

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xonvea 10 mg/10 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 10 mg doxylamin-hydrogensukcinátu a 10 mg pyridoxin-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 0,008 g hlinitého laku červeně allura AC (E129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta (tableta)

Bílé, kulaté, potahované tablety s růžovým obrázkem těhotné ženy na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xonvea je indikován k symptomatické léčbě nauzey a zvracení u těhotných žen, u nichž nebyla účinná konzervativní léčba.

Omezení použití: Kombinace doxylamin/pyridoxin nebyla studována u hyperemesis gravidarum (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka jsou dvě tablety večer před spaním (Den 1). Pokud tato dávka poskytne následující den dostatečnou kontrolu symptomů, pacientka může pokračovat v užívání dvou tablet večer před spaním. Pokud však symptomy přetrvávají do odpoledne Dne 2, pacientka musí dále užít obvyklou dávku dvou tablet večer před spaním (Den 2) a v Den 3 si vezme tři tablety (jedna tableta ráno a dvě tablety večer před spaním). Pokud ani tři tablety neposkytnou dostatečnou kontrolu symptomů v Den 3, může pacientka užívat ode Dne 4 čtyři tablety (jedna tableta ráno, jedna tableta uprostřed odpoledne a dvě tablety večer před spaním).

Maximální doporučená denní dávka jsou čtyři tablety (jedna tableta ráno, jedna tableta uprostřed odpoledne a dvě tablety večer před spaním).

Přípravek Xonvea má být užíván pravidelně každý den podle předpisu, nikoli dle potřeby. Pokračování v léčbě přípravkem Xonvea má být s postupujícím těhotenstvím opakovaně vyhodnoceno.

K prevenci náhlého návratu nauzey a zvracení jako projevů těhotenství je při ukončování léčby přípravkem Xonvea doporučeno postupné snižování dávky.

Porucha funkce jater

Farmakologické studie u pacientek s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Vzhledem k možnému snížení metabolismu je potřeba dbát opatrnosti a zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Farmakologické studie u pacientek s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Vzhledem k možné kumulaci metabolitů je potřeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Xonvea není určen pro děti do 18 let vzhledem k nedostatku klinických údajů. (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Xonvea se užívá nalačno a zapíjí se sklenicí vody (viz bod 4.5). Enterosolventní tablety se polykají vcelku, nesmí se drtit, lámat nebo kousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Současné použití s inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) (viz bod 4.5).

Současné použití se silnými inhibitory izoenzymů CYP450.

Porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek může způsobit ospalost v důsledku anticholinergních účinků antihistaminika doxylamin-hydrogensukcinátu (viz bod 4.8).

Použití tohoto přípravku se nedoporučuje, pokud žena současně užívá látky tlumící centrální nervový systém (CNS) včetně požívání alkoholu (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek má anticholinergní vlastnosti, a proto má být používán s opatrností u pacientek se: zvýšeným nitroočním tlakem, glaukomem s úzkým úhlem, stenózujícím peptickým vředem, pyloroduodenální obstrukcí a obstrukcí hrdla močového měchýře, protože anticholinergní účinky tohoto léčivého přípravku mohou tyto stavy zhoršit.

Tento léčivý přípravek má být také používán s opatrností u pacientek s astmatem nebo jinými poruchami dýchání, jako je chronická bronchitida a plicní emfyzém. Bylo prokázáno, že antihistaminika

sníží objem bronchiálního sekretu a zvyšují jeho viskozitu, čímž ztěžují vykašlávání. To může vést k obstrukci dýchacích cest, která může tyto stavy zhoršit. U těchto pacientek je proto třeba postupovat opatrně.

Tento léčivý přípravek má být používán s opatrností u pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje. Metabolismus doxylaminu a pyridoxinu však může být teoreticky snížen v případě poruchy funkce jater. Teoreticky by mohlo v případě poškození ledvin také docházet ke kumulaci metabolitů.

Tento léčivý přípravek obsahuje pyridoxin-hydrochlorid, analog vitamínu B6, proto mají být vyhodnoceny hladiny vitamínu z diety a vitaminových doplňků obsahujících vitamín B6.

Pro kombinaci doxylamin/pyridoxin existují omezené údaje v případech hyperemesis gravidarum. Tyto pacientky mají být léčeny specialistou. Doporučuje se včasná léčba příznaků souvisejících s ranní nevolností, typicky v těhotenství, aby se zabránilo progresi do hyperemesis gravidarum. Opatrnosti je zapotřebí u pacientek s hyperemesis gravidarum, protože tato kombinace nebyla v těchto případech hodnocena (viz bod 4.1).

Fotosenzitivní reakce: U některých antihistaminik byla pozorována zvýšená citlivost kůže na sluneční záření s fotodermatitidou; ačkoli u doxylaminu nebyly tyto účinky zaznamenány je třeba se během léčby slunění vyhnout.

Ototoxické léky: Sedativní antihistaminika třídy ethanolaminů, jako je doxylamin, mohou maskovat varovné příznaky poškození způsobeného ototoxickými léky jako jsou mimo jiné antibakteriální aminoglykosidy, karboplatina, cisplatina, chlorochin a erythromycin.

U pacientek s epilepsií je třeba postupovat opatrně, protože antihistaminika byla příležitostně spojena s paradoxními reakcemi hyperexcitability, a to i v terapeutických dávkách.

V důsledku sníženého pocení způsobeného anticholinergními účinky mohou antihistaminika zhoršit příznaky dehydratace a úpalu.

Některá antihistaminika mohou prodloužit QT interval. I když tento účinek nebyl pozorován specificky u doxylaminu v terapeutické dávce, je potřeba u pacientek se syndromem dlouhého QT intervalu přijmout zvláštní opatření.

Hypokalémie nebo jiné poruchy elektrolytů.

Interference s alergickými kožními testy

Antihistaminika mohou potlačit kožní histaminovou odpověď na extrakty alergenů, proto mají být vysazena několik dní před kožním testováním.

Při užívání doxylamin-hydrogensukcinátu/pyridoxin-hydrochloridu byly hlášeny falešně pozitivní screeningové testy na metadon, opiáty a fencyklidin fosfát (PCP) v moči (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje azobarvivo hlinitý lak červeně allura AC (E129), které může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Známé nebo teoretické interakce s antihistaminiky ze skupiny ethanolaminů

- Anticholinergika (tricyklická antidepresiva, IMAO, neuroleptika): mohou zvýšit toxicitu vzhledem aditivním anticholinerním účinkům.
- Sedativa (barbituráty, benzodiazepiny, antipsychotika, opiátová analgetika): mohou zvýšit hypnotický účinek.
- Antihypertenziva se sedativním účinkem na CNS (zejména alfa-methyldopa), protože mohou zvýšit sedativní účinek, jsou-li podávána spolu s antihistaminiky.
- Alkohol: v některých studiích byla hlášena zvýšená toxicita se změněnou intelektuální a psychomotorickou kapacitou. Mechanismus nebyl stanoven.
- Podávání oxybátu sodného s doxylaminem se nedoporučuje vzhledem k jeho významnému tlumícímu účinku na centrální nervovou soustavu.
- Léky s ototoxickým účinkem: ethanolaminová antihistaminika se sedativním účinkem, jako je doxylamin, mohou maskovat varovné příznaky toxických účinků těchto léků, např. antibakteriálních aminoglykosidů.
- Fotosenzibilizační léky: Současné užívání antihistaminik a jiných léčiv s fotosenzibilizačními účinky, jako je amiodaron, chinidin, imipramin, doxepin, amitriptylin, griseofulvin, chlorfeniramin, piroxikam, furosemid, kaptopril, může, mimo jiné, způsobit další zvýšení citlivosti na sluneční světlo.
- Některá antihistaminika mohou prodloužit QT interval. I když tento účinek nebyl u doxylaminu v terapeutické dávce pozorován, je potřeba se vyhnout současnému používání s léky, které tento interval prodlužují (např. antiarytmika, některá antibiotika, některá antimalarika, některá antihistaminika, některá antiepileptika a některá neuroleptika).
- Je potřeba se vyhnout současnému podávání s inhibitory cytochromu P450 (např. azolovým derivátům nebo makrolidům).
- Je potřeba se vyhnout současnému podávání s léčivy, která způsobují poruchy v rovnováze elektrolytů jako je hypokalémie nebo hypomagnezémie (např. některá diuretika).

Anticholinergní účinky doxylaminu, složky tohoto léčivého přípravku, mohou vést k falešně negativním kožním testům hypersenzitivity, při nichž se používají antigenní extrakty. Doporučuje se proto ukončit léčbu několik dnů před takovým testováním.

Známé nebo teoretické interakce s pyridoxinem

- Snižuje účinek levodopy, i když k němu nedochází při současném podávání s inhibitorem dopa dekarboxylázy.
- Bylo popsáno snížení plazmatických hladin některých antiepileptik jako např. fenobarbitalu a fenytoinu.
- Některé léčivé látky, jako např. hydroxyzin, isoniazid nebo penicilamin mohou interagovat s pyridoxinem a zvyšovat potřebu vitamínu B6.

Potrava

Studie vlivu potravy prokázala, že v případě užívání tablet s jídlem může být opožděný nástup účinku tohoto léčivého přípravku dále zpožděn a může dojít ke snížení jeho absorpce. Proto má být tento léčivý přípravek užíván nalačno a zapít se sklenicí vody (viz bod 4.2).

Interference s močovým screeningem na metadon, opiáty a PCP

Při užívání doxylamin-hydrogensukcinátu/pyridoxin-hydrochloridu se mohou objevit falešně pozitivní testy na metadon, opiáty a PCP v moči. K potvrzení identity látky v případě pozitivního výsledku imunoanalýzy mají být použity konfirmační testy, jako je hmotnostní spektrometrie s plynovou chromatografií (GC-MS).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tento léčivý přípravek je určen pro použití u těhotných žen.

Velké množství údajů o těhotných ženách (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačuje žádnou malformační ani fetononatalní toxicitu doxylamin-hydrogensukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu.

Kojení

Molekulární hmotnost doxylamin-hydrogensukcinátu je dostatečně nízká, očekává se proto jeho přechod do mateřského mléka. U kojenských dětí, které byly pravděpodobně vystaveny doxylamin-hydrogensukcinátu prostřednictvím mateřského mléka, byla hlášena excitace, podrážděnost a sedace. Kojenci s apnoe nebo jinými respiračními syndromy mohou být zvláště citliví na sedativní účinky tohoto léčivého přípravku, což vede ke zhoršení jejich apnoe nebo dechové kondice.

Pyridoxin-hydrochlorid/jeho metabolity jsou vylučovány do lidského mléka. U kojenců, kteří byli pravděpodobně vystaveni působení pyridoxin-hydrochloridu prostřednictvím mateřského mléka, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Protože novorozenci mohou být citlivější na účinky antihistaminik a na paradoxní podrážděnost a excitaci, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Podávání tohoto léčivého přípravku během kojení se nedoporučuje.

Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/vysadit léčbu tímto léčivým přípravkem, přičemž je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Pro člověka nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek může způsobit somnolenci a rozmazané vidění, zejména během prvních několika dnů léčby. Ženy se mají při používání tohoto léčivého přípravku vyhnout činnostem vyžadujícím plnou duševní bdělost, jako je řízení nebo obsluha těžkých strojů, dokud jim to jejich lékař nepovolí.

4.8. Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Informace o nežádoucích účincích jsou odvozeny z klinických studií a celosvětových zkušeností po uvedení přípravku na trh.

S použitím této kombinace léčivých přípravků (doxylamin-hydrogensukcinát a pyridoxin-hydrochlorid) jsou k dispozici rozsáhlé klinické zkušenosti. Do dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie trvající 15 dnů bylo zahrnuto 261 žen s těhotenskou nauzeou a zvracením, z nichž

128 bylo léčeno placebem a 133 doxylamin-hydrogensukcinátem/pyridoxin-hydrochloridem. Průměrný gestační věk při zařazení do studie byl 9,3 týdne; rozsah těhotenství byl od 7 do 14 týdnů. Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou byl podobný jak u skupiny s léčbou, tak u skupiny s placebem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ($\geq 5\%$ a vyšší než u placeba) byla somnolence.

b. Tabelární přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií a/nebo použití přípravku po uvedení na trh a zkušenostech s jiným podobným léčivým přípravkem obsahujícím stejné léčivé látky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA s použitím následující konvence pro četnost: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Četnost nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nelze určit, protože jsou odvozeny ze spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Poruchy krve a lymfatického systému	hemolytická anemie	vzácné
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita	není známo
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti	méně časté
	agitace	vzácné
	pocit úzkosti, pocit dezorientace, insomnie, noční můry	není známo
Poruchy nervového systému	somnolence	velmi časté
	závrať	časté
	třes, křeče	vzácné
	bolest hlavy, migréna, parestezie, psychomotorická hyperaktivita	není známo
Poruchy oka	diplopie, glaukom	méně časté
	rozmazané vidění, poruchy vizu	není známo
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	méně časté
	vertigo	není známo
Srdeční poruchy	palpitace, tachykardie	není známo
Cévní poruchy	ortostatická hypotenze	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	zvýšená bronchiální sekrece	časté
	dyspnoe	není známo
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	časté
	nauzea, zvracení	méně časté
	abdominální distenze, bolest břicha, zácpa, průjem	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	fotosenzitivní reakce	méně časté
	hyperhidróza, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka	není známo

Poruchy ledvin a močových cest	dysurie, retence moči	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únav	časté
	astenie, periferní edém	méně časté
	hrudní diskomfort, malátnost	není známo

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Pokud se tento léčivý přípravek užívá spolu s látkami tlumícími CNS včetně alkoholu, může se objevit těžká ospalost (viz body 4.4 a 4.5).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) mohou prodloužit a zesílit anticholinergní účinky tohoto léčivého přípravku (viz body 4.3 a 4.5).

Možné skupinové nežádoucí anticholinergní účinky spojené s užíváním antihistaminik obecně zahrnují: sucho v ústech, nosu a krku; dysurii; retenci moči; vertigo, poruchy vidění, rozmazané vidění, diplopii, tinitus; akutní zánět labyrintu; nespavost; třes, nervozitu; podrážděnost; a dyskinezi obličeje. Objevily se tíseň na hrudi, zahuštění bronchiálního sekretu, sípání, ucpaný nos, pocení, zimnice, časná menstruace, toxická psychóza, bolest hlavy, mdloby a parestezie.

U několika pacientů užívajících některá antihistaminika byla vzácně hlášena agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie. U pacientů užívajících antihistaminika se také objevila zvýšená chuť k jídlu a/nebo přírůstek hmotnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Tento léčivý přípravek je vyroben v lékové formě s prodlouženým uvolňováním; proto se známky a příznaky nemusí vyskytnout okamžitě.

Symptomy

Známky a příznaky předávkování mohou zahrnovat neklid, sucho v ústech, rozšířené zorničky, ospalost, vertigo, zmatenost a tachykardii.

Při toxických dávkách má doxylamin anticholinergní účinky včetně křečí, rhabdomyolýzy, akutního selhání ledvin, arytmií, torsade de pointes a úmrtí.

Léčba

V případě předávkování se léčba sestává z výplachu žaludku nebo podání aktivního uhlí, výplachu celého střeva a symptomatické léčby. Léčba má probíhat v souladu se schválenými léčebnými postupy.

Pediatrická populace

U dětí byly hlášeny smrtelné případy předávkování doxylaminem. Případy předávkování byly charakterizovány kómatem, záchvaty typu grand mal a srdeční a dechovou zástavou. Zdá se, že děti jsou vystaveny vysokému riziku zástavy srdce. Byla hlášena toxická dávka pro děti vyšší než 1,8 mg/kg. Tříleté dítě zemřelo 18 hodin po požití 1 000 mg doxylamin-hydrogensukcinátu. Neexistuje však žádná korelace mezi množstvím požitého doxylaminu, plazmatickou hladinou doxylaminu a klinickou symptomatologií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminika pro systémové podání, ATC kód: R06AA59

Mechanismus účinku

Tento léčivý přípravek působí prostřednictvím dvou samostatných složek. Doxylamin-hydrogensukcinát (antihistaminikum) a pyridoxin-hydrochlorid (vitamin B6) účinkují proti nauze a mají antiemetický účinek.

Doxylamin-hydrogensukcinát je derivát ethanolaminu, antihistaminika první generace, které kompetitivně, reverzibilně a nespecificky blokuje H1-receptory. Je to také nespecifický antagonist, který blokuje další receptory, jako jsou centrální nebo periferní muskarinové receptory. Antiemetický účinek doxylaminu je také spojen s bloádou centrálních cholinergních a H1 receptorů, ačkoli mechanismus účinku není znám.

Pyridoxin-hydrochlorid, vitamin rozpustný ve vodě, se přeměňuje na pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal-5'-fosfát a pyridoxamin-5'-fosfát. Ačkoli je pyridoxal 5'-fosfát hlavním aktivním antiemetickým metabolitem, k biologické aktivitě přispívají i ostatní metabolity.

Mechanismus účinku kombinace doxylamin-hydrogensukcinát a pyridoxin-hydrochlorid při léčbě těhotenské nauzey a zvracení nebyl stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku byla srovnávána s placebem ve dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické studii u 261 dospělých žen ve věku 18 let nebo starších. Průměrný gestační věk při zařazení do studie byl 9,3 týdně, rozmezí 7. až 14. týdně těhotenství. Dvě tablety tohoto léčivého přípravku byly podány před spaním v Den 1. Pokud příznaky nauzey a zvracení přetrvávaly až do odpoledních hodin 2. dne, byla ženě podána její obvyklá dávka dvou tablet večer před spaním a počínaje 3. dnem užívala jednu tabletu ráno a dvě tablety před spaním. Na základě vyhodnocení přetrvávajících příznaků při návštěvě kliniky v Den 4 (± 1 den) mohla být žena instruována, aby si vzala další tabletu uprostřed odpoledne. Denně ženy užívaly maximálně čtyři tablety (jedna ráno, jedna uprostřed odpoledne a dvě před spaním).

Během léčebného období zůstalo 19 % léčených pacientek na dvou tabletách denně, 21 % na třech tabletách denně a 60 % užívalo čtyři tablety denně.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna od výchozí hodnoty v Den 15 ve skóre Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE). Skóre PUQE zahrnuje počet denních epizod zvracení, počet denních pocitů na zvracení (zvedání žaludku) a délku denní nauzey v hodinách pro celkové skóre symptomů hodnocené od 3 (žádné příznaky) do 15 (nejzávažnější).

Na začátku bylo průměrné skóre PUQE 9,0 v rameni s léčbou a 8,8 v rameni s placebem. V rameni s léčivým přípravkem došlo k průměrnému poklesu 0,9 (95% interval spolehlivosti 0,2 až 1,2 s p-hodnotou 0,006) (zlepšení symptomů nauzey a zvracení) oproti výchozí hodnotě ve skóre PUQE v den 15 ve srovnání s placebem (viz tabulka 1).

Tabulka 1 – Změna primárního cílového parametru oproti výchozí hodnotě Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) skóre v Den 15*

PUQE skóre**	Doxylamin-hydrogensukcinát + pyridoxin-hydrochlorid	Placebo	Zlepšení po léčbě [95% interval spolehlivosti]
Změna v Den 15 oproti výchozí hodnotě	9,0 ± 2,1-4,8 ± 2,7	8,8 ± 2,1-3,9 ± 2,6	- 0,9 [- 1,2, - 0,2]

* Intent-to-Treat population s extrapolací posledního pozorování

** Skóre Pregnancy-Unique Quantification of Emese and Nausea (PUQE) zahrnovalo počet denních epizod zvracení, počet denních pocitů na zvracení (zvedání žaludku) a délku denní nauzey v hodinách pro celkové skóre symptomů hodnocené od 3 (žádné příznaky) do 15 (nejzávažnější). Výchozí stav byl definován jako skóre PUQE dokončené při vstupní návštěvě.

V literatuře byla bezpečnost a účinnost přípravku Xonvea prokázána v klinických studiích, kohortových studiích a metaanalýzách. Rozsáhlé postmarketingové zkušenosti a četné publikace nadále podporují pozitivní hodnocení přínosu a rizika tohoto léčivého přípravku při léčbě NVP u těhotných žen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tímto léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě nevolnosti a zvracení během těhotenství (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tohoto léčivého přípravku byla charakterizována u zdravých netěhotných dospělých žen. Farmakokinetické výsledky pro doxylamin a pyridoxin, včetně jejich metabolitů vitamínu B6, pyridoxalu, pyridoxal-5'-fosfátu, pyridoxaminu a pyridoxamin-5'-fosfátu, jsou shrnuty v tabulkách 2 až 5.

Absorpce

Pro posouzení bezpečnosti a farmakokinetického profilu tohoto léčivého přípravku podávaného zdravým netěhotným dospělým ženám byla provedena otevřená studie s jednotlivou dávkou (dvě tablety) a opakovanou dávkou (čtyři tablety denně). Jednotlivé dávky (dvě tablety před spaním) byly podávány ve dnech 1 a 2. Vícenásobné dávky (jedna tableta ráno, jedna tableta odpoledne a dvě tablety před spaním) byly podávány ve dnech 3-18.

Vzorky krve pro farmakokinetickou analýzu byly odebrány před a po dávce ve dnech 2 a 18, stejně jako před dávkou pouze před spaním (minimum) ve dnech 9, 10, 11, 16, 17 a 18.

Doxylamin a pyridoxin se vstřebávají v gastrointestinálním traktu, hlavně v jejunu.

C_{max} doxylaminu a pyridoxinu je dosaženo během 7,5 respektive 5,5 hodin (viz tabulka 2).

Tabulka 2 – Farmakokinetika přípravku Xonvea po podání jednotlivé dávky a po opakovaných dávkách zdravým netěhotným dospělým ženám

	Jednotlivá dávka			Opakované dávky		
	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)
doxylamin	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
pyridoxin	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
pyridoxal	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
pyridoxal-5'-fosfát	1536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6099,7 ± 1383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
pyridoxamin	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
pyridoxamin-5'-fosfát	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

Podání více dávek vedlo ke zvýšeným koncentracím doxylaminu a také ke zvýšení C_{max} doxylaminu a AUC_{0-poslední} absorpce. Doba k dosažení maximální koncentrace není ovlivněna opakovanými dávkami. Průměrný index kumulace je vyšší než 1,0, což naznačuje, že se doxylamin po opakovaném podání hromadí (viz tabulka 3).

Ačkoli u pyridoxinu nebyla pozorována žádná kumulace, průměrný index kumulace pro každý metabolit (pyridoxal, pyridoxal 5'-fosfát a pyridoxamin, pyridoxamin 5'-fosfát) je po podání více dávek vyšší než 1,0. Doba do dosažení maximální koncentrace není ovlivněna opakovanými dávkami (viz tabulka 2).

Tabulka 3 – Farmakokinetika doxylaminu a pyridoxinu po podání jednotlivé dávky a po opakovaných dávkách přípravku Xonvea zdravým netěhotným dospělým ženám

		AUC _{0-poslední} (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} eliminační (h)
Doxylamin Průměrná ± směrodatná odchylka N=18	Jednotlivá	911,4 ± 205,6	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	Opakovaná	3661,3 ± 1279,2	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
Pyridoxin Průměrná ± směrodatná odchylka N=18	Jednotlivá	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	Opakovaná	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

Podání s potravou zpomaluje vstřebávání doxylaminu i pyridoxinu. Toto zpoždění je spojeno s nižší maximální koncentrací doxylaminu, ale rozsah absorpce není ovlivněn (viz tabulka 4).

Vliv potravy na maximální koncentraci a rozsah absorpce pyridoxinové složky je složitější, protože na biologické aktivitě se podílejí i metabolity pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfát a pyridoxamin 5'-fosfát. Jídlo významně snižuje biologickou dostupnost pyridoxinu a pyridoxalu a snižuje jejich C_{max} a AUC přibližně o 50 % ve srovnání se stavem nalačno. Naproti tomu jídlo mírně zvyšuje C_{max} pyridoxal-5'-fosfátu a rozsah absorpce. Pokud jde o pyridoxamin a pyridoxamin-5'-fosfát, zdá se, že rychlost a rozsah absorpce při podání s potravou klesá.

Tabulka 4 – Farmakokinetika doxylaminu a pyridoxinu po podání přípravku Xonvea nalačno a s potravou zdravým netěhotným dospělým ženám

		AUC _{0-t} (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} eliminační (h)
Doxylamin Průměrná± směrodatná odchylka N=42	Jednotlivá	1407,2 ± 336,9	1447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	Opakovaná	1488,0 ± 463,2	1579,0 ± 422,7 ^a	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 ^a
Pyridoxin Průměrná± směrodatná odchylka N=42	Jednotlivá	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 ^c	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 ^c
	Opakovaná	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 ^b	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 ^b

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

Distribuce

Pyridoxin se silně váže na bílkoviny, především na albumin. Jeho hlavní aktivní metabolit pyridoxal 5'-fosfát (PLP) tvoří nejméně 60 % koncentrací cirkulujícího vitamínu B6.

Biotransformace

Doxylamin je biotransformován v játrech N-dealkylací na své hlavní metabolity N-desmethyl-doxylamin a N,N-didesmethyldoxylamin.

Pyridoxin je prekurzor léčiva a je primárně metabolizován v játrech.

Eliminace

Hlavní metabolity doxylaminu, N-desmethyl-doxylaminu a N,N-didesmethyldoxylaminu, jsou vylučovány ledvinami.

Konečný eliminační poločas doxylaminu a pyridoxinu jsou 12,6 hodin, respektive 0,4 hodiny (viz tabulka 5).

Tabulka 5 – Konečný eliminační poločas (t_{1/2 el}) po podání jednotlivé dávky dvou tablet přípravku Xonvea nalačno zdravým netěhotným dospělým ženám

	t _{1/2 el} (h)
doxylamin	12,6 ± 3,4
pyridoxin	0,4 ± 0,2
pyridoxal	2,1 ± 2,2
pyridoxal-5'-fosfát	81,6 ± 42,2
pyridoxamin	3,1 ± 2,5
pyridoxamin-5'-fosfát	66,5 ± 51,3

Porucha funkce jater: U pacientek s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

Porucha funkce ledvin: U pacientek s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na dostupných údajích o toxicitě po opakovaných dávkách, genotoxicitě a karcinogenním potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Ve studii reprodukční toxicity provedené u potkanů s lékem obsahujícím stejné koncentrace doxylamin-hydrogensukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu byla toxicita pro matku pozorována pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití. Vývojová toxicita (včetně snížené prenatální životaschopnosti a snížené tělesné hmotnosti plodu při narození, snížené osifikace plodu na předních distálních končetinách) se objevila pouze v přítomnosti toxicity pro matku (v dávkách 60krát vyšších, než je maximální doporučená dávka na mg/m² u člověka). Nejsou hlášeny žádné teratogenní účinky.

Preklinická data (založená na studiích toxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity) neodhalila žádná zvláštní rizika než ta, která mohou být vysvětlena známým hormonálním profilem ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
tříkřemičitan hořečnatý
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

hypromelóza (E464)
makrogol (400) (E1521)
makrogol (8000) (E1521)
kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (1:1)
mastek (E553b)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
hydrogenuhlíčan sodný (E500)
natrium-lauryl-sulfát(E487)
triethyl-citrát
simetikonová emulze
oxid titaničitý (E171)
polysorbát 80 (E433)

Voskový potah

karnaubský vosk

Potiskový inkoust

šelak (E904)
hlinitý lak červeně allura AC (E129)
propylenglykol (E1520)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

simetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

42 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný Al/PVC/Al blistr.

Balení s 10, 20, 30, 40, 50 a 60 enterosolventními tabletami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 – Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

20/004/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 9. 2022