

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xonvea 10 mg/10 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 10 mg doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a 10 mg pyridoxínium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 0,008 mg hlinitého laku červenej Allura AC (E129).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta.

Biele, okrúhle, filmom obalené tablety s ružovým obrázkom tehotnej ženy na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xonvea je indikovaná na symptomatickú liečbu nevoľnosti a vracania v tehotenstve (NVP, nausea and vomiting of pregnancy) u žien, ktoré nereagujú na konzervatívny spôsob liečby.

Obmedzenia pri použití: Kombinácia doxylamín/pyridoxín sa neskúmala pri *hyperemesis gravidarum* (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka sú dve tablety pred spaním (1. deň). Ak táto dávka zabezpečí primeranú kontrolu symptómov, pacientka môže pokračovať nasledujúci deň v užívaní dvoch tabliet pred spaním. Ak však symptómy pretrvávajú do popoludnia 2. dňa, pacientka má pokračovať v obvyklej dávke dvoch tabliet pred spaním (2. deň) a na 3. deň užiť tri tablety (jedna tableta ráno a dve tablety pred spaním). Ak tri tablety nezabezpečia primeranú kontrolou symptómov na 3. deň, pacientka môže užiť štyri tablety od 4. dňa (jedna tableta ráno, jedna tableta popoludní a dve tablety pred spaním).

Maximálna odporúčaná denná dávka sú štyri tablety (jedna ráno, jedna popoludní a dve pred spaním).

Xonvea sa má užívať podľa lekárskeho prepisu a nie podľa potreby. Pokračujúce užívanie lieku Xonvea sa má s postupujúcim tehotenstvom prehodnotiť.

Aby sa predišlo náhlemu návratu nevoľnosti a vracania, príznakov tehotenstva, sa v prípade prerušenia liečby odporúča postupné znižovanie dávky lieku Xonvea.

Porucha funkcie pečene

U pacientok s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie. U týchto pacientok sa však odporúča opatrnosť z dôvodu možného spomalenia metabolizmu, existuje možnosť úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie. U týchto pacientok sa však odporúča opatrnosť vzhľadom na možnosť akumulácie metabolitov, existuje možnosť úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Xonvea sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatku klinických údajov (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Xonvea sa má užiť na prázdny žalúdok a zapiť pohárom vody (pozri časť 4.5). Gastrorezistentné tablety sa majú prehltnúť celé, nesmú sa drviť, deliť ani žuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie so silnými inhibítormi izoenzýmov CYP450.

Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Xonvea môže spôsobiť somnolenciu kvôli anticholinergickým vlastnostiam doxylamínium-hydrogen-sukcinátu, antihistaminika (pozri časť 4.8).

Použitie lieku Xonvea sa neodporúča, ak žena súbežne užíva lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu (pozri časť 4.5).

Xonvea má anticholinergné vlastnosti, a preto sa má používať opatrne u pacientok s: astmou, zvýšeným vnútroočným tlakom, glaukómom s úzkym uhlom, stenózujúcim peptickým vredom, pyloroduodenálnou obštrukciou a obštrukciou hrdla močového mechúra nakoľko anticholinergné účinky tohto lieku môžu zhoršiť tieto stavy.

Xonvea sa má tiež používať s opatrnosťou u pacientok s astmou alebo inými poruchami dýchania, ako je chronická bronchitída a pľúcny emfyzém. Ukázalo sa, že antihistaminiká znižujú objem bronchiálnych sekrétov a zvyšujú ich viskozitu, čo sťažuje bronchiálnu expektoráciu. Výsledkom môže byť obštrukcia dýchania, ktorá môže tieto stavy zhoršiť. Preto je u týchto pacientok potrebná opatrnosť.

Xonvea sa má používať opatrne u pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Metabolizmus doxylamínu a pyridoxínu však môže byť teoreticky znížený v prípade poruchy funkcie pečene. V prípade poruchy funkcie obličiek môže tiež dôjsť k teoretickej akumulácii metabolitov.

Xonvea obsahuje pyridoxínium-chlorid, analóg vitamínu B6, preto je potrebné vyhodnotiť ďalšie hladiny vitamínu B6 v potrave a doplnkoch.

Pre túto kombináciu doxylamín/pyridoxín existujú obmedzené dôkazy v prípadoch *hyperemesis gravidarum*. Tieto pacientky majú byť liečené špecialistom. Skorá liečba symptómov súvisiacich s rannou nevoľnosťou typickou v tehotenstve, sa odporúča na prevenciu progresie do *hyperemesis gravidarum*. Opatrnosť by mala byť u pacientiek s *hyperemesis gravidarum*, keďže táto kombinácia nebola v týchto prípadoch skúmaná (pozri časť 4.1).

Fotosenzitívne reakcie: hoci nie sú zaznamenané pri doxylamíne, bola však pozorovaná zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo s fotodermatitídou u niektorých antihistaminík, preto sa počas liečby treba vyhnúť opaľovaniu.

Ototoxické lieky: sedatívne antihistaminiká triedy etanolamínu, ako napr. doxylamín, by mohli maskovať varovné príznaky poškodenia spôsobeného ototoxickými liekmi, ako napr. antibakteriálne aminoglykozidy, karboplatina, cisplatina, chlorochín a erytromycín.

U pacientok s epilepsiou je potrebná opatrnosť, keďže užívanie antihistaminika bolo príležitostne spojené s paradoxnými reakciami hyperexcitability, dokonca aj pri terapeutických dávkach.

V dôsledku zníženého potenia spôsobeného anticholinergnými účinkami môžu antihistaminiká zhoršiť príznaky dehydratácie a úpalu.

U pacientok so syndrómom dlhého QT intervalu je potrebné prijať osobitné opatrenia, keďže antihistaminiká môžu predĺžiť spomínaný QT interval, aj keď tento účinok nie je špecifický pri doxylamíne v terapeutickej dávke.

Hypokaliémia alebo iné poruchy elektrolytov.

Riziko zneužívania a drogovej závislosti doxylamínu je nízke. Výskyt prejavov naznačujúce zneužívanie alebo závislosť treba starostlivo sledovať, najmä u pacientok s poruchami užívania drog v anamnéze.

Interferencia s alergickými kožnými testami

Antihistaminiká môžu potlačiť kožnú histamínovú reakciu na alergény a majú sa prerušiť niekoľko dní pred kožným testom.

Boli hlásené falošne pozitívne skriningové testy moču na metadón, opiáty, a fencyklidín fosfát (PCP, phencyclidine phosphate) v súvislosti s použitím doxylamínium-hydrogen-sukcinátu/pyridoxínium-chloridu (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje hlinitý lak červenej Allura AC (E129), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Známe alebo teoretické interakcie s antihistaminikami zo skupiny etanolamínov:

Anticholinergiká (tricyklické antidepresíva, IMAO, neuroleptiká): môžu zvyšovať toxicitu v dôsledku pridania ich anticholinergných účinkov.

Sedatíva (barbituráty, benzodiazepíny, antipsychotiká, opioidné analgetiká): môžu zvýšiť hypnotický účinok.

Antihypertenzíva so sedatívnym účinkom na CNS (najmä alfametyldopa): pri podávaní môžu zvýšiť sedatívny účinok s antihistaminikami.

Alkohol: bola hlásená zvýšená toxicita so zmenami intelektuálnych a psychomotorických schopností v niektorých skúšaníach. Mechanizmus nebol stanovený.

Oxybát sodný: kombinácia s doxylamínom sa neodporúča z dôvodu jeho významného tlmivého účinku na CNS.

Ototoxické lieky: sedatívne antihistaminiká triedy etanolamínu, ako napr doxylamín, môžu maskovať varovné príznaky poškodenia spôsobeného ototoxicitou liekov, ako sú antibakteriálne aminoglykozidy.

Fotosenzibilizačné lieky: súbežné užívanie antihistaminík s inými fotosenzibilizačnými liekmi ako amiodarón, chinidín, imipramín, doxepín, amitriptylín, griseofulvín, chlórfeniramín, piroxikam, furosemid, okrem iného aj kaptopril, môže mať aditívne fotosenzibilizačné účinky.

Pretože viacero antihistaminík môže predĺžiť QT interval, hoci tento účinok sa nepozoroval pri doxylamíne v terapeutickej dávke, je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu liekov, ktoré predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká, niektoré antibiotiká, niektoré lieky na maláriu, určité antihistaminiká, niektoré antilipidemické lieky alebo niektoré neuroleptické lieky).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu inhibítorov cytochrómu P-450 (napr. azolové deriváty alebo makrolidy).

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu liekov, ktoré spôsobujú poruchy elektrolytov ako napr. hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu (napr. niektorým diuretikám).

Anticholinergné účinky doxylamínu môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom testov dermálnej precitlivenosti s obsahom antigénov. Preto sa odporúča prerušiť liečbu niekoľko dní pred začatím testu.

Známe alebo teoretické interakcie s pyridoxínom

Zníženie účinku levodopy, hoci k nemu nedochádza pri súbežnom podávaní s inhibítorom dopa dekarboxylázy.

Bolo opísané zníženie plazmatických hladín niektorých antiepileptík, ako napr. fenobarbital a fenytoín.

Niektoré liečivá ako hydroxyzín, izoniazid alebo penicilamín môžu interferovať s pyridoxínom a môžu zvýšiť požiadavky na vitamín B6.

Jedlo

Skúšanie účinku jedla ukázalo, že oneskorenie nástupu účinku lieku Xonvea sa môže ešte oddialiť ak sa tablety užívajú s jedlom, môže dôjsť k zníženiu absorpcie. Preto sa má Xonvea užiť nalačno s pohárom vody (pozri časť 4.2).

Interferencia skrínungu moču pre metadón, opiáty a PCP

Pri užití doxylamínium-hydrogen-sukcinátu/pyridoxínium-chloridu môže dôjsť k falošne pozitívnemu skrínungu liečiv na metadón, opiáty a PCP v moči. Na potvrdenie identity látky v prípade pozitívneho výsledku imunologického testu sa majú použiť potvrdzujúce testy, ako napríklad hmotnostná spektrometria s plynovou chromatografiou (GC-MS).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Xonvea je určená na použitie u tehotných žien.

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a pyridoxínium-chloridu.

Dojčenie

Molekulová hmotnosť doxylamínium-hydrogen-sukcinátu je dostatočne nízka, aby sa dalo očakávať vylučovanie do ľudského mlieka. U dojčiat, ktoré boli pravdepodobne vystavené doxylamínium-hydrogen-sukcinátu prostredníctvom materského mlieka, bolo hlásené rozrušenie, podráždenosť a sedácia. Dojčatá s apnoe alebo inými respiračnými syndrómami môžu byť obzvlášť citlivé na sedatívne účinky lieku Xonvea, ktoré majú za následok zhoršenie ich apnoe alebo respiračných stavov.

Metabolity pyridoxínium-chloridu sa vylučujú do ľudského mlieka. Neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti u dojčiat pravdepodobne vystavených pyridoxínium-chloridu prostredníctvom materského mlieka.

Keďže novorodenci môžu byť citlivejší na účinky antihistaminík a na paradoxnú podráždenosť a excitáciu, riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Tento liek sa neodporúča užívať počas laktácie.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu týmto liekom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu .

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o ľuďoch.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek môže spôsobiť somnolenciu a rozmazané videnie, najmä počas prvých dní liečby. Ženy sa majú vyhýbať činnostiam, ktoré vyžadujú úplnú duševnú bdelosť, ako je vedenie vozidla alebo obsluha ťažkých strojov počas užívania tohto lieku, kým im to ich ošetrojúci lekár nepovolí.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Informácie o nežiaducich reakciách sú odvodené z klinických skúšaní a celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh.

O použití kombinácie liečiv v tomto lieku (doxylamínium-hydrogen-sukcinát a pyridoxínium-chlorid) existujú rozsiahle klinické skúsenosti. Do dvojito zaslepeného, randomizovaného, placebom kontrolovaného skúšania s trvaním 15 dní bolo zaradených 261 žien s nauzeou a vracaním v tehotenstve, z toho 128 bolo liečených placebom a 133 doxylamínium-hydrogen-sukcinátom/pyridoxínium-chloridom. Priemerný gestačný vek pri zápise bol 9,3 týždňa; obdobie gravidity bolo od 7 do 14 týždňov. Výskyt nežiaducich udalostí spojených s liečbou bol podobný v liečebnej aj v placebovej skupine.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou ($\geq 5\%$ a presahujúcou mieru v placebe) bola somnolencia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh s týmto liekom a iným podobným liekom obsahujúcim rovnaké účinné látky.

Nežiaduce účinky sú zobrazené podľa tried orgánových systémov MedDRA a pre frekvenciu výskytu sa používajú nasledujúce konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$); veľmi zriedkavé ($<1/10000$); neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvenciu nežiaducich reakcií hlásených počas používania po uvedení lieku na trh nie je možné určiť, pretože sú odvodené zo spontánnych hlásení. V dôsledku toho je frekvencia týchto nežiaducich udalostí klasifikovaná ako "neznáme".

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	hemolytická anémia	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	neznáme
Psychické poruchy	stav zmätenosti	menej časté
	vzrušenie	zriedkavé
	úzkosť, dezorientácia, nespavosť, podráždenosť, nočné mory	neznáme
Poruchy nervového systému	somnolencia	veľmi časté
	závraty	časté
	chvenie, záchvaty	zriedkavé
	bolesť hlavy, migrény, parestézia, psychomotorická hyperaktivita	neznáme
Poruchy oka	diplópia, glaukóm	menej časté
	rozmazané videnie, poruchy videnia	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	menej časté
	vertigo	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácia, tachykardia	neznáme
Poruchy ciev	ortostatická hypotenzia	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zvýšená bronchiálna sekrécia	časté
	dyspnoe	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	suché ústa	časté
	nevoľnosť, vracanie	menej časté
	distenzia brucha, bolesť brucha, zápcha, hnačka	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	fotosenzitívne reakcie	menej časté
	hyperhidróza, pruritus, vyrážka, makulopapulárna vyrážka	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté
	asténia, periférny edém	menej časté
	nepohodlie na hrudníku, malátnosť	neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ak sa Xonvea užíva spolu s liekmi s tlmivým účinkom na CNS vrátane alkoholu, môže dôjsť k ťažkej ospalosti. (Pozri časti 4.4 a 4.5).

Anticholinergické účinky lieku Xonvea môžu byť predĺžené a zosilnené inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Možné nežiaduce anticholinergické účinky spojené s užívaním triedy antihistaminík vo všeobecnosti zahŕňajú: sucho v ústach, nose a hrdle, dyzúria, retencia moču, vertigo, poruchy videnia, rozmazané videnie, diplopia, tinnitus, akútna labyrintitída, nespavosť, chvenie, nervozita, podráždenosť a dyskinéza tváre. Vyskytlo sa napätie v hrudníku, zhrubnutie prieduškových sekrétov, sipot, upchatie nosa, potenie, zimnica, skoršia menštruácia, toxická psychóza, bolesť hlavy, mdloby a parestézia.

Zriedkavo bola u niekoľkých pacientok užívajúcich niektoré antihistaminiká hlásená agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia. Zvýšená chuť do jedla a/alebo prírastok hmotnosti sa vyskytli aj u pacientok užívajúcich antihistaminiká.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Liek Xonvea sú tablety s oneskoreným uvoľňovaním; preto príznaky a symptómy nemusia byť zjavné okamžite.

Symptómy

Prejavy a symptómy predávkovania môžu zahŕňať nepokoj, sucho v ústach, rozšírené zreničky, ospalosť, vertigo, duševnú zmätenosť a tachykardiu.

V toxických dávkach doxylamín vykazuje anticholinergné účinky vrátane záchvatov, rabdomyolýzy, akútneho zlyhania obličiek, arytmie, *torsade de pointes* a smrti.

Manažment

V prípade predávkovania liečba pozostáva z výplachu žalúdka alebo aktívneho uhlia, výplachu celého čreva a symptomatickej liečby. Manažment má byť v súlade so zavedenými liečebnými postupmi.

Pediatrická populácia

Boli hlásené smrteľné prípady predávkovania doxylamínom u detí. Prípady predávkovania boli charakterizované kómou, záchvatmi typu grand mal (veľký epileptický záchvat) a zástavou srdca a dýchania. Zdá sa, že deti sú vystavené vysokému riziku zástavy srdca a dýchania. Bola hlásená toxická dávka pre deti vyššia ako 1,8 mg/kg. 3-ročné dieťa zomrelo 18 hodín po požití 1000 mg doxylamínium-hydrogen-sukcinátu. Neexistuje však žiadna korelácia medzi množstvom užitého doxylamínu, plazmatickou hladinou doxylamínu a klinickou symptomatológiou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminiká na systémové použitie, ATC kód: R06AA59.

Mechanizmus účinku

Tento liek obsahuje dve rôzne liečivá. Doxylamínium-hydrogen-sukcinát (antihistaminikum) a pyridoxínium-chlorid (vitamín B6), ktoré pôsobia proti nauzee a majú antiemetický účinok.

Doxylamínium-hydrogen-sukcinát je etanolamínový derivát, antihistaminikum prvej generácie, ktorý kompetitívne, reverzibilne a nešpecificky blokuje H1- receptory. Je tiež nešpecifickým antagonistom, ktorý blokuje iné receptory, ako napr centrálné alebo periférne muskarínové receptory. Antiemetický

účinok doxylamínu je tiež spojený s blokovaním centrálnych cholinergných a H1 receptorov, hoci mechanizmus účinku nie je známy.

Pyridoxínium-chlorid, vitamín rozpustný vo vode, sa premieňa na pyridoxal, pyridoxamín, pyridoxal-5'-fosfát a pyridoxamín-5'-fosfát. Hoci je pyridoxal 5'-fosfát hlavným aktívnym antiemetickým metabolitom, ostatné metabolity tiež prispievajú k biologickej aktivite.

Mechanizmus účinku kombinácie doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a pyridoxínium-chloridu na liečbu nevoľnosti a vracania počas tehotenstva nebol stanovený.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku sa porovnávala s placebom v dvojito zaslepenom, randomizovanom, multicentrickom skúšaní u 261 dospelých žien vo veku 18 rokov alebo starších. Priemerný gestačný vek pri zaradení do skúšania bol 9,3 týždňa, v rozmedzí 7 až 14 týždňov tehotenstva. V Deň 1 boli podané dve tablety tohto lieku pred spaním. Ak symptómy nauzey a vracania pretrvávali do popoludňajších hodín 2. dňa, žena dostala zvyčajnú dávku dvoch tabliet večer pred spaním a od dňa 3 dostala jednu tabletu ráno a dve tablety večer pred spaním. Na základe vyhodnotenia pretrvávajúcich symptómov pri jej návšteve na klinike na deň 4 (± 1 deň) mohla dostať pokyn, aby užila ďalšiu tabletu v popoludňajších hodinách. Denne sa užívali maximálne štyri tablety (jedna ráno, jedna popoludní a dve pred spaním).

Počas obdobia liečby 19 % pacientok zostalo na dvoch tabletách denne, 21 % na troch tabletách denne a 60 % dostávalo štyri tablety denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena oproti východiskovej hodnote na 15. Deň v skóre pre graviditu s unikátnou kvantifikáciou vracania (PUQE, Pregnancy Unique-Quantification of Emesis). Skóre PUQE zahŕňa počet denných epizód vracania, počet denných záchvatov vracania a dĺžku dennej nevoľnosti v hodinách pre celkové skóre symptómov hodnotené od 3 (žiadne symptómy) do 15 (najzávažnejšie).

Na začiatku bolo priemerné skóre PUQE 9,0 v skupine s liekom a 8,8 v skupine s placebom. V porovnaní s placebom bol zaznamenaný 0,9 (95 % interval spoľahlivosti 0,2 až 1,2 s p-hodnotou 0,006) priemerný pokles (zlepšenie symptómov nauzey a vracania) oproti východiskovej hodnote v skóre PUQE na 15. deň (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 – Zmena z východiskovej hodnoty v primárnom koncovom ukazovateli, skóre jedinečnej kvantifikácie vracania (PUQE) v tehotenstve na 15. deň*

PUQE Skóre**	Doxylamínium-hydrogen-sukcinát +Pyridoxínium-chlorid	Placebo	Rozdiel v liečbe [95% interval spoľahlivosti]
Východisková hodnota	9,0 \pm 2,1	8,8 \pm 2,1	
Zmena oproti východiskovej hodnote na 15 Deň	-4,8 \pm 2,7	-3,9 \pm 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2]

* Populácia zameraná na liečbu s prenesením posledného pozorovania

** Skóre jedinečnej kvantifikácie vracania a nevoľnosti v tehotenstve (PUQE) zahŕňalo počet denných epizód vracania, počet denných vracaní a dĺžku dennej nevoľnosti v hodinách pre celkové skóre symptómov hodnotených od 3 (bez symptómov) po 15 (najzávažnejšie). Východisková hodnota bola definovaná ako skóre PUQE dokončené pri vstupnej návšteve.

V literatúre sa uvádza bezpečnosť a účinnosť lieku Xonvea preukázaná v klinických skúšaníach, kohortových štúdiách a metaanalýze. Rozsiahle postmarketingové skúsenosti a početné publikácie naďalej podporujú pozitívne hodnotenie prínosu a rizika tohto lieku pri liečbe NVP u gravidných žien.

Pediatrická populácia

Európska liekova agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s liekom Xonvea vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe nevoľnosti a vracania počas tehotenstva (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tohto lieku bola charakterizovaná u zdravých netehotných dospelých žien. Farmakokinetické výsledky pre doxylamín a pyridoxín, vrátane metabolitov vitamínu B6 pyridoxal, pyridoxal 5'-fosfát, pyridoxamín a pyridoxamín 5'-fosfát, sú zhrnuté v tabuľkách 2 až 5.

Absorpcia

Uskutočnilo sa otvorené skúšanie s jednorazovou dávkou (dve tablety) a opakovanou dávkou (štyri tablety denne), aby sa posúdila bezpečnosť a farmakokinetický profil tohto lieku podávaného zdravým netehotným dospelým ženám. Jednorazové dávky (dve tablety pred spaním) sa podávali v dňoch 1 a 2. Viacnásobné dávky (jedna tableta ráno, jedna tableta popoludní a dve tablety pred spaním) sa podávali v dňoch 3-18.

Vzorky krvi na farmakokinetickú analýzu sa odoberali pred a po podaní dávky v dňoch 2 a 18, ako aj pred podaním dávky len pred spaním (minimum) v dňoch 9, 10, 11, 16, 17 a 18.

Doxylamín a pyridoxín sa absorbujú v gastrointestinálnom trakte, hlavne v časti jejunum . C_{max} doxylamínu a pyridoxínu sa dosiahnu do 7,5 a 5,5 hodiny (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 – Farmakokinetika jednorazovej a viacnásobnej dávky Xonvei u zdravých netehotných dospelých žien

	Jednorazová dávka			Viacnásobná dávka		
	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
Doxylamín	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
Pyridoxín	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
Pyridoxamín	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
Pyridoxamín 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

Podanie viacnásobných dávok viedlo k zvýšeným koncentráciám doxylamínu, ako aj zvýšeniu C_{max} doxylamínu a AUC_{0-last} absorpcie. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie nie je ovplyvnený viacnásobnými dávkami. Priemerný index akumulácie je viac ako 1,0, čo naznačuje, že doxylamín sa akumuluje po viacnásobnom dávkovaní (pozri tabuľku 3).

Hoci sa pri pyridoxíne nepozorovala žiadna akumulácia, priemerný index akumulácie pre každý metabolit (pyridoxal, pyridoxal-5'-fosfát a pyridoxamín-5'-fosfát) je po podaní viacerých dávok viac ako 1,0. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie nie je ovplyvnený opakovanými dávkami (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 3 – Farmakokinetika doxylamínu a pyridoxínu po podaní jednorazovej a viacnásobnej dávky Xonvei zdravým netehotným dospelým ženám

		AUC _{0-last} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxylamín Priemerná±SD N=18	jednorazová	911,4 ± 205,6	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	viacnásobná	3661,3 ± 1279,2	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
Pyridoxín Priemerná±SD N=18	jednorazová	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	viacnásobná	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

Podávanie jedla oneskoruje absorpciu doxylamínu aj pyridoxínu. Toto oneskorenie je spojené s nižšou maximálnou koncentráciou doxylamínu, ale rozsah absorpcie nie je ovplyvnený (pozri tabuľku 4).

Vplyv jedla na maximálnu koncentráciu a rozsah absorpcie pyridoxínovej zložky je komplexnejší, pretože na biologickej aktivite sa podieľajú aj metabolity pyridoxal, pyridoxamín, pyridoxal 5'-fosfát a pyridoxamín 5'-fosfát. Jedlo významne znižuje biologickú dostupnosť pyridoxínu a pyridoxalu, čím sa znižuje ich C_{max} a AUC približne o 50 % v porovnaní s podmienkami nalačno. Naproti tomu jedlo mierne zvyšuje C_{max} pyridoxal-5'-fosfátu a rozsah absorpcie. Čo sa týka pyridoxamínu a pyridoxamín-5'-fosfátu, zdá sa, že rýchlosť a rozsah absorpcie klesajú za podmienok po jedle.

Tabuľka 4 - Farmakokinetika doxylamínu a pyridoxínu po podaní lieku Xonvea po jedle a nalačno u zdravých netehotných dospelých žien

		AUC _{0-t} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2el} (h)
Doxylamín Priemerná±SD N=42	Na lačno	1407,2 ± 336,9	1447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	Po jedle	1488,0 ± 463,2	1579,0 ± 422,7 ^a	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 ^a
Pyridoxine Priemerná±SD N=42	Na lačno	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 ^c	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 ^c
	Po jedle	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

Distribúcia

Pyridoxín sa vo veľkej miere viaže na proteíny, predovšetkým na albumín. Jeho hlavný aktívny metabolit pyridoxal 5'-fosfát (PLP) predstavuje najmenej 60 % koncentrácií cirkulujúceho vitamínu B6.

Biotransformácia

Doxylamín sa biotransformuje v pečeni N-dealkyláciou na svoje hlavné metabolity N-desmetyl-doxylamín a N,N-didesmetyldoxylamín.

Pyridoxín je prekursor primárne metabolizovaný v pečeni.

Eliminácia

Hlavné metabolity doxylamínu, N-desmetyl-doxylamín a N,N-didesmetyldoxylamín, sa vylučujú obličkami.

Terminálny polčas eliminácie doxylamínu je 12,6 hodiny a pyridoxínu 0,4 hodiny (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 – Terminálny eliminačný polčas (T_{1/2el}) lieku Xonvea podanej ako jedna dávka 2 tablety nalačno zdravým netehotným dospelým ženám

	$T_{1/2el}$ (h)
Doxylamín	12,6 ± 3,4
Pyridoxín	0,4 ± 0,2
Pyridoxal	2,1 ± 2,2
Pyridoxal 5'-fosfát	81,6 ± 42,2
Pyridoxamín	3,1 ± 2,5
Pyridoxamine 5'-fosfát	66,5 ± 51,3

Porucha funkcie pečene

U pacientok s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo žiadne farmakokinetické skúšanie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí, na základe dostupných údajov pre toxicitu opakovaných dávok, genotoxicitu a karcinogénny potenciál.

Reprodukčná toxicita

V skúšaní reprodukčnej toxicity lieku obsahujúceho rovnaké koncentrácie doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a pyridoxínium-chloridu u potkanov, bola pozorovaná maternálna toxicita len pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnej expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie. Vývojová toxicita (vrátane zníženej prenatálnej životaschopnosti a zníženej telesnej hmotnosti plodu vo vrhu, zníženej osifikácie plodu na predných distálnych končatinách) sa objavila iba v prítomnosti maternálnej toxicity (v dávkach od 60 násobku odporúčenej maximálnej ľudskej dávky v mg / m²). Nie sú hlásené žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
trikremičitan horečnatý
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal tablety:

hypromelóza (E464)
makrogol (400) (E1521)
makrogol (8000) (E1521)
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1)
mastenec (E553b)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
hydrogénuhličitan sodný (E500)
laurylsíran sodný (E487)
trietyl-citrát
simetikón, emulzia
oxid titaničitý (E171)
polysorbát 80 (E433)

karnaubský vosk

Potlač:
šelak (E904)
hliníkový lak červenej Allura AC (E129)
propylénglykol (E1520)
hliníkový lak indigokarmínu (E132)
simetikón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

42 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/hliníkové/PVC/hliníkové blistre.

Veľkosti balenia po 10, 20, 30, 40, 50 a 60 gastrorezistentných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia s.r.o., Prievozská 4D, 82109 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0251/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022