

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xonvea 20 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 20 mg doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a 20 mg pyridoxínium-chloridu. Xonvea sa skladá z enterosolventného jadra obsahujúceho 10 mg doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a 10 mg pyridoxínium-chloridu a viacvrstvého povlaku s okamžitým uvoľňovaním obsahujúceho 10 mg doxylamínium-hydrogen-sukcinátu a 10 mg pyridoxínium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 0,008 mg červeného hliníkového laku Allura AC (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Ružová, okrúhla, filmom obalená tableta s ružovým obrázkom tehotnej ženy na jednej strane a písmenom „D“ na druhej strane. Veľkosť tablety je približne 9 mm v priemere a je 4 mm hrubá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xonvea je indikovaná na liečbu nevoľnosti a vracania počas tehotenstva u tehotných žien vo veku ≥ 18 rokov, ktoré nereagujú na konzervatívny spôsob liečby (t.j. zmena životného štýlu a stravy) (pozri časť 4.4).

Obmedzenia použitia: kombinácia doxylamín/pyridoxín sa neskúmala v prípade *hyperemesis gravidarum* (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Xonvei je jedna tableta (20 mg/20 mg) pred spaním v Deň 1 a v Deň 2. Ak príznaky nie sú dostatočne kontrolované v Deň 2, dávka sa môže zvýšiť v Deň 3 na jednu ďalšiu tabletu (20 mg/20 mg) ráno a jednu tabletu (20 mg/20 mg) pred spaním (celkovo dve tablety denne). Maximálna odporúčaná dávka sú dve tablety denne, jedna ráno a jedna pred spaním (pre maximálnu dennú dávku 40 mg/40 mg). Xonvea sa má užívať podľa lekárskeho predpisu a nie podľa potreby. Pokračujúca liečba liekom Xonvea sa má prehodnotiť s postupujúcim tehotenstvom.

Niektoré ženy môžu dosiahnuť kontrolu symptómov pri prechodných dávkach 30 mg/30 mg. Táto dávka sa nedá dosiahnuť s liekom Xonvea 20 mg/20 mg. Dostupné sú aj iné formy doxylamínium-hydrogen-sukcinátu/pyridoxínium-chloridu, ktoré poskytujú väčšiu flexibilitu pri úprave dávky podľa závažnosti symptómov. Pri liekovej forme Xonvea 20 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním sa maximálna denná odporúčaná dávka 40 mg/40 mg skladá len z dvoch tabliet denne.

Aby sa predišlo náhlemu návratu nevoľnosti a vracania, príznakov tehotenstva, odporúča sa v čase vysadenia postupne znižovať dávku Xonvei.

Porucha funkcie pečene

U pacientok s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie. Odporúča sa však opatrnosť z dôvodu možného zníženia metabolizmu, existuje možnosť úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie. Odporúča sa však 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 chýbajúcich klinických údajov (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Xonvea sa má užiť na prázdny žalúdok a zapíť pohárom vody (pozri časť 4.5). Tablety s riadeným uvoľňovaním sa majú prehltnúť celé a nemajú sa drviť, deliť ani žuť, aby sa zachovali enterosolventné vlastnosti.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné použitie s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo použitie Xonvei do 14 dní po vysadení IMAO (pozri časť 4.5).

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

Xonvea má anticholinergické vlastnosti, a preto by sa mala používať opatrne u pacientiek so zvýšeným vnútroočným tlakom, glaukómom s uzavretým uhlom, stenóznym peptickým vredom, pyloroduodenálnou obštrukciou a obštrukciou hrdla močového mechúra, pretože anticholinergické účinky tohto lieku môžu tieto stavy zhoršiť.

Tento liek sa má tiež používať opatrne u pacientok s astmou alebo inými poruchami dýchania, ako je chronická bronchitída a pľúcny emfyzém. Bolo preukázané, že antihistaminiká znižujú objem bronchiálnych sekrétov a zvyšujú ich viskozitu, čím sťažujú vykašliavanie. To môže viesť k obštrukcii dýchania, čo môže zhoršiť tieto stavy. Preto je potrebné u týchto pacientok postupovať opatrne.

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.

V prípadoch „*hyperemesis gravidarum*“ pre kombináciu doxylamín/pyridoxín sú obmedzené dôkazy. Tieto pacientky by mal liečiť odborný lekár. Odporúča sa včasná liečba symptómov spojených s rannou nevoľnosťou typických v tehotenstve, aby sa zabránilo progresii do „*hyperemesis gravidarum*“. U pacientok s „*hyperemesis gravidarum*“ je potrebná opatrnosť, pretože táto kombinácia sa v týchto prípadoch neskúmala (pozri časť 4.1).

Fotosenzitívne reakcie: hoci pri doxylamíne neboli zaznamenané, pri niektorých antihistaminikách sa pozorovala zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo s fotodermatitídou; preto sa počas liečby treba vyhnúť opaľovaniu.

Ototoxické lieky: sedatívne antihistaminiká triedy etanolamínov, ako je doxylamín, môžu maskovať varovné príznaky poškodenia spôsobeného ototoxickými liekmi, ako sú okrem iného antibakteriálne aminoglykozidy, karboplatina, cisplatina, chlorochín a erytromycín.

U epileptických pacientov je potrebná opatrnosť, pretože antihistaminiká sa občas spájajú s paradoxnými hyperexcitabilnými reakciami, dokonca aj pri terapeutických dávkach.

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

U pacientov so syndrómom dlhého QT intervalu je potrebné prijať osobitné opatrenia, pretože viaceré antihistaminiká môžu predĺžiť spomínaný QT interval, hoci tento účinok sa nepozoroval špecificky pri doxylamíne v terapeutickej dávke.

Musí sa posúdiť vhodnosť liečby pacientov s hypokaliémiou alebo inými poruchami elektrolytov.

Riziko zneužívania a drogovej závislosti doxylamínu je nízke. Výskyt znakov naznačujúcich zneužívanie alebo závislosť sa má starostlivo sledovať, najmä u pacientov s poruchami užívania drog v anamnéze.

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).

Interferencia s alergickými kožnými testami

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

Tento liek obsahuje červený, hliníkový lak Allura AC (E129), ktorý 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. Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) predlžujú a zosilňujú anticholinergné účinky antihistaminík a súbežná liečba s IMAO alebo užívanie Xonvei do 14 dní po vysadení IMAO je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

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

účinnok.

Súbežné užívanie s látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu, hypnotických sedatív a trankvilizérov sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k ťažkej ospalosti (pozri časť 4.8).

Antihypertenzíva so sedatívnym účinkom na CNS (najmä alfa-metyldopa): 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 hypolipidemické lieky alebo niektoré neuroleptické lieky).

Vzhľadom na známu metabolickú dráhu doxylamínu a nedostatku údajov o interakciách je potrebné vyhnúť sa súčasnému užívaniu so silnými inhibítormi CYP2D6 (napr. fluoxetín, terbinafín), CYP1A2 (napr. fluvoxamín, cimetidín) a CYP2C9 (napr. gemfibrozil, amiodarón) ako preventívne opatrenie.

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 tohto lieku sa môže ešte oddialiť a ak sa tablety užívajú s jedlom, môže dôjsť k zníženiu absorpcie (pozri časť 5.2). Preto sa má tento liek užívať nalačno a zapíť pohárom vody (pozri časť 4.2).

Interferencia skríningu 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 plynová chromatografia s hmotnostnou spektrometriou.(GC-MS).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tento liek je určený na použitie u tehotných žien.

Veľké množstvo údajov u gravidných žien vrátane dvoch metaanalýz s viac ako 168 000 pacientkami a 18 000 expozíciami kombinácii doxylamín/pyridoxín počas prvého trimestra nenaznačuje žiadnu malformačnú ani fetoneonatólnu 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/dojčiat nemožno vylúčiť.

Tento liek sa neodporúča počas laktácie.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu týmto liekom, sa musí 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

Xonvea má mierny až veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Xonvea môže spôsobiť somnolenciu a rozmazané videnie, najmä počas prvých dní liečby (pozri časť 4.8). Ženy by sa počas užívania Xonvei mali vyhýbať činnostiam vyžadujúcim úplnú duševnú bdelosť, ako je vedenie vozidla alebo obsluha ťažkých strojov, kým ich poskytovateľ zdravotnej starostlivosti nepovolí.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

Existujú rozsiahle klinické skúsenosti s použitím kombinácie lieku Xonvea (doxylamínium- hydrogen-sukcinát a pyridoxínium-chloridu). Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou ($\geq 5\%$ a presahujúcou frekvenciu u placebo) bola somnolencia v dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii trvajúcej 15 dní, zahŕňajúcej 261 žien s nevoľnosťou a vracaním počas

tehotenstva (128 liečených placebom a 133 s doxylamínium- hydrogen-sukcinátom a pyridoxínium-chloridom)

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií a/alebo postmarketingovom používaní tohto lieku a iného podobného lieku obsahujúcich 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 postmarketingového používania 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
Psychiatrické poruchy	stav zmätenosti	menej časté
	agitácia	zriedkavé
	úzkosť, dezorientácia, nespavosť, podráždenosť, nočné mory	neznáme
Poruchy nervového systému	somnolencia	veľmi časté
	závraty	časté
	chvenie, záchvat	zriedkavé
	bolesť hlavy, migrény, parestézia, psychomotorická hyperaktivita	neznáme
Poruchy oka	diplopia, 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	fotosenzitívna reakcia	menej časté
	hyperhidróza, pruritus, vyrážka, makulopapulárna vyrážka	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču	neznáme
Celkové poruchy a	únava	časté

reakcie v mieste podania	asténia, periférny edém	menej časté
	nepohodlie na hrudníku, malátnosť	neznáme

c. 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 Xonvei môžu byť predĺžené a zosilnené inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) (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 pacientov užívajúcich niektoré antihistaminiká hlásená agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia. Zvýšená chuť do jedla a/alebo prírastok hmotnosti sa vyskytli aj u pacientov 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 riadeným uvoľňovaním; preto príznaky a symptómy nemusia byť zjavné okamžite.

Symptómy

Príznaky 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, arytmií, torsade de pointe a smrti.

Manažment

V prípade predávkovania liečba pozostáva z 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 požitého 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.

Štúdia účinnosti bola vykonaná s 10 mg/10 mg gastrorezistentnou formou tablety doxylamínu a pyridoxínu. Aj keď sa vzor uvoľňovania 20 mg/20 mg tabletovej formy s riadeným uvoľňovaním (s postupným uvoľňovaním a gastrorezistentnou zložkou) tabletovej formy lieku Xonvea líši od uvoľňovacieho vzoru 10 mg/10 mg gastrorezistentnej tabletovej formy doxylamínu a pyridoxínu, porovnateľné expozície (90 % CI v rámci 80-125 %) pre AUC, C_{max} a C_{min} sa ukázali pre doxylamín a pyridoxal 5'-fosfát po podaní rovnakej dennej dávky, a preto výsledky štúdie účinnosti s 10 mg/ 10 mg gastrorezistentné tablety podporujú aj 20 mg/20 mg tablety Xonvei.

Dve 10 mg/10 mg gastrorezistentné tablety boli podané pred spaním v deň 1. Ak symptómy nevoľnosti a vracania pretrvávali do popoludňajších hodín 2. dňa, žena bola nasmerovaná na zvyčajnú dávku dvoch tabliet pred spaním v ten večer a od 3. dňa užila jednu tabletu ráno a dve tablety pred spaním. Na základe vyhodnotenia zostávajúcich symptómov pri jej návšteve na klinike v deň 4 ($\pm$ 1 deň) mohlo byť žene nariadené, aby užila ďalšiu tabletu v popoludní. Denne sa užívali maximálne štyri tablety (jedna ráno, jedna v popoludní a dve pred spaním) s maximálnou dennou dávkou 40 mg doxylamínu a 40 mg pyridoxínu.

Počas obdobia liečby dostalo 60 % pacientok liečených liekom maximálnu dennú dávku 40 mg doxylamínu a 40 mg pyridoxínu.

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 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Zmena oproti východiskovej hodnote na 15 Deň	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 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.

§ Vypočítaný Cohenov koeficient d = 0,34. Rozdiel v priemernom znížení skóre PUQE sa považuje za „stredne veľký účinok“ podľa Cohenovho koeficientu d (0,34), kde >0,20 = stredný účinok.

V literatúre bola preukázaná bezpečnosť a účinnosť lieku Xonvea pri liečbe NVP u tehotných žien..

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xonvea nebola stanovená u pediatrickej populácie. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. (informácie o použití u detí a dospelých nájdete v časti 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika lieku Xonvea bola charakterizovaná u zdravých netehotných dospelých žien. Farmakokinetický profil Xonvei podávaného zdravým netehotným dospelým ženám sa skúmal v štúdiu s jednorazovou dávkou (jedna tableta) a v štúdiu s viacerými dávkami (dve tablety denne od 1. do 11. dňa).

Absorpcia

Doxylamín a pyridoxín sa absorbujú v gastrointestinálnom trakte, hlavne v časti jejunum.

Keď je formulovaná ako tableta s riadeným uvoľňovaním, po podaní jednorazovej dávky sa stredná maximálna plazmatická koncentrácia doxylamínu a pyridoxínu dosiahne do 4,5 hodiny a 0,5 hodiny.

Podanie viacerých dávok malo za následok:

- zvýšené koncentrácie doxylamínu, ako aj zvýšenie C_{max} o 1,8 a AUC absorpcie o 2,0. Čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie sa skracuje viacnásobnými dávkami, z priemeru 20,0 h (rozsah 2,00-23,0) na 3,50 h (rozsah 1,00-20,0). Priemerný index akumulácie je 1,99, čo naznačuje, že doxylamín sa akumuluje po viacnásobnom podaní.
- Hoci sa pri pyridoxíne nepozorovala žiadna akumulácia, priemerný index akumulácie hlavného aktívneho metabolitu pyridoxal-5'-fosfátu je po podaní viacerých dávok 2,61. Čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie je mierne ovplyvnený viacerými dávkami, od priemeru 21,0 h (rozsah 15,0-23,9) do 15,0 h (rozsah 2,00-24,0).

V jednodávkovom skríženom klinickom skúšaní vykonanom u 23 zdravých žien pred menopauzou:

- podávanie vysokotučného a kalorického jedla oneskorilo absorpciu metabolitov doxylamínu, pyridoxínu a pyridoxalu. Toto oneskorenie je spojené s nižšími maximálnymi koncentraciami doxylamínu, pyridoxínu a pyridoxalu.
- rozsah absorpcie pyridoxínu sa znížil. Vplyv potravy na maximálnu koncentráciu a rozsah absorpcie pyridoxínovej zložky je komplexnejší, pretože k biologickej aktivite prispievajú aj pyridoxínové metabolity ako pyridoxal, pyridoxamín, pyridoxal 5'-fosfát a pyridoxamín 5'-fosfát.
- Jedlo významne znižuje biologickú dostupnosť pyridoxínu, pričom znižuje jeho C_{max} o približne 67 % a AUC o 37 % v porovnaní s podmienkami nalačno. Na rozdiel od toho jedlo neovplyvnilo C_{max} a AUC hlavného aktívneho metabolitu pyridoxal 5'-fosfátu.

Distribúcia

Doxylamín má nízku väzbu na proteíny (neviazaná frakcia 28,7 % u potkanov), vysokú permeabilitu a nie je substrátom P-glykoproteínu. Všetky tieto vlastnosti vedú k širokej distribúcii do tkanív. Doxylamín prechádza hematoencefalickou bariérou a má vysokú afinitu k receptorom H1.

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

Biotransformácia

Doxylamín sa biotransformuje v pečeni primárne enzýmami cytochrómu P450 CYP2D6, CYP1A2 a CYP2C9 na svoje hlavné metabolity *N*-desmetyl-doxylamín a *N,N*-didesmetyl-doxylamín.

Pyridoxín je prekursor primárne metabolizovaný v pečeni s vysokým efektom prvého prechodu pečeňou. Metabolická schéma pyridoxínu je komplexná, s tvorbou primárnych a sekundárnych metabolitov spolu s interkonverziou späť na pyridoxín. Pyridoxín a jeho metabolity, pyridoxal, pyridoxamín, pyridoxal-5'-fosfát a pyridoxamín-5'-fosfát prispievajú k biologickej aktivite.

Eliminácia

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

Renálna eliminácia je tiež hlavnou cestou vylučovania derivátov metabolizmu pyridoxínu (uvádza sa 74 % zo 100 mg intravenózne dávky pyridoxínu), hlavne ako inaktívna forma kyseliny 4-pyridoxovej.

Keď je formulovaný ako tableta s riadeným uvoľňovaním, po podaní jednorazovej dávky je terminálny polčas eliminácie doxylamínu 12,43 hodiny a pyridoxínu 0,27 hodiny.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie.

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 humánnej 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)
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1 : 1, kopolymér
mastenec (E553b)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
hydrogénuhličitan sodný (E500)
laurylsíran sodný (E487)
trietyl-citrát
polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
červený oxid železitý
simetikonová emulzia

Vosk

karnaubský vosk

Potlač:

šelak (E904)
červený Allura AC, hliníkový lak (E129), azofarbivo
propylénglykol (E1520)
hliníkový lak indigokarmínu (E132)
simetikón
hydroxid amónny 28% (E527)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

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 10, 20, 30 alebo 40 tabliet s riadeným uvoľňovaním.

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 REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

20/0084/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. apríl 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025