

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonjesta 20 mg/20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 20 mg doksyylamiinivetysuksinaattia ja 20 mg pyridoksiinihydrokloridia. Bonjesta-tabletissa on enteropäällysteinen ydin, joka sisältää 10 mg doksyylamiinivetysuksinaattia ja 10 mg pyridoksiinihydrokloridia, ja välittömästi vapauttava monikerrospäällyste, joka sisältää 10 mg doksyylamiinivetysuksinaattia ja 10 mg pyridoksiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 0,008 mg alluranpunainen AC -atsoväriainetta (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on vaaleanpunainen kuva raskaana olevasta naisesta ja toisella puolella kirjain ”D”. Tabletin läpimitta on noin 9 mm ja paksuus noin 4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bonjesta on tarkoitettu raskauspahoitvoimnin ja -oksenteleu oireenmukaiseen hoitoon raskaana oleville ≥ 18 -vuotiaille naisille, joille konservatiivinen hoito (elintapojen ja ruokavalion muutos) ei tuota vastetta.

Käytön rajoitukset: Doksyylamiinin ja pyridoksiinin yhdistelmää ei ole tutkittu hyperemesis gravidarumin hoidossa (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositteluu Bonjesta-aloitusannos on yksi tabletti (20 mg/20 mg) nukkumaanmenon yhteydessä päivänä 1 ja päivänä 2. Jos oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan päivänä 2, annosta voidaan suurentaa päivänä 3 ottamalla yksi tabletti (20 mg/20 mg) aamulla ja yksi tabletti (20 mg/20 mg) nukkumaanmenon yhteydessä (yhteensä kaksi tablettia vuorokaudessa). Suurin suositeltu annos on kaksi tablettia vuorokaudessa: yksi aamulla ja yksi nukkumaanmenon yhteydessä (enimmäisvuorokausiannos 40 mg/40 mg). Bonjesta on otettava joka päivä eikä vain tarvittaessa. Bonjesta-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava raskauden edetessä.

Joidenkin naisten oireet voidaan saada hallintaan annoksella 30 mg/30 mg. Tätä annosta ei ole mahdollista toteuttaa Bonjesta 20 mg/20 mg -valmisteella. Saatavilla on muita doksyylamiinivetysuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmää sisältäviä valmisteita, joiden

avulla annoksen suuruutta voidaan joustavammin muuttaa oireiden vaikeusasteen mukaiseksi. Bonjesta 20 mg/20 mg säädellysti vapauttavien tablettien suurin suositeltu vuorokausiannostus on 40 mg/40 mg eli vain kaksi tablettia vuorokaudessa.

Kun Bonjesta-hoito lopetetaan, annosta on suositeltavaa pienentää vähitellen raskauspahoinvoinnin ja -oksentelun äkillisen uusiutumisen ehkäisemiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Varovaisuus on kuitenkin suositeltavaa mahdollisen metabolian heikentymisen vuoksi; annostusta voidaan muuttaa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Varovaisuus on kuitenkin suositeltavaa mahdollisen metaboliittien kumulaation vuoksi; annostusta voidaan muuttaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Bonjesta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, sillä kliiniset tiedot puuttuvat (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Bonjesta otetaan tyhjään mahaan vesilasillisen kera (ks. kohta 4.5). Enterotabletit on nieltävä kokonaisina eikä niitä saa murskata, halkaista tai pureskella, jotta entero-ominaisuudet eivät häviä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO) estäjän kanssa tai Bonjesta:n käyttö 14 vuorokauden kuluessa MAO:n estäjän käytön lopettamisesta (ks. kohta 4.5).

Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa uneliaisuutta doksyylamiinivetysuksinaatin (antihistamiini) antikolinergisten ominaisuuksien vuoksi (ks. kohta 4.8).

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella, jos potilas käyttää samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia aineita, mukaan lukien alkoholia (ks. kohta 4.5).

Antikolinergisten ominaisuuksiensa vuoksi tätä lääkevalmistettä on käytettävä varoen, jos potilaalla on kohonnut silmänpaine, ahdaskulmaglaukooma, ahtaava peptinen haava, pyloroduodenaalinen ahtauma tai virtsarakon kaulan ahtauma, sillä lääkevalmisteen antikolinergiset ominaisuudet voivat pahentaa kyseisiä tiloja.

Lääkevalmistettä on käytettävä varoen myös, jos potilaalla on astma tai muu hengityselinhäiriö, kuten krooninen keuhkoputkitulehdus tai keuhkolaajentuma. On osoitettu, että antihistamiinit pienentävät bronkuseritteen tilavuutta ja lisäävät eritteen viskositeettia, jolloin bronkiaalinen ekspektoraatio vaikeutuu. Tämä voi johtaa hengitystieobstruktioon, joka voi pahentaa kyseisiä tiloja. Näin ollen kyseisillä potilailla on noudatettava varovaisuutta.

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla. Doksyylamiinin ja pyridoksiinin metabolia voi kuitenkin teoriassa heikentyä, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminta voi myös teoriassa johtaa metaboliittien kumulaatioon.

Bonjesta sisältää pyridoksiinihydrokloridia, joka on B₆-vitamiinin analogi. Tästä syystä B₆-vitamiinin saanti ravinnosta ja B₆-vitamiinilisistä on arvioitava.

Doksyylamiinin ja pyridoksiinin yhdistelmää ei ole tutkittu hyperemesis gravidarumin hoidossa, minkä vuoksi varovaisuutta on noudatettava. Tällaiset potilaat on ohjattava erikoislääkärin hoitoon. Raskaudelle tyypillisen aamupahoinvoinnin oireet on suositeltavaa hoitaa varhain, jotta tila ei etene hyperemesis gravidarumiksi (ks. kohta 4.1).

Valoherkkyysreaktiot: Joidenkin antihistamiinien, vaikkakaan ei doksyylamiinin, käytön yhteydessä on havaittu ihon lisääntynyttä herkkyyttä auringonvalolle ja valoihottumaa. Tästä syystä hoidon aikana on vältettävä auringonottoa.

Ototoksiset lääkkeet: Etanoliamiiniryhmän sedatiiviset antihistamiinit, kuten doksyylamiini, voivat peittää ototoksisten lääkkeiden (mm. aminoglykosidibakteerilääkkeiden, karboplatiinin, sisplatiinin, klorokiinin ja erytromysiinin) aiheuttaman vaurion varoitusmerkit.

Epilepsiapotilailla on noudatettava varovaisuutta, sillä antihistamiineihin on satunnaisesti liittynyt paradoksia hypereksitaatioreaktioita, jopa hoitoannoksilla.

Antihistamiinit voivat pahentaa nestehukan ja lämpöhalvauksen oireita, mikä johtuu hikoilun vähenemisestä lääkkeen antikolinergisten vaikutusten vuoksi.

Erityisiä varotoimia on noudatettava, jos potilaalla on pitkä QT -oireyhtymä, sillä monet antihistamiinit voivat pidentää QT-aikaa. Tätä vaikutusta ei ole kuitenkaan havaittu nimenomaan doksyylamiinin hoitoannoksella.

Jos potilaalla on hypokalemia tai muu elektrolyyttitasapainon häiriö, on arvioitava, soveltuuko valmiste potilaan hoitoon.

Doksyylamiiniin liittyvä väärinkäytön ja lääkeriippuvuuden riski on pieni. Potilaita on seurattava tarkasti väärinkäyttöön tai riippuvuuteen viittaavien merkkien varalta etenkin, jos potilaan anamneesissa on päihteiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta.

Doksyylamiinivetyksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän käytön on ilmoitettu aiheuttaneen vääriä positiivisia tuloksia virtsasta tehtävissä metadonin, opiaattien ja fensyklidiinifosfaatin (PCP) seulontatutkimuksissa (ks. kohta 4.5).

Vaikutus allergiaa koskeviin ihopistokokeisiin

Antihistamiinit voivat lamata ihon histamiinivastetta allergeeni-*uutteille*, ja antihistamiinihoito on keskeytettävä useita päiviä ennen ihopistokokeita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alluranpunainen AC -atsoväriainetta (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Etanoliamiiniryhmän antihistamiinien tunnetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset

- Antikolinergiset aineet (trisykliset masennuslääkkeet, MAO:n estäjät, neuroleptit): voivat lisätä toksisuutta antikolinergisten vaikutusten lisääntymisen seurauksena. MAO:n estäjät pidentävät ja voimistavat antihistamiinien antikolinergisia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö MAO:n estäjän kanssa ja Bonjestan käyttö 14 vuorokauden kuluessa MAO:n estäjän käytön lopettamisesta on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Sedatiivit (barbituraatit, bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet, opioidikipulälääkkeet): voivat voimistaa hypnoottista vaikutusta.
- Samanaikaista käyttöä keskushermostoa lamaavien aineiden (mukaan lukien alkoholin, hypnoottisten sedatiivien ja rauhoittavien lääkkeiden) kanssa ei suositella. Yhdistelmä voi johtaa vaikeaan uneliaisuuteen (ks. kohta 4.8).
- Verenpainelääkkeet, joilla on sedatiivinen vaikutus keskushermostoon (etenkin alfa-metyylidopa), sillä ne voivat voimistaa sedatiivista vaikutusta antihistamiinien kanssa käytettynä.
- Alkoholi: joissakin tutkimuksissa on ilmoitettu voimistunutta toksisuutta, johon liittyy älyllisen ja psykomotorisen kyvykkyyden muutos. Mekanismia ei ole selvitetty.
- Natriumoksibaattia ei suositella yhdistelmänä doksyylamiinin kanssa merkittävän keskushermostoa lamaavan vaikutuksensa vuoksi.
- Ototoksiset lääkkeet: Etanoliamiiniryhmän sedatiiviset antihistamiinit, kuten doksyylamiini, voivat peittää ototoksisten lääkkeiden (mm. aminoglykosidibakteerilääkkeiden) aiheuttaman vaurion varoitusmerkit.
- Valoherkkyyttä aiheuttavat lääkkeet: Antihistamiinien samanaikainen käyttö muiden valoherkkyyttä aiheuttavien lääkkeiden (kuten amiodaronin, kinidiinin, imipramiinin, doksepiinin, amitriptyliinin, griseofulviinin, kloorifeniramiinin, piroksikaamin, furosemidin ja kaptopriilin) kanssa voi aiheuttaa additiivisia valoherkkyyksivaikutuksia.
- Koska monet antihistamiinit voivat pidentää QT-aikaa, samanaikaista käyttöä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden (esim. rytmihäiriölääkkeiden, tiettyjen antibioottien, tiettyjen malarialääkkeiden, tiettyjen antihistamiinien, tiettyjen lipidilääkkeiden ja tiettyjen neuroleptien) kanssa on vältettävä, vaikka tätä vaikutusta ei olekaan havaittu doksyylamiinin hoitoannoksella.
- Tietojen puutteesta johtuen samanaikaista käyttöä kaikkien CYP450-isoentsyymien vahvojen estäjien (esim. atsolijohdosten ja makrolidien) kanssa on vältettävä varmuuden vuoksi.
- Samanaikaista käyttöä elektrolyytitasapainon häiriöitä, kuten hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, aiheuttavien lääkkeiden (esim. tiettyjen diurettien) kanssa on vältettävä.

Lääkevalmisteen toisen vaikuttavan aineen, doksyylamiinin, antikolinergiset vaikutukset voivat johtaa väärin negatiivisiin tuloksiin allergeeniuutteilla tehtävissä allergiaa koskevissa ihopistokokeissa. On suositeltavaa lopettaa hoito useita päiviä ennen tutkimusten aloittamista.

Pyridoksiinin tunnetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset

- Levodopan vaikutuksen heikentyminen, jota ei tosin tapahdu, jos samanaikaisesti käytetään dopadekarboksyylaasin estäjää.

- Joidenkin epilepsialääkkeiden (kuten fenobarbitaalin ja fenytoiinin) pitoisuuden pienenemistä plasmassa on kuvattu.
- Jotkin lääkkeet, kuten hydroksitsiini, isoniatsidi tai penisillamiini, voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia pyridoksiinin kanssa ja lisätä B6-vitamiinin tarvetta.

Ruoka

Ruuan vaikutusta arvioiva tutkimus osoitti, että aika lääkevalmisteen vaikutuksen alkamiseen saattaa pidentyä ja lääkevalmisteen imeytyminen heikentyä, kun tabletit otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi lääkevalmiste on otettava tyhjän mahaan vesilasillisen kera (ks. kohta 4.2).

Vaikutus virtsasta tehtäviin metadonin, opiaattien ja PCP:n seulontatutkimuksiin

Doksylamiinivetysuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia metadonia, opiaatteja ja PCP:tä koskevissa virtsan huumeselontatutkimuksissa. Jos immunomäärityksen tulos on positiivinen, aineen olemassaolo on varmistettava vahvistavalla testillä, kuten kaasukromatografia-massaspektrometrialla (GC-MS).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu raskaana oleville naisille.

Laajat tiedot raskaana olevista naisista (mukaan lukien kaksi meta-analyysiä yli 168 000 potilaasta ja 18 000 altistuksesta doksylamiinin ja pyridoksiinin yhdistelmälle ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana) eivät viittaa doksylamiinivetysuksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Imetys

Doksylamiinivetysuksinaatin molekyylipaino on riittävän pieni, jotta lääkeaineen voidaan odottaa erittyvän rintamaitoon. Kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä ja sedaatiota on ilmoitettu imeväisillä, joiden oletetaan altistuneen doksylamiinivetysuksinaatille rintamaidon kautta. Imeväiset, joilla on apneaa tai jokin muu hengitystieoireyhtymä, voivat olla erityisen alttiita tämän lääkevalmisteen sedatiivisille vaikutuksille. Seurauksena voi olla kyseisten tilojen paheneminen.

Pyridoksiinihydrokloridi/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu imeväisillä, joiden oletetaan altistuneen pyridoksiinihydrokloridille rintamaidon kautta.

Vastasyntyneet voivat olla herkempiä antihistamiinien vaikutuksille ja paradoksiselle ärtyneisyydelle ja kiihtyneisyydelle, joten vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkehoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja ihmisistä ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bonjestalla on kohtalainen tai huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Bonjesta voi aiheuttaa uneliaisuutta ja näön hämärtymistä etenkin ensimmäisinä hoitopäivinä (ks. kohta 4.8). Potilaan on vältettävä hyvää vireystasoa vaativia tehtäviä, kuten ajamista ja raskaiden koneiden käyttöä, Bonjestan käytön aikana, kunnes lääkäri on antanut niihin luvan.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiedot haittatapahtumista perustuvat kliinisiin tutkimuksiin ja maailmanlaajuiseen markkinoilletulon jälkeiseen kokemukseen.

Bonjesta-yhdistelmän (doksylamiinivetetyksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin) käytöstä on runsaasti kliinistä kokemusta. Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, 15 vuorokauden pituisessa tutkimuksessa 261 naisella, joilla esiintyi raskauspahoinvointia ja -oksentelua, 128 potilasta sai lumelääkettä ja 133 potilasta doksylamiinivetetyksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmää. Yhdistelmän yleisimmän ilmoitettu haittavaikutus ($\geq 5\%$:lla ja yleisempi kuin lumeryhmässä) oli uneliaisuus.

b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa esitetty luettelo haittavaikutuksista perustuu kliinisiin tutkimuksista ja/tai markkinoilletulon jälkeen saatuun kokemukseen tästä lääkkeestä ja muista samanlaisista, samoja vaikuttavia aineita sisältävistä lääkkeistä.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja seuraavien yleisyyssluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset perustuvat spontaaneihin raporteihin, joten niiden yleisyyttä ei voida määrittää. Tästä syystä näiden haittatapahtumien yleisyydeksi on annettu ”tuntematon”.

Elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Veri ja imukudos	hemolyyttinen anemia	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	sekavuustilat	Melko harvinainen
	kiihtyneisyys	Harvinainen
	ahdistuneisuus, desorientaatio, unettomuus, ärtyneisyys, painajaiset	Tuntematon
Hermosto	uneliaisuus	Hyvin yleinen
	huimaus	Yleinen
	vapina, kouristuskohtaukset	Harvinainen
	päänsärky, migreeni, parestesiat, psykomotorinen yliaktiivisuus	Tuntematon
Silmät	kaksoiskuvat, glaukooma	Melko harvinainen
	näön hämärtyminen, näköhäiriöt	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	tinnitus	Melko harvinainen
	kiertohuimaus	Tuntematon
Sydän	sydämentykytys, takykardia	Tuntematon
Verisuonisto	ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	bronkuseritteen lisääntyminen	Yleinen
	hengenahdistus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuus	Yleinen
	pahoinvointi, oksentelu	Melko harvinainen
	vatsan pullotus, vatsakipu, ummetus, ripuli	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	valoherkkyysreaktio	Melko harvinainen
	voimakas hikoilu, kutina, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria, virtsaumpi	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	Yleinen
	astenia, ääreisosien turvotus	Melko harvinainen
	epämukava tunne rinnassa, huonovointisuus	Tuntematon

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Bonjestan ottaminen keskushermostoa lamaavien aineiden (mukaan lukien alkoholin) kanssa saattaa aiheuttaa vaikeaa uneliaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

MAO:n estäjät saattavat muuttaa ja voimistaa Bonjestan antikolinergisia vaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Mahdollisia antikolinergisia haittavaikutuksia, jotka on yhdistetty antihistamiinien käyttöön yleensä, ovat suun, nenän ja nielun kuivuus, dysuria, virtsaumpi, kiertohuimaus, näköhäiriöt, näön

hämärtyminen, kaksoiskuvat, tinnitus, akuutti sisäkorvatulehdus, unettomuus, vapina, hermostuneisuus, ärtyneisyys ja kasvojen pakkoliikkeet. Puristuksen tunnetta rinnassa, bronkuseritteen paksuuntumista, hengityksen vinkumista, nenän tukkoisuutta, hikoilua, vilunväristyksiä, ennenaikaisia kuukautisia, toksista psykoosia, päänsärkyä, pyöräytystä ja parestesiaa on esiintynyt.

Agranulosytoosia, hemolyyttista anemiasia, leukopeniasia, trombosytopeniasia ja pansytopeniasia on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa muutamilla antihistamiineja saaneilla potilailla. Myös ruokahalun lisääntymistä ja/tai painonnousua on esiintynyt antihistamiineja käyttävillä potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bonjesta on säädellisesti vapauttava valmiste, minkä vuoksi yliannostuksen oireet ja löydökset eivät välttämättä ilmene välittömästi.

Oireet

Yliannostuksen oireita ja löydöksiä saattavat olla levottomuus, suun kuivuus, pupillien laajentuminen, uneliaisuus, kiertohuimaus, sekavuus ja takykardia.

Toksisina annoksina otetun doksylaamiinin antikolinergisiin vaikutuksiin lukeutuvat kouristuskohtaukset, rhabdomyolyyysi, akuutti munuaisten vajaatoiminta, rytmihäiriöt, kääntyvien kärkien takykardia ja kuolema.

Hoito

Yliannostuksen hoitoon kuuluvat lääkehiilen anto, koko maha-suolikanavan huuhtelu ja oireenmukainen hoito. Hoidossa on noudatettava vakiintuneita hoitosuosituksia.

Pediatriset potilaat

Kuolemaan johtaneita lasten doksylaamiiniyliannostustapauksia on ilmoitettu. Yliannostustapauksiin on tyypillisesti liittynyt koomaa, grand mal -kohtauksia ja sydän- ja hengityspysähdyksiä. Sydän- ja hengityspysähdyksen riski vaikuttaa olevan lapsilla suuri. Lapsilla on ilmoitettu yli 1,8 mg/kg:n toksisia annoksia. Kolmevuotias lapsi kuoli 18 tunnin kuluttua siitä, kun hän oli niellyt 1 000 mg doksylaamiinivetyksinaattia. Nieltynyt doksylaamiinimäärä, plasman doksylaamiinipitoisuus ja kliiniset oireet eivät kuitenkaan korreloi keskenään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset antihistamiinit, ATC-koodi: R06AA59

Vaikutusmekanismi

Bonjestan vaikutus perustuu kahteen erilliseen yhdisteeseen. Doksyylamiinivetyksinaatilla (antihistamiini) ja pyridoksiinihydrokloridilla (B₆-vitamiini) on pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä (antiemeettinen) vaikutus.

Doksyylamiinivetyksinaatti on etanoliamiinista johdettu ensimmäisen sukupolven antihistamiini, joka estää H1-reseptoreita kilpailevasti, reversiibelisti ja epäspesifisesti. Se on myös epäspesifinen antagonistista, joka estää muita reseptoreita, kuten sentraalisia tai perifeerisiä muskariinireseptoreita. Doksyylamiinin antiemeettinen vaikutus liittyy myös sentraalisten kolinergisten reseptorien ja H1-reseptorien estämiseen, mutta vaikutusmekanismia ei kuitenkaan tunneta.

Pyridoksiinihydrokloridi on vesiliukoinen vitamiini, joka muuntuu pyridoksaaliksi, pyridoksamiiniksi, pyridoksaali-5'-fosfaatiksi ja pyridoksamiini-5'-fosfaatiksi. Vaikka pyridoksaali-5'-fosfaatti on tärkein antiemeettisesti vaikuttava metaboliitti, myös muut metaboliitit osallistuvat biologiseen vaikutukseen.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Doksyylamiinivetyksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa verrattiin lumelääkkeeseen kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 261 aikuista, vähintään 18-vuotiaasta naista. Keskimääräinen gestatioikä tutkimukseenottohetkellä oli 9,3 viikkoa (vaihteluväli 7–14 viikkoa).

Tehotutkimuksessa käytettiin 10 mg/10 mg doksyylamiini-pyridoksiinienterotabletteja. Vaikka 20 mg/20 mg säädellysti vapauttavien doksyylamiini-pyridoksiinitablettien (joissa on välittömästi vapauttava ja enterokomponentti; Bonjesta) vapauttamistapa eroaa 10 mg/10 mg doksyylamiini-pyridoksiinienterotablettien vapauttamistavasta, doksyylamiinin ja pyridoksaali-5'-fosfaatin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-altistukset olivat verrattavissa (90 %:n lv 80–125 %) saman vuorokausiannoksen annon jälkeen. Näin ollen 10 mg/10 mg enterotablettien tehotutkimuksen tulokset tukevat myös 20 mg/20 mg Bonjesta-tablettien käyttöä.

Potilaille annettiin kaksi 10 mg/10 mg enterotablettia nukkumaanmenon yhteydessä päivänä 1. Jos pahoinvointi- ja oksenteluoireet jatkuivat päivän 2 iltapäivään asti, potilaita kehoitettiin ottamaan kyseisenä iltana tavanomaiset kaksi tablettia nukkumaanmenon yhteydessä sekä päivästä 3 alkaen yksi tabletti aamulla ja kaksi tablettia nukkumaanmenon yhteydessä. Päivän 4 (± 1 päivä) kliinikkäkäynnillä potilaita saatettiin jäljellä olevien oireiden arvioinnin perusteella kehottaa ottamaan ylimääräinen tabletti keski-iltapäivisin. Potilaat ottivat enintään neljä tablettia vuorokaudessa (yhden tabletin aamulla, yhden tabletin keski-iltapäivällä ja kaksi tablettia nukkumaanmenon yhteydessä). Enimmäisvuorokausiannos oli siis 40 mg doksyylamiinia ja 40 mg pyridoksiinia.

Hoitojakson aikana 60 % vaikuttavaa valmistetta saaneista potilaista sai enimmäisvuorokausiannosta eli 40 mg doksyylamiinia ja 40 mg pyridoksiinia.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) -kyselyn pistemäärän muutos lähtötilanteesta päivänä 15. PUQE-kyselyn pisteet käsittävät oksentelu- ja yökkäilykertojen lukumäärät ja pahoinvoinnin keston vuorokauden aikana (tunteina). Oireiden kokonaispistemäärä vaihtelee 3:sta (ei oireita) 15:een (vaikeimmat oireet).

Lähtötilanteen PUQE-pisteiden keskiarvo oli 9,0 doksyylamiini-pyridoksiiniryhmässä ja 8,8 lumeryhmässä. Doksyylamiini-pyridoksiiniryhmän PUQE-pistemäärä oli päivänä 15 pienentynyt (pahoinvointi- ja oksenteluoireet olivat lieventyneet) keskimäärin 0,9 pisteellä lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n lv 0,2–1,2; p-arvo 0,006) (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 – Muutos lähtötilanteesta ensisijaisessa pääte tapahtumassa eli Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) -kyselyn pisteissä päivänä 15*

PUQE-pistemäärä**	Doksylamiinivetyksinaatti + pyridoksiinihydrokloridi	Lumelääke	Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)
Lähtötilanne	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Muutos lähtötilanteesta päivänä 15	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 2,6	-0,9 (-1,2 – -0,2) [§]

* Lähtöryhmien mukainen (ITT) populaatio; puuttuvat tiedot paikattu viimeisimmillä havainnoilla (LOCF-menetelmä)

** Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) -kyselyn pisteet käsittivät oksentelu- ja yökkäilykertojen lukumäärät ja pahoinvoinnin keston vuorokauden aikana (tunteina). Oireiden kokonaispistemäärä vaihtelee 3:sta (ei oireita) 15:een (vaikeimmat oireet). Lähtötilanteen määritelmänä oli tutkimukseenottokäynnillä täytetyn PUQE-kyselyn pistemäärä.

§ Laskennallinen Cohenin *d*-kerroin = 0,34. PUQE-pistemäärän keskipienenemän erotus katsotaan efektikooltaan keskiuureksi Cohenin *d*-kertoimen (0,34) perusteella, kun > 0,20 = keskiuuri efekti.

Kirjallisuudessa doksylamiinivetyksinaatin ja pyridoksiinihydrokloridin yhdistelmän turvallisuus ja vaikuttavuus on osoitettu raskaana olevien naisten pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa.

Pediatriset potilaat

Bonjestan turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. (Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.)

5.2 Farmakokinetiikka

Bonjestan farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä ei-raskaana olevilla aikuisilla naisilla kerta-annostutkimuksessa (yksi tabletti) ja moniannostutkimuksessa (kaksi tablettia vuorokaudessa päivinä 1–11).

Imeytyminen

Doksylamiini ja pyridoksiini imeytyvät maha-suolikanavassa, pääasiassa jejunumissa.

Kun doksylamiinia ja pyridoksiinia annettiin kerta-annos säädellysti vapauttavana tablettina, doksylamiinin huippupitoisuuden mediaani plasmassa saavutettiin 4,5 tunnin kuluessa ja pyridoksiinin 0,5 tunnin kuluessa annosta.

Useiden annosten annon jälkeen:

- Doksylamiinin pitoisuudet suurenivat ja C_{max}-arvo suureni 1,8-kertaiseksi ja imeytymisen AUC-arvo 2,0-kertaiseksi. Usean annoksen anto lyhensi huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aikaa 20,0 tunnin keskiarvosta (vaihteluväli 2,00–23,0) 3,50 tuntiin (vaihteluväli 1,00–20,0). Keskimääräinen kumuloitumisindeksi oli 1,99, mikä viittaa siihen, että doksylamiini kumuloituu useiden annosten annon jälkeen.
- Vaikka pyridoksiinin kumuloitumista ei havaittu, aktiivisen päämetaboliitin eli pyridoksaali-5'-fosfaatin keskimääräinen kumuloitumisindeksi useiden annosten jälkeen oli 2,61. Usean annoksen anto lyhensi huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aikaa hieman: 21,0 tunnin keskiarvosta (vaihteluväli 15,0–23,9) 15,0 tuntiin (vaihteluväli 2,00–24,0).

Ruoan vaikutusta arvioinut, vaihtovuoroinen, kliininen kerta-annostutkimus 23 terveellä, premenopausaalisella naisella:

- Runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian anto hidasti doksylamiinin, pyridoksiinin ja pyridoksiinin metaboliittien imeytymistä. Hidastumisen yhteydessä doksylamiinin, pyridoksiinin ja pyridoksaalin huippupitoisuudet olivat pienemmät.
- Pyridoksiinin imeytymisprosentti pieni. Ruoan vaikutus pyridoksiinikomponentin huippupitoisuuteen ja imeytymisprosenttiin on monitahoisempi, sillä myös pyridoksiinin

metaboliitit, kuten pyridoksaali, pyridoksamiini, pyridoksaali-5'-fosfaatti ja pyridoksamiini-5'-fosfaatti, osallistuvat biologiseen vaikutukseen.

- Ruoka pienensi pyridoksiinin biologista hyötyosuutta merkittävästi; C_{max}-arvo pieneni noin 67 % ja AUC-arvo noin 37 % paastotilaan verrattuna. Aktiivisen päämetaboliitin, pyridoksaali-5'-fosfaatin, C_{max}- ja AUC-arvoihin ruoka ei sitä vastoin vaikuttanut.

Jakautuminen

Doksylamiini sitoutuu proteiineihin vähäisessä määrin (rotalla sitoutumaton fraktio 28,7 %), on erittäin läpäisevä eikä ole P-glykoproteiinin substraatti, minkä seurauksena se jakautuu kudoksiin laajalti. Doksylamiini läpäisee veri-aivoesteen, ja sillä on suuri affiniteetti H₁-reseptoreihin.

Pyridoksiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Metaboliiteista pyridoksaali sitoutuu plasman albumiiniin osittain ja pyridoksaali-5'-fosfaatti lähes täydellisesti. Aktiivisen päämetaboliitin eli pyridoksaali-5'-fosfaatin osuus verenkierron B₆-vitamiinipitoisuudesta on vähintään 60 %.

Biotransformaatio

Doksylamiini biotransformoituu maksassa pääosin CYP450-entsyymien CYP2D6, CYP1A2 ja CYP2C9 vaikutuksesta päämetaboliiteikseen N-desmetyyli-doksylamiiniksi ja N,N-didesmetyylidoksylamiiniksi. Pyridoksiini on aihiolääke, joka metaboloituu pääosin maksassa. Ensikierron vaikutus on suuri. Pyridoksiinin metabolia on monimutkaista; siihen sisältyy primaaristen ja sekundaaristen metaboliittien muodostuminen sekä vastavuoroinen muuntuminen takaisin pyridoksiiniksi. Pyridoksiini sekä sen metaboliitit pyridoksaali, pyridoksamiini, pyridoksaali-5'-fosfaatti ja pyridoksamiini-5'-fosfaatti osallistuvat biologiseen vaikutukseen.

Eliminaatio

Doksylamiinin päämetaboliitit N-desmetyylidoksylamiini ja N,N-didesmetyylidoksylamiini erittyvät munuaisten kautta.

Eliminaatio munuaisteitse on myös pyridoksiinin metaboliatuotteiden tärkein erittymisreitti (ilmoitettu osuus 74 % laskimoon annetusta 100 mg:n pyridoksiiniannoksesta). Pyridoksiini erittyy pääosin inaktiivisena muotona, 4-pyridoksiinihappona.

Kun doksylamiinia ja pyridoksiinia annettiin kerta-annos säädellysti vapauttavana tablettina, doksylamiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 12,43 tuntia ja pyridoksiinin 0,27 tuntia.

Maksan vajaatoiminta: Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilla.

Munuaisten vajaatoiminta: Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saatavilla olevat toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksessa rotille annettiin lääkevalmistetta, joka sisälsi doksylamiinivetetyksinaattia ja pyridoksiinihydrokloridia yhtä suurina pitoisuuksina. Emoon kohdistuvaa toksisuutta todettiin vain käytettäessä altistusta, joka ylitti ihmisen maksimiannostuksen niin huomattavasti, että kliinisen käytön kannalta sillä ei juurikaan ole merkitystä.

Kehitystoksisuutta (kuten prenataalisen elinkelpoisuuden vähenemistä, pesuekohtaisen sikiöpainon pienenemistä ja luutumisen heikkenemistä sikiöiden etujalkojen distaaliosissa) todettiin vain emoon kohdistuvan toksisuuden yhteydessä (annoksilla, jotka olivat mg/m²-vertailun perusteella noin 60-kertaisia ihmisen suurimpaan suositeltuun annokseen verrattuna). Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole ilmoitettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumtrisilikaatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Päällyste

Hypromelloosi (E464)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Talkki (E553b)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumvetykarbonaatti (E500)
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Trietyylisitraatti
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Punainen rautaoksidi
Simetikoniemulsio

Vaha

Karnaubavaha

Painomuste

Shellakka (E904)
Alluranpunainen AC (E129)
Propyleeniglykoli (E1520)
Indigokarmiini (E132)
Simetikoni
Ammoniumhydroksidi 28 % (E527)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 20, 30, 40 ja 60 säädellysti vapauttavaa tablettia. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39833

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonjesta 20 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 20 doxylaminvätesuccinat och 20 mg pyridoxinhydroklorid. Bonjesta består av en enterisk belagd kärna innehållande 10 mg doxylaminvätesuccinat och 10 mg pyridoxinhydroklorid och en flerskiktsbeläggning med omedelbar frisättning innehållande 10 mg doxylaminvätesuccinat och 10 mg pyridoxinhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 0,008 mg allurarött AC aluminiumlack (E129), ett azofärgämne.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Rosa, rund filmdragerad tablett med en rosa bild av gravid kvinna på ena sidan och bokstaven ”D” på andra sidan. Tablettstorleken är ungefär 9 mm i diameter och 4 mm tjock.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bonjesta är indicerat för symtomatisk behandling av illamående och kräkningar under graviditet hos gravida kvinnor ≥ 18 år som inte svarar på konservativa metoder (i.e., livsstil och dietförändringar).

Begränsningar vid användning: Kombinationen doxylamin/pyridoxin har inte studerats vid graviditetsillamående (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen för Bonjesta är en tablett (20 mg/20 mg) vid läggdags på dag 1 och dag 2. Om symtomen är tillräckligt kontrollerade dag 2, kan dosen ökas på dag 3 med en tablett (20 mg/20 mg) på morgonen och en tablett (20 mg/20 mg) vid läggdags (för totalt 2 tabletter per dag). Den maximala rekommenderade dosen är 2 tabletter dagligen, en tablett på morgonen och en vid läggdags (för en maximal daglig dos på 40 mg/40 mg). Bonjesta ska tas dagligen enligt ordination och inte en vid behov. Fortsatt behov av Bonjesta bör utvärderas allt eftersom graviditeten fortskrider.

Vissa kvinnor kan få symptomkontroll vid intermediära doser på 30 mg/30 mg. Denna dos kan inte uppnås med Bonjesta 20 mg/20 mg. Andra formuleringar av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid finns tillgängliga vilket ger större flexibilitet för dosjustering i enlighet med svårighetsgraden av symtomen. Med Bonjesta 20 mg/20 mg tabletter med

modifierad frisättning, består den maximala rekommenderade dagliga dosen på 40 mg/40 mg av endast 2 tabletter dagligen.

För att förhindra ett plötsligt återfall av graviditetsillamående och -kräkningar, rekommenderas en gradvis nedtrappning av dosen av Bonjesta när behandlingen sätts ut.

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas däremot på grund av potentiellt minskad metabolism, möjlighet för dosjustering finns (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas däremot på grund av potentiell metabolisk ackumulering, möjlighet för dosjustering finns (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Bonjesta rekommenderas inte för barn under 18 års åldern, på grund av brist på klinisk data (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oral användning.

Bonjesta ska tas på fastande mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.5). De gastro-resistenta tabletterna ska sväljas hela och inte krossas, delas eller tuggas för att behålla de gastro-resistenta egenskaperna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller användning av Bonjesta i upp till 14 dagar efter upphörande av MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Bonjesta kan orsaka somnolens på grund av de antikolinerga effekterna av doxylaminvätesuccinat, ett antihistamin (se avsnitt 4.8).

Användning av detta läkemedel rekommenderas inte om en kvinna samtidigt använder CNS-dämpande substanser, inklusive alkohol (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel har antikolinerga egenskaper och ska därför användas med försiktighet hos patienter med: förhöjt intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom, stenoserande peptiskt ulkus, pyloroduodenal obstruktion och blåshalsobstruktion eftersom de antikolinerga effekterna av detta läkemedel kan förvärra dessa tillstånd.

Detta läkemedel ska också användas med försiktighet hos patienter med astma eller andra andningssvårigheter, som kronisk bronkit och lungemfysem. Antihistaminer har visat sig minska volymen bronkial sekret och öka dess viskositet, vilket gör bronkial upphostning svårare. Detta kan leda till andningsobstruktion, som kan förvärra dessa tillstånd. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Ingen data finns tillgänglig. Däremot kan metabolismen av doxylamin och pyridoxin teoretiskt sett minska vid nedsatt leverfunktion. Dessutom kan det finnas en teoretisk metabolisk ackumulering vid nedsatt njurfunktion.

Bonjesta innehåller pyridoxinhydroklorid, en vitamin B₆ analog, därför bör ytterligare nivåer från kost och vitamin B₆ tillskott utvärderas.

Kombinationen doxylamin/pyridoxin har inte studerats vid graviditetsillamående: därför ska försiktighet iakttas. Dessa patienter ska behandlas av specialister. Tidig behandling av symtomen relaterade till morgonsjuka, vanligtvis vid graviditet, rekommenderas för att förhindra progression till morgonsjuka (se avsnitt 4.1).

Fotosensitivitetsreaktioner: Trots att det inte noterats för doxylamin, har solljussensitivitet i huden, vid ljusöverkänslighet, observerats med vissa antihistaminer; därför bör man undvika att sola under behandling.

Ototoxiska läkemedel: Sederande antihistaminer av etanolaminclass, som doxylamin, kan maskera varningstecken av skada orsakad av ototoxiska substanser som antibakteriella aminoglykosider, karboplatin, cisplatin, klorokin och erytromycin, bland andra.

Försiktighet bör iakttas hos epileptiska patienter då antihistaminer ibland har associerats med paradoxala hyperexcitabilitetsreaktioner, även vid terapeutiska doser.

På grund av nedsatt svettning orsakad av antikolinerga effekter, kan antihistaminer förvärra symtom av uttorkning och värmeslag.

Särskilda försiktighetsåtgärder bör vidtas hos patienter med långt QT-syndrom, då flera antihistaminer kan förlänga det nämnda QT-intervallet, denna effekt har dock inte observerats specifikt med doxylamin vid terapeutiska doser.

Lämpligheten med att behandla patienter med hypokalemi eller andra elektrolytiska rubbningar måste utvärderas.

Risken för missbruk och beroende av doxylamin är låg. Förekomsten av tecken som tyder på missbruk eller beroende bör monitoreras noggrant, särskilt hos patienter med en historik av narkotikamissbruk.

Det har funnits rapporter av falskt positiva urinscreeningsprov av metadon, opiater och fencyklidin (PCP) med doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid användning (se avsnitt 4.5).

Störning vid allergitestning

Antihistaminer kan dämpa den kutana histaminresponsen till allergen extrakt och bör stoppas flera dagar innan hudtestning.

Detta läkemedel innehåller allurarött AC aluminiumlack (E129), ett azofärgämne, som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kända eller teoretiska interaktioner med antihistaminer av etanolamin klass:

- Antikolinerga substanser (tricykliska antidepressiva, MAO-hämmare, neuroleptika): Kan inducera toxicitet på grund av tillsatsen av deras antikolinerga effekt. MAO-hämmare förlänger

och intensifierar den antikolinerga effekten av antihistaminer och samtidig behandling med MAO-hämmare eller användning av Bonjesta upp till 14 dagar efter upphörande av MAO-hämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

- Sedativa substanser (barbiturater, bensodiazepiner, antipsykotiska substanser, opioid analgetika): Kan förstärka den hypnotiska effekten.
- Samtidig användning med substanser som dämpar centrala nervsystemet (CNS) inklusive alkohol, hypnotiskt sedativa och lugnande substanser rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i svår dåsigheit (se avsnitt 4.8).
- Antihypertensiva läkemedel med sedativa effekter på CNS (speciellt alfa-metyldopa) för att de kan förstärka den sedativa effekten när de administreras med antihistaminer.
- Alkohol: förstärkt toxicitet, med ändrad intellektuell och psykomotorisk kapacitet, har tidigare rapporterats i vissa studier. Denna mekanism har inte fastställts.
- Natriumocixibat som en icke rekommenderad kombination med doxylamin på grund av dess viktiga centralt dämpande effekt.
- Ototoxiska läkemedel: lugnande antihistaminer av etanolamin klassen, som doxylamin, kan maskera varningssignalerna av skada orsakad av ototoxiska läkemedel som antibakteriella aminoglykosider.
- Fotosensibiliserande substanser: Samtidig användning av antihistaminer med andra fotosensibiliserande läkemedel som amiodaron, kinidin, furosemid, kaptopril bland andra, kan orsaka ytterligare fotosensibiliserande effekter.
- Eftersom flera antihistaminer kan förlänga QT-intervallet, detta har dock inte observerats med doxylamin vid terapeutiska doser, samtidig användning av läkemedel som förlänger intervallet bör undvikas (exempelvis antiarytmiska läkemedel, vissa antibiotika, vissa läkemedel mot malaria, vissa antihistaminer, vissa anti epileptika och vissa neuroleptiska substanser).
- På grund brist på data, bör samtidig användning med alla potenta hämmare av CYP450 isoenzymer undvikas som en försiktighetsåtgärd (exempelvis azolderivat eller makrolider).
- Samtidig användning av läkemedel som orsakar elektrolytstörningar som hypokalemi eller hypomagnesemi (eller vissa diuretika) bör undvikas.

Den antikolinerga effekten av doxylamin, en komponent av detta läkemedel, kan leda till falskt negativ dermal hypersensitivitetstest med antigenextrakt. Det rekommenderas att behandlingen avbryts flera dagar innan testningen påbörjas.

Kända eller teoretiska interaktioner med pyridoxin

- Minskar effekten av levodopa, händer dock inte om samtidigt administrerad med en dopadecarboxylashämmare.
- Det har beskrivits en minskning i plasmanivåerna av vissa anti epileptika som fenobarbital och fenytoin.
- Vissa läkemedel som hydroxizin, isoniazid eller penicilamin kan störa pyridoxin och kan öka kraven för vitamin B₆.

Mat

En mat-effektstudie har demonstrerat att fördröjning i verkan av detta läkemedel kan fördröjas ytterligare, och en reduktion i absorption kan inträffa när tablettorna tas med mat (se avsnitt 5.2). Därför bör detta läkemedel tas på tom mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.2).

Störning i urinscreening för metadon, opiater och PCP

Falskt positiv urinscreening för metadon, opiater och PCP kan inträffa med doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid användning. Bekräftande tester, som gaskromatografi-masspektrometri (GC-MS), bör användas för att bekräfta identiteten av substansen i händelse av positiv immunanalys resultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bonjesta är avsett för användning hos gravida kvinnor.

En stor mängd data från gravida kvinnor, inklusive två metaanalyser med över 168 000 patienter och 18 000 exponeringar för kombinationen doxylamin/pyridoxin under första trimestern, tyder inte på risk för missbildnings eller foster/neonatal toxicitet av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid.

Amning

Molekylvikten av doxylaminvätesuccinat är tillräckligt lågt att passage till bröstmjolk kan förväntas. Upprördhet, irritabilitet och sedering har rapporterats hos ammande spädbarn troligen exponerade för doxylaminvätesuccinat via bröstmjolk. Spädbarn med apné eller andra respiratoriska syndrom kan vara särskilt känsliga för de sederande effekterna av detta läkemedel och resultera i förvärrad apné eller respiratoriska tillstånd.

Pyridoxinhydroklorid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det har inte förekommit några rapporter om biverkningar hos spädbarn som troligen exponerats för pyridoxinhydroklorid via bröstmjolk.

Då nyfödda kan vara mer känsliga för effekterna av antihistaminer och paradoxal irritabilitet och utsöndring, kan en risk för ammade nyfödda/spädbarn inte uteslutas. Detta läkemedel rekommenderas inte under amning.

Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med detta läkemedel efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga data från människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bonjesta har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Bonjesta kan orsaka somnolens och suddig syn, speciellt under de första fem dagarna av behandling (se avsnitt 4.8). Kvinnor ska undvika att utföra aktiviteter som kräver fullständig uppmärksamhet, som körning eller användning av tunga maskiner, medan de använder Bonjesta tills vårdgivaren har godkänt detta.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsinformation härrör från kliniska prövningar och global erfarenhet efter marknadsföring.

Den kliniska erfarenheten från användning av Bonjesta kombinationen (doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid) är omfattande. Den mest rapporterade biverkningen ($\geq 5\%$ och överstigande frekvensen i placebogruppen) var somnolens i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 15 dagar med 261 kvinnor med graviditetsillamående och -kräkningar (128 behandlades med placebo och 133 med doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid).

b. Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska studier och/eller användning efter marknadsföring, med detta läkemedel eller andra liknande läkemedel innehållande samma aktiva substanser.

Biverkningar presenteras enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och använder sig av följande indelning för frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Det går inte att fastställa frekvenser av biverkningar rapporterade efter marknadsföring eftersom de härrör från spontanrapportering. Frekvensen av dessa biverkningar klassas därför som ”ingen känd frekvens”.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	hemolytisk anemi	Sällsynt
Immunsystemet	överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	förvirrat tillstånd	Mindre vanlig
	agitation	Sällsynta
	ångest, desorientering, insomni, mardrömmar	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens	Mycket vanliga
	yrsel	Vanliga
	tremor, anfall	Sällsynta
	huvudvärk, migrän, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Ögon	dubbelseende, glaukom	Mindre vanliga
	dömsyn, synskador	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	tinnitus	Mindre vanliga
	vertigo	Ingen känd frekvens
Hjärtat	hjärtklappning, takykardi	Ingen känd frekvens
Vaskulära sjukdomar	blodtrycksfall	Mindre vanliga
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	ökat bronkial sekret	Vanliga
	dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	muntorrhet	Vanliga
	illamående, kräkning	Mindre vanliga
	spänd buk, buksmärta, förstoppning, diarré	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	fotosensitivetsreaktion	Mindre vanliga
	hyperhidros, klåda, utslag, makulopapulöst utslag	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	dysuri, urinretention	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	Vanliga
	kraftlöshet, perifer ödem	Mindre vanliga
	obehagskänsla i bröstet, allmän sjukdomskänsla (malaise)	Ingen känd frekvens

c. Beskrivning av valda biverkningar

Kraftig dåsigthet kan förekomma om Bonjesta tas tillsammans med CNS-dämpande medel inklusive alkohol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Antikolinerga effekter av Bonjesta kan modifieras och intensifieras av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Möjliga antikolinerga biverkningar förknippade med användning av antihistaminer som grupp i allmänhet omfattar: torrhet i mun, näsa och svalg, dysuri, urinretention, vertigo, synstörningar, dimsyn, dubbelseende, tinnitus, akut labyrinthit, insomni, tremor, nervositet, irritabilitet och ansiktsdyskinesi. Tryck över bröstet, förtjockning av lungsekret, andningsljud, nästäppa, svettningar, köldfrossa, tidig menstruation, toxisk psykos, huvudvärk, svimfärdighet och parestesi har förekommit.

Sällsynta fall av agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni har rapporterats hos ett fåtal patienter behandlade med vissa antihistaminer. Ökad aptit och/eller viktökning förekom också hos patienter behandlade med antihistaminer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Bonjesta är formulerad som ett läkemedel med fördröjd frisättning, varför tecken och symtom inte är omedelbart uppenbara.

Symtom

Tecken och symtom på överdosering kan omfatta rastlöshet, muntorrhet, vidgade pupiller, sömnhet, vertigo, mental förvirring och takykardi.

Vid toxiska doser uppvisar doxylaminvätesuccinat antikolinerga effekter, däribland krampanfall, rabdomyolys, akut njursvikt, arytmier, torsades de pointes och död.

Behandling

Vid en överdos utgörs behandling av aktivt kol, fullständig tarmsköljning och symptomatisk behandling. Behandling ska ske i enlighet med etablerade riktlinjer.

Pediatrisk population

Dödsfall från överdosering med doxylamin hos barn har rapporterats. Fallen av överdos har kännetecknats av koma, grand mal-anfall och kardiorespiratoriskt stillestånd. Barn verkar löpa hög risk för kardiorespiratoriskt stillestånd. En toxisk dos för barn på mer än 1,8 mg/kg har rapporterats. Ett 3 år gammalt barn avled 18 timmar efter att ha intagit 1 000 mg doxylaminvätesuccinat. Det finns dock ingen korrelation mellan mängden intaget doxylamin, doxylaminnivåer i plasma och klinisk symtomatologi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: aminoalkyletrar, ATC-kod: R06AA59

Verkningsmekanism

Bonjesta förmedlar verkan av två obesläktade beståndsdelar. Doxylaminvätesuccinat (ett antihistamin) och pyroxinhydroklorid (vitamin B₆) har en dämpande effekt på illamående och antiemetisk verkan.

Doxylaminvätesuccinat är ett etanolaminderivat, första generationens antihistamin som kompetitivt, reversibelt och icke-specifikt blockerar H₁-receptorer. Det är även en känd icke-specifik antagonist som blockerar andra receptorer, som central eller perifera muskarina receptorer. Den antiemetiska effekten av doxylamin är även associerad med blockad av de centrala kolinerga- och H₁-receptorerna, däremot är verkningsmekanismen okänd.

Pyridoxinhydroklorid, en vattenlöslig vitamin, konverteras till pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfat och pyridoxamin 5'-fosfat. Trots att pyridoxal 5'-fosfat är den antiemetiska huvudmetaboliten, bidrar även de andra metaboliterna till den antiemetiska effekten.

Verkningsmekanismen för kombinationen doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid för behandling av graviditetsillamående och kräkningar har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för av kombinationen för doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid jämfördes med placebo i en dubbelblind, randomiserad, multicenterprövning hos 261 vuxna kvinnor i åldern 18 år eller äldre. Den genomsnittliga graviditetstiden vid inskrivning var 9,3 veckor, i intervallet 7 till 14 graviditetsveckor.

Effektstudien har utförts med en 10 mg/10 mg gastroresistent tablettformulering av doxylamin och pyridoxin. Trots att frisättningsmönstret av 20 mg/20 mg med modifierad frisättning (med en direkt frisättning och en gastroresistent komponent) i tablettformulering (Bonjesta) skiljer sig från frisättningsmönstret av 10 mg/10 mg gastroresistent tablettformulering av doxylamin och pyridoxin, jämförbara exponeringar (90 % CI inom 80-125 %) för AUC, C_{max} och C_{min} sågs för doxylamin och pyridoxal 5-fosfat till följd av administrering av samma dagliga dos och därmed stödjer effektresultatet av studien med den 10 mg/10 mg gastroresistenta tablettformuleringen även för 20 mg/20 mg tablettformulerad Bonjesta.

Två 10 mg/10 mg gastroresistenta tabletter administrerades vid sänggående dag 1. Om symtom på illamående och kräkning kvarstod till eftermiddagen dag 2 instruerades kvinnan att ta den vanliga dosen på två tabletter vid sänggående samma natt och början på dag 3, ta en tablett på morgonen och två tabletter vid sänggående. Beroende på bedömning av kvarstående symtom vid klinikbesöket dag 4 (\pm 1 dag), kan kvinnan ha blivit instruerad att ta ytterligare en tablett mitt på eftermiddagen. Högst fyra tabletter (en på morgonen, en mitt på eftermiddagen och två vid sänggående) togs varje dag för en daglig max dos på 40 mg av doxylamin och 40 mg pyridoxin.

Under behandlingsperioden fick 60 % av patienterna som behandlats med läkemedlet den dagliga maxdosen på 40 mg av doxylamin och 40 mg av pyridoxin.

Det primära effektmåttet var förändring i poäng på Pregnancy Unique-Quantification of Emesis-skalan (PUQE) från baseline på dag 15. PUQE-poängen omfattar antalet dagliga kräkningsepisoder, antalet dagliga kväljningar samt det dagliga illamåendets varaktighet i timmar, för en total symtompöäng på mellan 3 (inga symtom) och 15 (allvarligast).

Vid baseline var PUQE-medelpoängen 9,0 i produktgruppen och 8,8 i placebogrupper. Den genomsnittliga minskningen var 0,9 (95 % konfidensintervall 0,2 till 1,2 med p-värde 0,006) (förbättring av symtom på illamående och kräkningar) från baseline på PUQE-skalan på dag 15 med läkemedlet jämfört med placebo (se tabell 1).

Tabell 1 - Förändring i det primära effektmåttet från baseline, Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) Score dag 15*

PUQE poäng**	Doxylaminvätesuccinat + pyridoxinhydroklorid	Placebo	Behandlingsskillnad [95 % konfidsintervall]
Baseline	9.0 ± 2.1	8.8 ± 2.1	
Förändring från baseline dag 15	-4.8 ± 2.7	-3.9 ± 2.6	-0.9 [-1.2, -0.2] §

* Intent-to-Treat-population med Last-Observation-Carried-Forward

** Poäng på skalan PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) omfattade antalet dagliga kräkningsepisoder, antalet dagliga kvälningar samt det dagliga illamåendets varaktighet i timmar, för en total symtompöäng på mellan 3 (inga symtom) och 15 (allvarligast). Baseline definierades som poäng på PUQE-skalan vid inskrivningsbesöket.

§ Beräknad Cohen's d coefficient = 0,34. Skillnaden i genomsnittlig PUQE poängminskning anses vara en "medelstor effekt" enligt Cohen's d koefficient (på 0,34) där >0,20 = medeleffekt.

I litteraturen, har säkerhet och effekt av kombinationen av doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid demonstrerats i behandling av illamående och kräkningar hos gravida kvinnor.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Bonjesta har inte fastställts hos den pediatrika populationen. Ingen data finns tillgänglig. (se avsnitt 4.2 för mer information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för Bonjesta har karakteriserats i friska icke-gravida vuxna kvinnor i en enkeldos studie (en tablett) och i en flerdosstudie (två tabletter från dag 1 till 11).

Absorption

Doxylamin och pyridoxin absorberas i magtarmkanalen, främst i jejunum.

När den formulerats som en modifierad frisättningstablett, efter administrering av enkeldos, uppnåddes mediantopp av plasmakoncentrationen av doxylamin och pyridoxin inom 4,5 respektive 0,5 timmar.

Flerdosadministrering resulterade i:

- Ökade koncentrationer av doxylamin såväl som ökat C_{max} av 1,8 och AUC av absorption av 2.0. Tiden för att uppnå maxkoncentrationen minskade med flera doser. Från ett genomsnitt av 20,0 timmar (intervall på 2,00-23,0) till 3,50 timmar (intervall på 1,00-20,0). Genomsnittlig ackumuleringsindex var 1,99 vilket tyder på att doxylamin ackumuleras efter flera doser.
- Trots att ingen ackumulering observerats för pyridoxin, var genomsnittligt ackumuleringsindex för den huvudsakliga aktiva metaboliten pyridoxal 5'-fosfat 2,61 efter flerdosadministrering. Tiden för uppnådd maxkoncentration var något påverkat av flera doser, från genomsnitt av 21,0 timmar (intervall på 15,0-23,9) till 15,0 timmar (intervall 2,00-24,0).

I en matpåverkad, enkeldos, crossover klinisk studie som utförts på 23 friska, pre-menopausala kvinnor:

- Administrering av en hög fetthaltig, kaloririk måltid fördröjde absorptionen av doxylamin, pyridoxin och pyridoxinmetaboliter. Denna fördröjning associerades med lägre toppkoncentration av doxylamin, pyridoxin och pyridoxal.
- Absorptionsgraden för pyridoxin minskade. Effekten av födointag på toppkoncentrationen och absorptionsgraden av pyridoxinkomponent är mer komplext eftersom pyridoxin metaboliter som pyridoxal, pyridoxamin pyridoxal 5'-fosfat och pyridoxamin 5'-fosfat bidrog också till biologisk aktivitet.

- Födointag minskade signifikant biotillgängligheten av pyridoxamin, genom att sänka dess C_{max} och AUC med ungefär 67 % respektive 37 %, jämfört med fastande förhållanden. Däremot påverkade inte födointaget C_{max} och AUC av huvudmetaboliten pyridoxal 5'-fosfat.

Distribution

Doxylamin är en lågproteinbindande (obunden fraktion på 28,7 % i råttor), hög genomtränglig, och är inte ett substrat för P-glykoprotein, vilket leder till en bred distribution i vävnader. Doxylamin passerar blod-hjärn-barriären och har en hög affinitet till H1-receptorer.

Pyridoxin är i hög grad bundet till protein, primärt till albumin. Dess metaboliter, pyridoxal och pyridoxal 5'-fosfat är delvis respektive nästan helt bundet till albumin i plasma. Dess huvudsakliga aktiva metaboliten pyridoxal 5'-fosfat (PLP) svarar för minst 60 % av cirkulerande vitamin B₆-koncentrationer.

Metabolism

Doxylamin metaboliseras i levern av cytokrom P450 enzymerna CYP2D6, CYP1A2 och CYP2C9 till dess huvudmetaboliter N-desmetyldoxylamin och N,N-didesmetyldoxylamin. Pyridoxin är en prodrug som främst metaboliseras i levern, med en förstapassageeffekt. Det metaboliska schemat för pyridoxin är komplext, med bindning av primära och sekundära metaboliter tillsammans med omvandling tillbaka pyridoxin. Pyridoxin och dess metaboliter pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfat och pyridoxamin 5'-fosfat bidrar till biologisk aktivitet.

Eliminering

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

Eliminering via njurarna är dessutom den huvudsakliga elimineringsvägen för derivaten vid pyridoxinmetabolism (rapporterats vara 74 % av 100 mg intravenös dos av pyridoxin), huvudsakligen som den inaktiva formen av 4-pyridoxinsyra.

Tablett med formulerad modifierad frisättning, efter administrering av enkeldos, är elimineringshastigheterna av doxylamin och pyridoxin 12,43 respektive 0,27 timmar.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitet

I en reproduktionstoxicitetsstudie av en läkemedelssubstans innehållande lika stor koncentration av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid i råttor, observerades toxicitet hos modern endast vid doser som ansågs vara högre än maximala exponeringen för människa vilket indikerar liten relevans i kliniska användning.

Utvecklingstoxicitet (inklusive minskad prenatal livsduglighet och minskad kroppsvikt i kg per kull för foster, minskad benbildning i främre distala extremiteter hos foster) inträffade endast vid moderlig toxicitet (vid doser 60 gånger maximala rekommenderade för människa baserad mg/m²). Inga teratogena effekter rapporterades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumtrisilikat

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumsterat

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Dragering

Hypromellos (E464)

Metakrylsyra–etylakrylatsampolymer (1:1)

Talk (E553b)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Natriumvätekarbonat (E500)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Trietylcitrat

Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Röd järnoxid

Simetikonemulsion

Vaxöverdrag

Karnaubavax

Tryckbläck

Shellack (E904)

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

Propylenglykol (E1520)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Simetikon

Ammoniumhydroxid 28 % (E527)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/aluminium/PVC/aluminiumblistor.

Förpackningsstorlekar med 10, 20, 30, 40 och 60 tabletter med modifierad frisättning. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L
Avenida Miralcampo 7
Poligono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39833

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.03.2023