>	1 407,2 ± 336,9	1 447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	<b>Aterian jälkeen</b>	1 488,0 ± 463,2	1 579,0 ± 422,7 <sup>a</sup>	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 <sup>a</sup>
<b>Pyridoksiini</b> Keskiarvo ± SD N = 42	<b>Paasto- tilassa</b>	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 <sup>c</sup>	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 <sup>c</sup>
	<b>Aterian jälkeen</b>	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 <sup>b</sup>	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> N = 37; <sup>b</sup> N = 18; <sup>c</sup> N = 31

#### Jakautuminen

Pyridoksiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Sen pääasiallisen aktiivisen metaboliitin pyridoksaali-5-fosfaatin osuus kiertävästä B<sub>6</sub>-vitamiinipitoisuudesta on vähintään 60 %.

#### Biotransformaatio

Doksyylamiini biotransformoituu maksassa N-dealkyloitumalla päämetaboliiteikseen N-desmetyylidoksyylamiiniksi ja N,N-didesmetyylidoksyylamiiniksi.

Pyridoksiini on aiholiolääke, joka metaboloituu pääasiassa maksassa.

#### Eliminaatio

Doksyylamiinin päämetaboliitit N-desmetyylidoksyylamiini ja N,N-didesmetyylidoksyylamiini erittyvät munuaisten kautta.

Doksyylamiinin ja pyridoksiinin terminaaliset eliminaation puoliintumisajat ovat 12,6 tuntia ja 0,4 tuntia (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5 - Paastotilassa annetun kahden tabletin Xonvea-kerta-annoksen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika (T<sub>1/2el</sub>) terveillä ei-raskaana olevilla aikuisilla naisilla**

	T <sub>1/2el</sub> (h)
Doksyylamiini	12,6 ± 3,4
Pyridoksiini	0,4 ± 0,2
Pyridoksaali	2,1 ± 2,2
Pyridoksaali-5-fosfaatti	81,6 ± 42,2
Pyridoksamiini	3,1 ± 2,5
Pyridoksamiini-5-fosfaatti	66,5 ± 51,3

*Maksan vajaatoiminta:* Farmakokineettiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Farmakokineettiikkaa 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 (E464)  
Makrogoli (400) (E1521)  
Makrogoli (8000) (E1521)  
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
Talkki (E553b)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumbikarbonaatti (E500)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Trietyylisitraatti  
Simetikoniemulsio  
Titaanidioksidi (E171)  
Polysorbaatti 80 (E433)

#### Vaha

Karnaubavaha

#### Painomuste

Sellakka  
Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)  
Simetikoniemulsio

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

42 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäispaketut 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:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.06.2022

## **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.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller spårmängder av azofärgämnet E129.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett (tablett).

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 hos kvinnor som inte svarar på konservativ behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad startdos är två tabletter 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 Xoneva ska omvärderas allt eftersom graviditeten fortskrider.

För att förhindra ett plötsligt återfall av graviditetsillamående och -kräkningar, rekommenderas en gradvis nedtrappning av dosen av Xoneva 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). Tablettarna ska sväljas hela och ska inte krossas, delas eller tuggas.

### **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 B<sub>6</sub>-analog och därför ska ytterligare intag av vitamin B<sub>6</sub> från mat och kosttillskott utvärderas.

Xonvea innehåller spår av azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E129) vilket kan ge allergiska reaktioner.

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 fencyklidinofosfat (PCP) vid användning av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid (se avsnitt 4.5).

### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Monoaminoxidashämmare

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) förlänger och intensifierar antihistaminers antikolinerga effekter.

#### CNS-depressiva medel

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

#### Mat

En mateffektstudie har visat att fördröjningen av Xonveas verkningsdebut kan fördröjas ytterligare, och en reducerad absorption kan förekomma när tablettarna 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 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.

Den kliniska erfarenheten från användning av Xonvea-kombinationen (doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid) är omfattande. I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning på 15 dagar ingick 261 kvinnor med graviditetsillamående och -kräkningar, av vilka 128 behandlades med placebo och 133 med doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid. Genomsnittlig gestationsålder vid inskrivning var 9,3 veckor; gestationsåldersintervallet låg mellan 7 och 14 veckor. 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 dåsighet 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.

### 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](http://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 ventrikelsköljning eller administrering av aktivt kol, fullständig tarmsköljning och symptomatisk behandling. Behandling ska ske i enlighet med etablerade riktlinjer.

### Pediatrisk 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 pyroxinhydroklorid (vitamin B<sub>6</sub>) 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 H<sub>1</sub>-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 ( $\pm 1$  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 symtompoäng 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 symtompoäng på mellan 3 (inga symtom) och 15 (allvarligast). Baseline definierades som poäng på PUQE-skalan vid inskrivningsbesöket.

### 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. Farmakokinetiska resultat för doxylamin och pyridoxin, inklusive dess vitamin B<sub>6</sub>-metaboliter, pyridoxal, pyridoxal-5'-fosfat, pyridoxamin och pyridoxamin-5'-fosfat sammanfattas i tabell 2 till 5.

### Absorption

En öppen endos- (två tabletter) och flerdos- (fyra tabletter) studie genomfördes för att utvärdera säkerhet och farmakokinetiska profil för Xoneva 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.

Blodprover för farmakokinetisk analys togs före och efter dosering dag 2 och 18 samt enbart före dosering innan sängdags (dalvärde) dag 9, 10, 11, 16, 17 och 18.

Doxylamin och pyridoxin absorberas i magtarmkanalen, främst i jejunum.

$C_{max}$  för doxylamin och pyridoxin uppnås inom 7,5 respektive 5,5 timmar (se tabell 2).

**Tabell 2 - Endos- och flerdosfarmakokinetik för Xoneva hos friska icke-gravida vuxna kvinnor**

	Endos			Flerdos		
	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•tim/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (tim)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•tim/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (tim)
<b>Doxylamin</b>	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
<b>Pyridoxin</b>	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
<b>Pyridoxal</b>	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
<b>Pyridoxal-5'-fosfat</b>	1536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6099,7 ± 1383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
<b>Pyridoxamin</b>	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
<b>Pyridoxamin-5'-fosfat</b>	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

Flerdosadministrering medförde ökade koncentrationer av doxylamine samt öknings i doxylamins  $C_{max}$  och AUC<sub>0-last</sub> 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 (se tabell 3).

Även om ingen ackumulering sågs för pyridoxin är det genomsnittliga ackumuleringsindexet för varje metabolit (pyridoxal, pyridoxal-5'-fosfat, and pyridoxamin-5'-fosfat och pyridoxamin-5'-fosfat) mer än 1,0 efter flerdosadministrering. Tid till att uppnå den högsta koncentrationen påverkas inte av multipla doser (se tabell 2).

**Tabell 3 - Farmakokinetik för doxylamin och pyridoxin efter endos- och flerdosadministrering av Xoneva till friska icke-gravida vuxna kvinnor**

		AUC <sub>0-last</sub> (ng•tim/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•tim/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (tim)	T <sub>1/2el</sub> (tim)
<b>Doxylamin</b> Genomsnitt ± SD N = 18	<b>Endos</b>	911,4 ± 205,6	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	<b>Flerdos</b>	3661,3 ± 1279,2	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
<b>Pyridoxin</b> Genomsnitt ± SD N = 18	<b>Endos</b>	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	<b>Flerdos</b>	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

Administrering av mat fördröjer absorption av både doxylamin och pyridoxin. Fördröjningen associeras med en lägre toppkoncentration för doxylamin men absorptions omfattning påverkas inte (se tabell 4).

Effekten av mat på toppkoncentrationen och omfattningen av absorption av pyridoxinkomponenten är mer komplex eftersom metaboliterna pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal-5'-fosfat och pyridoxamin-5'-fosfat också bidrog till den biologiska aktiviteten. Mat ger en signifikant minskning i pyridoxins biotillgänglighet och pyridoxal sänker  $C_{max}$  och AUC med cirka 50 % jämfört med fastande tillstånd. Däremot höjer mat pyridoxal-5'-fosfat  $C_{max}$  och absorptionsgraden något. Vad gäller pyridoxamin och pyridoxamin-5'-fosfat verkar absorptionstakten och absorptionsgraden minska i icke-fastande tillstånd.

**Tabell 4 - Farmakokinetik för doxylamin och pyridoxin efter administrering av Xoneva i icke-fastande och fastande tillstånd hos friska icke-gravida vuxna kvinnor.**

		AUC <sub>0-t</sub> (ng•tim/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•tim/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (tim)	T <sub>1/2el</sub> (tim)
<b>Doxylamin</b> Genomsnitt ± SD N = 42	<b>Fastande tillstånd</b>	1407,2 ± 336,9	1447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	<b>Icke- fastande</b>	1488,0 ± 463,2	1579,0 ± 422,7 <sup>a</sup>	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 <sup>a</sup>
<b>Pyridoxin</b> Genomsnitt ± SD N = 42	<b>Fastande tillstånd</b>	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 <sup>c</sup>	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 12,9 <sup>c</sup>
	<b>Icke- fastande</b>	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 <sup>b</sup>	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> N = 37, <sup>b</sup> N = 18, <sup>c</sup> N = 31

### Distribution

Pyridoxin är i hög grad bundet till protein, primärt till albumin. Den huvudsakliga aktiva metaboliten pyridoxal-5'-fosfat (PLP) svarar för minst 60 % av cirkulerande vitamin B<sub>6</sub>-koncentrationer.

### Metabolism

Doxylamin metaboliseras i levern genom N-dealkylering till dess huvudsakliga metaboliter N-desmetyl-doxylamin och N,N-didesmetyldoxylamin.

Pyridoxin är en prodrug som främst metaboliseras i levern

### Eliminering

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

Den terminal halveringstiden för doxylamin och pyridoxin är 12,6 respektive 0,4 timmar (se tabell 5).

**Tabell 5 - Terminal elimineringshalveringstid (T<sub>1/2el</sub>) för Xonvea administrerat som en enkel dos à två tabletter i fastande tillstånd till friska icke-gravida vuxna kvinnor**

	T <sub>1/2el</sub> (tim)
Doxylamin	12,6 ± 3,4
Pyridoxin	0,4 ± 0,2
Pyridoxal	2,1 ± 2,2
Pyridoxal-5'-fosfat	81,6 ± 42,2
Pyridoxamin	3,1 ± 2,5
Pyridoxamin-5'-fosfat	66,5 ± 51,3

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

*Nedsatt njurfunktion:* Inga farmakologiska studier hos patienter med nedsatt leverfunktion 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  
Magnesiumsterat  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

#### Dragering

Hypromellos (E464)  
Makrogol (400) (E1521)  
Makrogol (8000) (E1521)  
Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1)  
Talk (E553b)  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid  
Natriumbikarbonat (E500)  
Natriumlarylsulfat (E487)  
Trietylcitrat  
Simetikonemulsion  
Titandioxid (E171)  
Polysorbat 80 (E433)

#### Vaxöverdrag

Karnaubavax

#### Tryckbläck

Shellack  
Allurarött AC aluminiumlack (E129)  
Propylenglykol (E1520)  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)  
Simetikonemulsion

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

42 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Endosblister 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:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.06.2022