

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xonvea 20 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 20 mg doxylamin-hydrogensukcinátu a 20 mg pyridoxin-hydrochloridu. Xonvea se skládá z jádra potaženého enterosolventní bariérou, které obsahuje 10 mg doxylamin-hydrogensukcinátu a 10 mg pyridoxin-hydrochloridu a z vícevrstvého potahu s okamžitým uvolňováním obsahujícího 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), což je azobarvivo.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Růžové, kulaté, potahované tablety s růžovým obrázkem těhotné ženy na jedné straně a písmenem „D“ na druhé straně. Tableta má průměr přibližně 9 mm a tloušťku 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xonvea je indikován k symptomatické léčbě nauzey a zvracení u těhotných žen od 18 let, u nichž nebyla účinná konzervativní léčba (např. změna životního stylu a dieta).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku Xonvea je jedna tableta (20 mg/20 mg) večer před spaním v Den 1 a Den 2. Pokud tato dávka neposkytne v Den 2 dostatečnou kontrolu symptomů, může být v Den 3 dávka zvýšena o jednu tabletu (20 mg/20 mg), ráno se užije jedna tableta a večer před spaním jedna tableta (20 mg/20 mg), celkově dvě tablety denně. Maximální doporučená denní dávka jsou dvě tablety, jedna tableta ráno, jedna tableta večer před spaním (maximálně 40 mg/40 mg). 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.

U některých žen může být dosaženo kontroly příznaků při přechodných dávkách 30 mg/30 mg. Této dávky není možné dosáhnout s přípravkem Xonvea 20 mg/20 mg. Dostupné jsou i jiné lékové formy

doxylamin-hydrogensukcinátu/pyridoxin-hydrochloridu, které poskytují větší flexibilitu při úpravě dávky podle závažnosti symptomů. U přípravku Xonvea 20 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním sestává maximální doporučená denní dávka 40 mg/40 mg pouze ze dvou tablet denně.

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

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientek s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Vzhledem k možnému snížení metabolismu se však doporučuje opatrnost a je potřeba zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické studie u pacientek s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Vzhledem k možné kumulaci metabolitů se však doporučuje opatrnost a 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). Tablety se polykají vcelku, nesmí se drtit, kousat nebo lámat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné použití s inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo použití přípravku Xonvea do 14 dnů po jejich vysazení (viz bod 4.5).

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 snižují 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.

Kombinace doxylamin/pyridoxin nebyla studována v případech hyperemesis gravidarum; proto je třeba v těchto případech postupovat opatrně. 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 (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.

U pacientek s hypokalemií nebo jinými poruchami elektrolytů musí být vyhodnocena vhodnost léčby.

Riziko zneužívání a drogové závislosti na doxylaminu je nízké. Výskyt známek naznačujících zneužití nebo závislost má být pečlivě sledován, zejména u pacientek s anamnézou poruch spojených s užíváním drog.

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).

Interference s kožními testy na alergie

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

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

Znamé nebo teoretické interakce s antihistaminiky ze skupiny ethanolaminů:

- Anticholinergika (tricyklická antidepresiva, IMAO, neuroleptika): mohou zvýšit toxicitu vzhledem aditivním anticholinerním účinkům. Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) prodlužují a zesilují anticholinerní účinky antihistaminik, proto je souběžné použití přípravku Xonvea a jeho použití do 14 dní po ukončení podávání IMAO kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Sedativa (barbituráty, benzodiazepiny, antipsychotika, opiátová analgetika): mohou zvýšit hypnotický účinek.
- Současné použití s látkami s tlumícím účinkem na centrální nervový systém (CNS) včetně alkoholu, hypnotických sedativ a trankvilizérů se nedoporučuje. Tyto kombinace mohou vyústit v závažnou ospalost (viz bod 4.8).
- 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 změnou 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).
- Vzhledem k nedostatku údajů je potřeba se preventivně vyhnout současnému podávání s inhibitory cytochromu P450 (např. azolovým derivátům nebo makrolidům).
- Je potřeba se vyhnout současnému podávání s léčivými látkami, která způsobují poruchy v rovnováze elektrolytů jako je hypokalemie nebo hypomagnezemie (např. některá diuretika).

Anticholinerní 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.

Znamé 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 (viz bod 5.2). 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 včetně dvou metaanalýz s více než 168000 pacientkami a 18000 expozicemi kombinaci doxylaminu/pyridoxinu během prvního trimestru nenaznačuje žádnou malformační ani fetoneonatální toxicitu doxylamin-hydrogensukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu.

Kojení

Molekulární hmotnost doxylamin-hydrogensukcinátu je natolik nízká, že lze očekávat jeho přechod do mateřského mléka. U kojených 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 respiračních onemocnění.

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 má mírný až výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Tento léčivý přípravek může způsobit somnolenci a rozmazané vidění, zejména během prvních několika dnů léčby (viz bod 4.8). Ženy se mají při používání tohoto léčivého přípravku vyhýbat 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. Ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii trvající 15 dnů s 261 ženami s těhotenskou nauzeou a zvracením (128 bylo léčeno

placebem a 133 doxylamin-hydrogensukcinátem/pyridoxin-hydrochloridem) byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ($\geq 5\%$ a vyšší než u placeba) 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	tinitus	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
	nausea, 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	únava	časté
	astenie, periferní edém	méně časté

	hrudní dyskomfort, 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 anemie, 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 kardiopulmonální zástavy. 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 týdne, rozmezí 7. až 14. týden těhotenství.

Studie účinnosti byla provedena s 10mg/10mg enterosolventní tabletovou formou doxylaminu a pyridoxinu. I když je model uvolňování z 20mg/20mg tablety s řízeným uvolňováním (s okamžitým uvolňováním a enterosolventní složkou) přípravku Xonvea odlišný od schématu uvolňování z lékové formy enterosolventních tablet doxylaminu a pyridoxinu 10 mg/10 mg, po podání stejné denní dávky byly prokázány srovnatelné expozice (90% CI v rozmezí 80-125 %) pro AUC, C_{max} a C_{min} pro doxylamin a pyridoxal-5'-fosfát, a proto výsledky studie účinnosti s 10 mg/10mg enterosolventními tabletami jsou také podpůrné pro 20mg/20mg tablety přípravku Xonvea.

Dvě enterosolventní tablety 10mg/10mg 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), tedy 40 mg doxylaminu a 40 mg pyridoxinu.

Během léčebného období užívalo 60 % pacientek v rameni s léčbou maximální denní dávku 40 mg doxylaminu a 40 mg pyridoxinu.

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]
Výchozí hodnota	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Změna v Den 15 oproti výchozí hodnotě	-4,8 ± 2,7	-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.

§ Vypočtený Cohenův d koeficient = 0,34. Rozdíl v průměrném snížení skóre PUQE je považován za „středně velký účinek“ podle Cohenova koeficientu d (0,34), kde >0,20 = střední účinek.

V literatuře byla bezpečnost a účinnost přípravku kombinace doxylamin-hydrogensukcinátu a pyridoxin-hydrochloridu prokázána v léčbě NVP u těhotných žen.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Xonvea nebyla u pediatrické populace stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Xonvea byla charakterizována u zdravých netěhotných dospělých žen ve studii s jednotlivou dávkou (jedna tableta) a studii s opakovaným podáním (dvě tablety denně ode Dne 1 až 11).

Absorpce

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

Po podání jednotlivé dávky ve formě tablety s řízeným uvolňováním byl dosažen střední peak plazmatické koncentrace doxylaminu a pyridoxinu za 4,5 resp. 0,5 hodiny.

Podání opakovaných dávek vedlo:

- Ke zvýšené koncentraci doxylaminu a zvýšení C_{max} o 1,8 a AUC absorpce o 2,0. Doba k dosažení maximální koncentrace byla po opakovaných dávkách snížena z průměrných 20,0 hodin (rozmezí 2,00-23,00) na 3,50 hodiny (rozmezí 1,00-20,00). Průměrný index kumulace byl 1,99, což naznačuje, že se doxylamin po opakovaném podání hromadí.
- Ačkoli u pyridoxinu nebyla pozorována žádná kumulace, průměrný index kumulace pro hlavní aktivní metabolit pyridoxal 5'-fosfát byl po podání opakovaných dávek 2,61. Doba do dosažení maximální koncentrace byla mírně ovlivněna opakovanými dávkami z průměrných 21,0 hodin (rozmezí 15,0-23,9) na 15,0 hodin (rozmezí 2,00-24,0).

Ve zkřížené klinické studii s jednotlivou dávkou s účinkem jídla provedené s 23 zdravými premenopauzálními ženami:

- Podání vysoce tučného a kalorického jídla zpomalilo vstřebávání doxylaminu, pyridoxinu a metabolitů pyridoxinu. Toto zpoždění bylo spojeno s nižšími maximálními koncentracemi doxylaminu, pyridoxinu a pyridoxalu.
- Rozsah absorpce pyridoxinu byl snížen. Vliv potravy na maximální koncentraci a rozsah absorpce pyridoxinové složky je složitější, protože k biologické aktivitě přispívají také metabolity pyridoxinu jako pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfát a pyridoxamin 5'-fosfát.
- Jídlo významně snížilo biologickou dostupnost pyridoxinu, snížilo jeho C_{max} o přibližně 67 % a AUC o 37 % ve srovnání se stavem nalačno. Naproti tomu jídlo neovlivnilo C_{max} a AUC hlavního aktivního metabolitu pyridoxal-5'-fosfátu.

Distribuce

Doxylamin se slabě váže na bílkoviny (nevázaná frakce u potkanů je 28,7 %), je vysoce permeabilní a není substrátem P-glykoproteinu, což vede k rozsáhlé distribuci do tkání. Doxylamin prochází hematoencefalickou bariérou a má vysokou afinitu k H1 receptorům.

Pyridoxin se silně váže na bílkoviny, především na albumin. Jeho metabolity, pyridoxal a pyridoxal 5'-fosfát, se částečně, resp. téměř zcela vážou na plazmatický albumin. Jeho hlavní aktivní metabolit pyridoxal 5'-fosfát (PLP) tvoří nejméně 60 % koncentrací cirkulujícího vitamínu B6.

Biotransformace

Doxylamin je biotransformován v játrech primárně enzymy cytochromu P450 CY2D6, CYP1A2 a CYP2C9 na své hlavní metabolity N-desmethyl-doxylamin a N,N-didesmethyl-doxylamin. Pyridoxin je pro léčivo primárně metabolizované v játrech s vysokým first-pass efektem. Metabolické schéma pyridoxinu je komplexní, s tvorbou primárních a sekundárních metabolitů spolu s interkonverzí zpět na pyridoxin. Pyridoxin a jeho metabolity, pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfát a pyridoxamin 5'-fosfát přispívají k biologické aktivitě.

Eliminace

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

Eliminace ledvinami je také hlavní cestou vylučování derivátů metabolismu pyridoxinu (uvádí se 74 % ze 100mg intravenózní dávky pyridoxinu), hlavně jako neaktivní formy kyseliny 4-pyridoxové.

Po podání jednotlivé dávky ve formě tablety s řízeným uvolňováním jsou konečné eliminační poločasy doxylaminu a pyridoxinu 12,43 a 0,27 hodin, v daném pořadí.

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.

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)
kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (1:1)
mastek (E553b)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
hydrogenuhličitan sodný (E500)
natrium-lauryl-sulfát (E487)
triethyl-citrát
částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
červený oxid železitý
simetikonová emulze

Vosková potahová vrstva

karnaubský vosk

Potiskový inkoust

šelak (E904)
hlinitý lak červeně allura AC (E129)
propylenglykol (E1520)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
simetikon
hydroxid amonný 28% (E527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr.

Balení s 10, 20, 30 a 40 tabletami s řízeným uvolňováním. 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

20/378/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 4. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 4. 2023