

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xonvea, 10 mg + 10 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 10 mg doksyłaminy wodorobursztynianu i 10 mg pirydoksyny chlorowodoru.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 0,008 mg czerwieni Allura AC lak glinowy (E129).  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa (tabletki)

Białe, okrągłe tabletki powlekane z różowym wizerunkiem kobiety w ciąży po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xonvea jest wskazany do objawowego leczenia nudności i wymiotów u kobiet w ciąży (ang. *nausea and vomiting of pregnancy*, NVP), które nie reagują na niefarmakologiczne metody leczenia.

Ograniczenia dotyczące stosowania: nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania doksyłaminy i pirydoksyny w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (patrz punkt 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki przed snem (Dzień 1.). Jeśli następnego dnia ta dawka odpowiednio łagodzi objawy, pacjentka może kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek przed snem. Jeśli jednak objawy utrzymują się do popołudnia dnia 2., pacjentka powinna przyjąć zwykle stosowaną dawkę dwóch tabletek przed snem (Dzień 2.), a w dniu 3. przyjąć trzy tabletki (jedną tabletkę rano i dwie tabletki przed snem). Jeśli te trzy tabletki nie zapewniają odpowiedniej kontroli objawów w dniu 3., pacjentka może przyjmować cztery tabletki, począwszy od dnia 4. (jedna tabletki rano, jedna tabletki po południu i dwie tabletki przed snem).

Maksymalna zalecana dawka dobową to cztery tabletki (jedna rano, jedna po południu i dwie przed snem).

Produkt leczniczy Xonvea należy przyjmować regularnie każdego dnia, a nie w razie potrzeby. W miarę postępu ciąży należy ponownie ocenić konieczność dalszego stosowania produktu leczniczego Xonvea.

Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Xonvea, aby zapobiec nagłemu nawrotowi nudności i wymiotów związanych z ciążą.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się jednak ostrożność, ze względu na możliwe zmniejszenie metabolizmu. Może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się jednak ostrożność, ze względu na możliwą kumulację metabolitów. Może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Xonvea nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych klinicznych (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Xonvea należy zażywać na czczo, popijając tabletki szklanką wody (patrz punkt 4.5). Tabletki dojelitowe należy połykać w całości, nie należy ich kruszyć, dzielić ani żuć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami izoenzymów CYP450.

Porfiria.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ten produkt leczniczy może powodować senność ze względu na antycholinergiczne właściwości doksylaminy wodorobursztynianu, leku przeciwhistaminowego (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet przyjmujących jednocześnie substancje działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym alkohol (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy ma właściwości antycholinergiczne i dlatego należy go stosować ostrożnie u pacjentek ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, jaskrą z wąskim kątem przesączania, chorobą wrzodową powodującą zwężenie przewodu pokarmowego, niedrożnością odźwiernikowo-dwunastniczą i niedrożnością ujścia pęcherza moczowego, ponieważ choroby te mogą ulec nasileniu w wyniku działania antycholinergicznego tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy należy również stosować ostrożnie u pacjentek z astmą lub innymi zaburzeniami oddychania, takimi jak przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc. Wykazano, że leki przeciwhistaminowe zmniejszają objętość wydzieliny oskrzelowej i zwiększają jej lepkość, utrudniając tym samym odkrztuszanie. Może to prowadzić do zwężenia dróg oddechowych i nasilenia tych chorób. W związku z tym, należy zachować ostrożność u tych pacjentek.

Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Brak dostępnych danych. Jednakże, w przypadku zaburzeń czynności wątroby, metabolizm doksyłaminy i pirydoksyny może być, teoretycznie, zmniejszony. W przypadku zaburzeń czynności nerek może, teoretycznie, dojść również do kumulacji metabolitów.

Ten produkt leczniczy zawiera pirydoksyny chlorowodorek, analog witaminy B6, dlatego należy dodatkowo ocenić stężenia witaminy B6, pochodzącej z pożywienia i suplementów diety.

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania doksyłaminy i pirydoksyny w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Pacjentki z tą chorobą powinny być leczone przez specjalistę. Zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia porannych nudności, typowo związanych z ciążą, aby zapobiec ich progresji do niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Należy zachować ostrożność u pacjentek z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, ponieważ nie badano tego połączenia u tych pacjentek (patrz punkt 4.1).

Reakcje nadwrażliwości na światło: nie odnotowano ich w przypadku stosowania doksyłaminy, jednak podczas stosowania niektórych leków przeciwhistaminowych obserwowano zwiększoną wrażliwość skóry na światło słoneczne z fotodermatozą; dlatego podczas leczenia należy unikać opalania się.

Leki ototoksyczne: uspokajające leki przeciwhistaminowe z grupy etanoloamin, takie jak doksyłamina, mogą maskować objawy ostrzegawcze uszkodzeń spowodowanych przez leki ototoksyczne, takie, jak antybiotyki aminoglikozydowe, karboplatyna, cisplatyna, chlorochina i erytromycyna.

Należy zachować ostrożność u pacjentek z padaczką, ponieważ leki przeciwhistaminowe, powodowały czasem paradoksalne reakcje nadpobudliwości, nawet w dawkach terapeutycznych.

Leki przeciwhistaminowe mogą nasilać objawy odwodnienia i udaru cieplnego, ze względu na zmniejszone pocenie się, spowodowane ich działaniem antycholinergicznym.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek z zespołem wydłużonego odstępu QT, ponieważ niektóre leki przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstęp QT, chociaż nie obserwowano tego działania w przypadku stosowania doksyłaminy w dawkach terapeutycznych.

Hipokaliemia lub inne zaburzenia elektrolitowe.

Ryzyko nadużywania i uzależnienia od doksyłaminy jest niewielkie. Należy uważnie monitorować występowanie objawów sugerujących nadużywanie lub uzależnienie, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnościami do nadużywania leków w wywiadzie.

#### *Wpływ na alergiczne testy skórne*

Leki przeciwhistaminowe mogą hamować skórną reakcję histaminową na wyciągi alergenowe, dlatego należy je odstawić na kilka dni przed wykonaniem testów skórnych.

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach badań przesiewowych na obecność metadonu, opiatów i fosforanu fencyklidyny (PCP) w moczu podczas stosowania doksyłaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera czerwień Allura AC lak glinowy (E 129), który może powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### Znane lub teoretyczne interakcje z lekami przeciwhistaminowymi z grupy etanoloamin:

- Leki antycholinergiczne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, IMAO, neuroleptyki): mogą nasilać toksyczność ze względu na ich dodatkowe działanie antycholinergiczne.
- Leki uspokajające (barbiturany, benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne, opioidowe leki przeciwbólowe): mogą nasilać działanie nasenne.
- Leki przeciwnadciśnieniowe, działające depresyjnie na OUN (zwłaszcza metylodopa), ponieważ w skojarzeniu z lekami przeciwhistaminowymi mogą nasilać działanie uspokajające.
- Alkohol: w niektórych badaniach zgłaszano zwiększoną toksyczność, ze zmianami zdolności intelektualnych i psychomotorycznych. Nie jest znany mechanizm tych zmian.
- Hydroksymaślan sodu - nie zaleca się jednoczesnego stosowania z doksyłaminą ze względu na istotne ośrodkowe działanie depresyjne.
- Leki ototoksyczne: uspokajające leki przeciwhistaminowe z grupy etanoloamin, takie jak doksyłamina, mogą maskować objawy ostrzegawcze uszkodzeń spowodowanych przez leki ototoksyczne, takie jak antybiotyki aminoglikozydowe.
- Leki powodujące nadwrażliwość na światło: jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych z innymi lekami powodującymi nadwrażliwość na światło, takimi jak amiodaron, chinidyna, imipramina, doksepina, amitryptylina, gryzeofulwina, maleinian chlorofenaminy, piroksykam, furosemid, kaptopryl, może powodować addytywne działanie fotouczulające.
- Niektóre leki przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstęp QT i chociaż nie obserwowano takiego działania w przypadku stosowania doksyłaminy w dawkach leczniczych, należy unikać jednoczesnego stosowania leków wydłużających odstęp QT (np. leków przeciwaritmicznych, niektórych antybiotyków, niektórych leków stosowanych w leczeniu malarii, niektórych leków przeciwhistaminowych, niektórych leków zmniejszających stężenie lipidów lub niektórych leków neuroleptycznych).
- Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów cytochromu P-450 (np. pochodnych azolowych lub makrolidów).
- Należy unikać jednoczesnego stosowania leków powodujących zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia lub hipomagnezemia (np. niektóre leki moczopędne).

Ze względu na działanie antycholinergiczne, doksyłamina, składnik tego produktu leczniczego, może powodować fałszywie ujemne wyniki skórnych testów alergicznych z wyciągami antygenów. Zaleca się przerwanie leczenia na kilka dni przed wykonaniem testów.

##### Znane lub teoretyczne interakcje z pirydoksyną

- Zmniejszenie działania lewodopy, chociaż nie występuje w przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorem dekarboksylazy dopa.
- Opisano zmniejszenie stężenia w osoczu niektórych leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenobarbital i fenytoina.
- Niektóre leki, takie jak hydroksyzyna, izoniazyd lub penicylamina mogą wpływać na działanie pirydoksyny i mogą zwiększać zapotrzebowanie na witaminę B6.

## Wpływ pokarmu

Badanie wpływu pokarmu wykazało, że zażycie tabletek razem z pokarmem może dodatkowo opóźnić początek działania tego produktu leczniczego oraz może zmniejszyć jego wchłanianie. Dlatego, ten produkt leczniczy należy przyjmować na czczo, popijając szklanką wody (patrz punkt 4.2).

## Wpływ na badania przesiewowe na obecność metadonu, opiatów i PCP w moczu

Podczas stosowania doksyłaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki badań na obecność metadonu, opiatów i PCP w moczu. W przypadku pozytywnego wyniku testu immunologicznego, należy przeprowadzić badanie potwierdzające, takie jak spektrometria masowa z chromatografią gazową (GC-MS), w celu potwierdzenia obecności tych substancji.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u kobiet w ciąży.

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (dane dotyczące ponad 1000 zakończonych ciąż) wskazuje na brak wpływu doksyłaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru na występowanie wad rozwojowych i toksyczności dla płodu i (lub) noworodka.

### Karmienie piersią

Masa cząsteczkowa doksyłaminy wodorobursztynianu jest na tyle mała, że można spodziewać się przenikania do mleka ludzkiego. U niemowląt karmionych piersią, które mogły być narażone na działanie doksyłaminy wodorobursztynianu poprzez mleko ludzkie, zgłaszano pobudzenie, drażliwość i uspokojenie. Niemowlęta z bezdechem lub innymi zespołami zaburzeń oddychania mogą być szczególnie wrażliwe na uspokajające działanie tego produktu leczniczego, co może prowadzić do nasilenia bezdechu lub zaburzeń oddychania.

Pirydoksyny chlorowodorek i (lub) jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie ma doniesień o działaniach niepożądanych u niemowląt, które mogły być narażonych na działanie pirydoksyny chlorowodoru poprzez mleko ludzkie.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt, ponieważ mogą one być bardziej wrażliwe na działanie leków przeciwhistaminowych oraz bardziej podatne na reakcje paradoksalne takie, jak drażliwość i pobudzenie. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego podczas karmienia piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie tym produktem leczniczym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten produkt leczniczy może powodować senność i niewyraźne widzenie, zwłaszcza w ciągu kilku pierwszych dni leczenia. Kobiety powinny unikać wykonywania czynności wymagających pełnej sprawności umysłowej, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie trudnych w działaniu maszyn podczas stosowania tego produktu leczniczego, dopóki lekarz nie wyrazi na to zgody.

## 4.8 Działania niepożądane

### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Informacje o działaniach niepożądanych pochodzą z badań klinicznych i ogólnoswiatowych doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania tego skojarzenia produktów leczniczych (doksylaminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek) jest duże. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym trwającym 15 dni uczestniczyło 261 kobiet w ciąży z nudnościami i wymiotami, z których 128 otrzymywało placebo, a 133 - doksylaminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek. Średni wiek ciąży przy włączeniu do badania wynosił 9,3 tygodnia, a zakres wieku ciąży wynosił od 7 do 14 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w grupach otrzymujących placebo i leczenie aktywne. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym ( $\geq 5\%$  i częstość była większa niż w grupie placebo) była senność.

### b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Lista działań niepożądanych obejmuje dane z badań klinicznych i (lub) doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu tego produktu leczniczego oraz innych, podobnych produktów leczniczych, zawierających te same substancje czynne.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania, według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu nie może być określona, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym, częstość występowania tych działań niepożądanych określa się jako „nieznana”.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość hemolityczna	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	stan splątania	Niezbyt często
	pobudzenie	Rzadko
	lęk, dezorientacja, bezsenność, drażliwość, koszmary senne	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	senność	Bardzo często
	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często
	drżenie, drgawki	Rzadko
	ból głowy, migrena, parestezje, nadpobudliwość psychoruchowa	Nieznana
Zaburzenia oka	podwójne widzenie, jaskra	Niezbyt często
	niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	Niezbyt często
	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Nieznana
Zaburzenia serca	kołatanie serca, tachykardia	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zwiększona ilość wydzieliny w oskrzelach	Często
	duszność	Nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	Często
	nudności, wymioty	Niezbyt często
	wzdęcie brzucha, ból brzucha, zaparcia, biegunka	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość na światło	Niezbyt często
	nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	dyzuria, zatrzymanie moczu	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	Często
	astenia, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
	dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie	Nieznana

#### c. Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas stosowania tego produktu leczniczego jednocześnie z substancjami działającymi depresyjnie na OUN, w tym z alkoholem, może wystąpić bardzo nasilona senność (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) mogą powodować przedłużenie i nasilenie działania antycholinergicznego tego produktu leczniczego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Możliwe antycholinergiczne działania niepożądane związane ze stosowaniem klasy leków przeciwhistaminowych obejmują: suchość w jamie ustnej, nosie i gardle; dyzurię; zatrzymanie moczu; zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, szumy uszne; ostre zapalenie błędnika; bezsenność; drżenia, nerwowość; drażliwość; dyskinezę twarzy. Występował również ucisk w klatce piersiowej, zwiększona lepkość wydzieliny oskrzelowej, świszczący oddech, uczucie zatkania nosa, pocenie się, dreszcze, przedwczesne miesiączkowanie, psychoza toksyczna, ból głowy, omdlenia i parestezje.

U kilku pacjentów otrzymujących niektóre leki przeciwhistaminowe rzadko zgłaszano agranulocytozę, niedokrwistość hemolityczną, leukopenię, trombocytopenię i pancytopenię. U pacjentów stosujących leki przeciwhistaminowe występował również zwiększony apetyt i (lub) zwiększenie masy ciała.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Ten produkt leczniczy występuje w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu, dlatego objawy mogą nie wystąpić natychmiast po zażyciu leku.

#### Objawy

Objawy przedawkowania mogą obejmować niepokój, suchość w jamie ustnej, rozszerzenie źrenic, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, dezorientację i tachykardię.

W dawkach toksycznych doksylamina wykazuje działanie antycholinergiczne, w tym może powodować wystąpienie drgawek, rabdomiolizy, ostrej niewydolności nerek, arytmii, zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointe* i zgonu.

## Leczenie

Leczenie przedawkowania obejmuje płukanie żołądka lub podanie węgla aktywowanego, płukanie całego jelita i leczenie objawowe. Leczenie powinno być zgodne z ustalonymi wytycznymi postępowania terapeutycznego.

## Dzieci i młodzież

Odnotowano przypadki zgonu w wyniku przedawkowania doksyłaminy u dzieci. W przypadku przedawkowania obserwowano śpiączkę, drgawki typu *grand mal*, zatrzymanie czynności serca i zatrzymanie oddechu. Wydają się, że dzieci znajdują się w grupie dużego ryzyka wystąpienia zatrzymania krążenia i oddychania. Dawka toksyczna zgłoszona dla dzieci wynosiła ponad 1,8 mg/kg. 3-letnie dziecko zmarło 18 godzin po przyjęciu 1000 mg doksyłaminy wodorobursztynianu. Nie ma jednak korelacji między ilością przyjętej doksyłaminy, stężeniem doksyłaminy w osoczu i występującymi objawami klinicznymi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe stosowane ogólnie, kod ATC: R06AA59

#### Mechanizm działania

Działanie tego produktu leczniczego związane jest z obecnością dwóch niepowiązanych ze sobą składników. Doksyłaminy wodorobursztynian (lek przeciwhistaminowy) i pirydoksyny chlorowodorek (witamina B6) wykazują działanie zmniejszające nudności i działanie przeciwwymiotne.

Doksyłaminy wodorobursztynian jest pochodną etanoloaminy, lekiem przeciwhistaminowym pierwszej generacji, który kompetycyjnie, odwracalnie i niespecyficznie blokuje receptory H<sub>1</sub>. Jest również niespecyficznym antagonistą, blokującym inne receptory, takie jak ośrodkowe lub obwodowe receptory muskarynowe. Działanie przeciwwymiotne doksyłaminy jest również związane z blokowaniem ośrodkowych receptorów cholinergicznym i receptorów H<sub>1</sub>, choć mechanizm tego działania nie jest znany.

Pirydoksyny chlorowodorek, witamina rozpuszczalna w wodzie, jest przekształcany do pirydoksalu, pirydoksaminy, 5'-fosforanu pirydoksalu i 5'-fosforanu pirydoksaminy. Głównym czynnym metabolitem o działaniu przeciwwymiotnym jest 5'-fosforan pirydoksalu, jednak również inne metabolity przyczyniają się do aktywności biologicznej.

Nie ustalono mechanizmu działania skojarzenia doksyłaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru w leczeniu nudności i wymiotów w ciąży.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w porównaniu do placebo oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym z udziałem 261 dorosłych kobiet w wieku 18 lat lub starszych. Średni wiek ciąży przy włączeniu do badania wynosił 9,3 tygodnia, zakres wieku ciąży wynosił od 7 do 14 tygodni. W dniu 1. podawano dwie tabletki tego produktu leczniczego przed snem. Jeśli nudności i wymioty utrzymywały się do godzin popołudniowych w dniu 2., kobieta w tym dniu otrzymywała zwykle stosowaną dawkę dwóch tabletek przed snem i, począwszy od dnia 3., otrzymywała jedną tabletkę rano i dwie tabletki przed snem. Na podstawie oceny innych objawów podczas wizyty w klinice w dniu 4. ( $\pm$  1 dzień), lekarz mógł zalecić kobiecie stosowanie dodatkowej tabletki w godzinach popołudniowych. Maksymalna



dawka dobowa wynosiła cztery tabletki (jedna tabletki rano, jedna po południu i dwie tabletki przed snem).

W okresie leczenia, 19% pacjentek stosowało dwie tabletki na dobę, 21% stosowało trzy tabletki na dobę, a 60% otrzymywało cztery tabletki na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności była zmiana wyniku w skali ilościowej oceny nudności/wymiotów w czasie ciąży (ang. *Pregnancy Unique-Quantification of Emesis*, PUQE) w porównaniu do wartości wyjściowej w dniu 15. Wynik w skali PUQE uwzględnia liczbę epizodów wymiotów w ciągu doby, liczbę epizodów odruchu wymiotnego w ciągu doby i czas trwania nudności w godzinach w ciągu doby, a ogólny wynik oceny w tej skali wynosi od 3 (brak objawów) do 15 (najbardziej nasilone objawy).

Średnia wartość wyjściowa punktacji w skali PUQE wynosiła 9,0 w grupie leczenia aktywnego i 8,8 w grupie placebo. Odnotowano średnie zmniejszenie o 0,9 (poprawa w zakresie objawów nudności i wymiotów) wyniku w skali PUQE w 15. dniu podawania tego produktu leczniczego w porównaniu z placebo (95% przedział ufności od 0,2 do 1,2 z wartością p wynoszącą 0,006) (patrz tabela 1).

**Tabela 1 - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, punktacji w skali ilościowej oceny nudności/wymiotów w czasie ciąży (PUQE) w dniu 15.\***

Skala PUQE**	Doksylaminy wodorobursztynian + pirydoksyny chlorowodorek	Placebo	Różnica między grupami leczenia [95% przedział ufności ]
Wartość wyjściowa	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w dniu 15.	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2]

\* Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-Treat Population*) z danymi z ostatniej dokonanej obserwacji (ang. *Last-Observation Carried Forward*)

\*\* Skala ilościowej oceny nudności/wymiotów w czasie ciąży (PUQE) obejmowała liczbę epizodów wymiotów w ciągu doby, liczbę epizodów odruchu wymiotnego w ciągu doby i czas trwania nudności w godzinach w ciągu doby, a ogólny wynik oceny w tej skali wynosi od 3 (brak objawów) do 15 (najbardziej nasilone objawy). Wartość wyjściową zdefiniowano jako wynik w skali PUQE uzyskany podczas wizyty, podczas której włączano pacjentkę do badania.

Z danych literaturowych wynika, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xonvea wykazano w badaniach klinicznych, badaniach kohortowych i metaanalizach. Obszerne doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz liczne publikacje w dalszym ciągu potwierdzają pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla tego produktu leczniczego w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet w ciąży.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tego produktu leczniczego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu objawowe leczenie nudności i wymiotów w ciąży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka tego produktu leczniczego została zbadana w grupie niebędących w ciąży, zdrowych dorosłych kobiet. Wyniki badań farmakokinetycznych dla doksylaminy i pirydoksyny, w tym

metabolitów witaminy B<sub>6</sub>, pirydoksalu, 5'-fosforanu pirydoksalu, pirydoksaminy i 5'-fosforanu pirydoksaminy, podsumowano w tabelach 2–5.

### Wchłanianie

Przeprowadzono otwarte badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki (dwie tabletki) i dawek wielokrotnych (cztery tabletki na dobę) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i profilu farmakokinetycznego tego produktu leczniczego, podawanego niebędącym w ciąży, zdrowym, dorosłym kobietom. Pojedyncze dawki (dwie tabletki przed snem) podawano w dniu 1. i 2. Wielokrotne dawki (jedna tabletki rano, jedna tabletki po południu i dwie tabletki przed snem) podawano w dniach 3.-18.

Próbki krwi do analiz farmakokinetycznych pobierano przed podaniem i po podaniu dawki w dniach 2. i 18., a także przed podaniem dawki przed snem (przed podaniem kolejnej dawki, ang. *trough*) w dniach 9., 10., 11., 16., 17. i 18.

Doksylamina i pirydoksyna wchłaniają się z przewodu pokarmowego, głównie z jelita czczego.

C<sub>max</sub> dla doksylaminy i pirydoksyny osiągnięte są odpowiednio w ciągu 7,5 i 5,5 godziny (patrz tabela 2).

**Tabela 2 - Farmakokinetyka po podaniu niebędącym w ciąży, zdrowym, dorosłym kobietom dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych produktu leczniczego Xonvea**

	Dawka pojedyncza			Dawki wielokrotne		
	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)
<b>Doksylamina</b>	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
<b>Pirydoksyna</b>	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
<b>Pirydoksal</b>	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
<b>5'-fosforan pirydoksalu</b>	1536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6099,7 ± 1383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
<b>Pirydoksamina</b>	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
<b>5'-fosforan pirydoksaminy</b>	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

Podawanie dawek wielokrotnych powodowało zwiększenie stężenia doksylaminy oraz zwiększenie C<sub>max</sub> doksylaminy i AUC<sub>0-last</sub>. Podawanie dawek wielokrotnych nie ma wpływu na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego. Średni wskaźnik kumulacji wynosi więcej niż 1,0, co sugeruje, że doksylamina kumuluje się po podaniu dawek wielokrotnych (patrz tabela 3).

Pomimo, że nie obserwowano kumulacji pirydoksyny, średni wskaźnik kumulacji dla każdego metabolitu (pirydoksalu, 5'-fosforanu pirydoksalu i 5'-fosforanu pirydoksaminy) jest większy niż 1,0 po podaniu dawek wielokrotnych. Czas osiągnięcia stężenia maksymalnego nie ulega zmianie po podaniu dawek wielokrotnych (patrz tabela 2).

**Tabela 3 - Farmakokinetyka po podaniu niebędącym w ciąży, zdrowym, dorosłym kobietom dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych produktu leczniczego Xonvea**

		AUC <sub>0-last</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)
<b>Doksylamina</b> Średnia±SD n=18	<b>Pojedyncza</b>	911,4 ± 205,6	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	<b>Wielokrotna</b>	3661,3 ± 1279,2	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
<b>Pirydoksyna</b> Średnia±SD n=18	<b>Pojedyncza</b>	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	<b>Wielokrotna</b>	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

SD – odchylenie standardowe

Spożyty pokarm opóźnia wchłanianie zarówno doksyłaminy, jak i pirydoksyny. Opóźnienie to powoduje zmniejszenie maksymalnego stężenia doksyłaminy, ale nie ma wpływu na stopień wchłaniania (patrz tabela 4).

Wpływ pokarmu na stężenie maksymalne i stopień wchłaniania pirydoksyny jest bardziej złożony, ponieważ metabolity takie, jak pirydoksal, pirydoksamina, 5'-fosforan pirydoksali i 5'-fosforan pirydoksaminy również przyczyniają się do aktywności biologicznej. Pokarm istotnie zmniejsza biodostępność pirydoksyny i pirydoksali, zmniejszając ich  $C_{max}$  i AUC o około 50%, w porównaniu do podania na czczo. Z kolei pokarm nieznacznie zwiększa  $C_{max}$  5'-fosforan pirydoksali i stopień jego wchłaniania. W przypadku pirydoksaminy i 5'-fosforan pirydoksaminy szybkość i stopień wchłaniania wydają się być mniejsze po spożyciu posiłku.

**Tabela 4 - Farmakokinetyka doksyłaminy i pirydoksyny po podaniu niebędącym w ciąży, zdrowym, dorosłym kobietom produktu leczniczego Xonvea po spożyciu pokarmu i na czczo**

		AUC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)
<b>Doksyłamina</b> Średnia±SD n=42	<b>Na czczo</b>	1407,2 ± 336,9	1447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	<b>Po posiłku</b>	1488,0 ± 463,2	1579,0 ± 422,7 <sup>a</sup>	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 <sup>a</sup>
<b>Pirydoksyna</b> Średnia±SD n=42	<b>Na czczo</b>	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 <sup>c</sup>	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 <sup>c</sup>
	<b>Po posiłku</b>	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 <sup>b</sup>	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> n=37; <sup>b</sup> n=18; <sup>c</sup> n=31; SD – odchylenie standardowe

### Dystrybucja

Pirydoksyna silnie wiąże się z białkami, głównie z albuminami. Jej główny aktywny metabolit 5'-fosforan pirydoksali (PLP) odpowiada za co najmniej 60% stężenia krążącej w organizmie witaminy B<sub>6</sub>.

### Metabolizm

Doksyłamina jest metabolizowana w wątrobie w drodze N-dealkilacji do jej głównych metabolitów: N-desmetylo-doksyloaminy i N,N-didesmetylodoksyloaminy.

Pirydoksyna jest prolekiem metabolizowanym głównie w wątrobie.

### Eliminacja

Główne metabolity doksyłaminy, N-desmetylo-doksyloamina i N,N-didesmetylodoksyloamina, są wydalane przez nerki.

Końcowy okres półtrwania eliminacji doksyłaminy i pirydoksyny wynosi odpowiednio 12,6 godziny i 0,4 godziny (patrz tabela 5).

**Tabela 5 - Końcowy okres półtrwania eliminacji (T<sub>1/2el</sub>) dla produktu leczniczego Xonvea podawanego na czczo w pojedynczej dawce (dwie tabletki) zdrowych, dorosłych kobiet, które nie są w ciąży**

	t <sub>1/2el</sub> (h)
Doksyłamina	12,6 ± 3,4
Pirydoksyna	0,4 ± 0,2
Pirydoksal	2,1 ± 2,2
5'-fosforan pirydoksali	81,6 ± 42,2
Pirydoksamina	3,1 ± 2,5
5'-fosforan pirydoksaminy	66,5 ± 51,3

*Zaburzenia czynności wątroby:* Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

*Zaburzenia czynności nerek:* Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dostępne dane niekliniczne wynikające z badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### Szkodliwy wpływ na rozród

W badaniu toksycznego wpływu na rozród produktu leczniczego zawierającego równe stężenia doksylaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru u szczurów, toksyczność u samic obserwowano jedynie przy narażeniu uznanym za przekraczające wystarczająco maksymalne narażenie u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji dla zastosowania klinicznego. Toksyczny wpływ na rozwój (w tym zmniejszona przeżywalność w okresie prenatalnym i zmniejszona masa ciała płodów w miocie, zmniejszone kostnienie płodu w częściach dystalnych przednich kończynach) obserwowano tylko w przypadku występowania toksyczności u samic (dawki ponad 60-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>). Nie stwierdzono działania teratogenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna a (typ 102)  
Magnezu trójkrzemian  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Makrogol (400)  
Makrogol (8000)  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Talk  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu wodorowęglan  
Sodu laurylosiarczan  
Trietylu cytrynian  
Symetykon emulsja 30%  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Polisorbat 80

#### Otoczka woskowa

Wosk Carnauba

#### Tusz do nadruku

Szelak  
Czerwień Allura AC lak glinowy (E 129)  
Glikol propylenowy

Indygokarmin lak glinowy (E 132)  
Symetykon

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

42 miesiące.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Opakowania zawierające 10, 20, 30, 40, 50 i 60 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Exeltis Poland Sp. z o.o.  
ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**