

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonjesta, 20 mg + 20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 20 mg doksylaminy wodorobursztynianu i 20 mg pirydoksyny chlorowodoru. Produkt leczniczy Bonjesta składa się z rdzenia z powłoką dojelitową, zawierającego 10 mg doksylaminy wodorobursztynianu i 10 mg pirydoksyny chlorowodoru oraz wielowarstwowej otoczki o natychmiastowym uwalnianiu zawierającej 10 mg doksylaminy wodorobursztynianu i 10 mg pirydoksyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 0,008 mg barwnika azowego, czerwieni Allura AC, lak glinowy (E 129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Różowa, okrągła tabletki powlekana z różowym wizerunkiem kobiety w ciąży po jednej stronie i literą „D” po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi około 9 mm, a grubość około 4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bonjesta jest wskazany do objawowego leczenia nudności i wymiotów związanych z ciążą (ang. *Nausea and Vomiting of Pregnancy*, NVP) u kobiet w ciąży w wieku ≥ 18 lat, które nie reagują na nefarmakologiczne metody leczenia (np. zmiana stylu życia i diety).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Bonjesta to jedna tabletki (20 mg + 20 mg) przed snem w dniu 1. i w dniu 2. Jeśli ta dawka nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów w dniu 2., można zwiększyć dawkę w dniu 3. o jedną dodatkową tabletkę (20 mg + 20 mg) rano i jedną tabletkę (20 mg + 20 mg) przed snem (całkowita dawka dobową to dwie tabletki).

Maksymalna zalecana dawka dobową to dwie tabletki, jedna rano i jedna przed snem (maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg + 40 mg). Produkt leczniczy Bonjesta należy przyjmować regularnie

każdego dnia, a nie w razie potrzeby. W miarę postępu ciąży należy ponownie ocenić konieczność dalszego stosowania produktu leczniczego Bonjesta.

U niektórych kobiet, kontrolę objawów zapewnia zastosowanie dawek pośrednich 30 mg + 30 mg. Dawki tej nie można uzyskać za pomocą produktu leczniczego Bonjesta o mocy 20 mg + 20 mg. Dostępne są inne postacie produktów leczniczych zawierających doksyłaminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek, które zapewniają większą elastyczność w dostosowywaniu dawki w zależności od nasilenia objawów. W przypadku produktu leczniczego Bonjesta o mocy 20 mg + 20 mg w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, maksymalna zalecana dawka dobową wynosząca 40 mg + 40 mg składa się tylko z dwóch tabletek na dobę.

Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Bonjesta, 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 Bonjesta 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 Bonjesta 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, aby zachować ich prawidłowe działanie w jelicie.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) lub stosowanie produktu leczniczego Bonjesta przed upływem 14 dni od zakończenia leczenia IMAO (patrz punkt 4.5).

Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy może powodować senność ze względu na antycholinergiczne właściwości doksyłaminy 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 doksyminy i pirydoksyny może być, teoretycznie, zmniejszony. W przypadku zaburzeń czynności nerek może, teoretycznie, dojść również do kumulacji metabolitów.

Produkt leczniczy Bonjesta zawiera pirydoksyny chlorowoderek, analog witaminy B₆, dlatego należy dodatkowo ocenić stężenia witaminy B₆, pochodzącej z pożywienia i suplementów diety.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania skojarzenia doksyminy i pirydoksyny w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych, z tego względu należy zachować ostrożność u tych pacjentek. 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 (patrz punkt 4.1).

Reakcje nadwrażliwości na światło: nie odnotowano ich w przypadku stosowania doksyminy, 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 doksymina, 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 doksyminy w dawkach terapeutycznych.

Należy ocenić zasadność leczenia pacjentek z hipokaliemią lub innymi zaburzeniami elektrolitowymi.

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

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).

Wpływ na alergiczne testy skórne

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

Ten produkt leczniczy zawiera barwnik azowy, 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. Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) przedłużają i nasilają działanie antycholinergiczne leków przeciwhistaminowych. Jednoczesne leczenie IMAO lub stosowanie produktu leczniczego Bonjesta przed upływem 14 dni od zakończenia leczenia IMAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Leki uspokajające (barbiturany, benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne, opioidowe leki przeciwbólowe): mogą nasilać działanie nasenne.
- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym z alkoholem, lekami nasennymi i uspokajającymi. Jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia nadmiernej senności (patrz punkt 4.8).
- Leki przeciwnadciśnieniowe, działające depresyjnie na OUN (zwłaszcza alfa-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, chlorofenamina, piroksydam, 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).

- Z powodu braku danych, ze względów bezpieczeństwa, należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami cytochromu P450 (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, doksylamina, 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.
- Opisywano 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 (patrz punkt 5.2). 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 doksylaminy 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 chromatografia gazowa ze spektrometrią mas (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, w tym dwie metaanalizy obejmujące ponad 168 000 pacjentek i 18 000 przypadków ekspozycji na skojarzenie doksylaminy i pirydoksyny w pierwszym tryestrze ciąży, wskazują na brak wpływu doksylaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru na występowanie wad rozwojowych i toksyczności dla płodu i (lub) noworodka.

Karmienie piersią

Masa cząsteczkowa doksyminy wodorobursztynianu jest na tyle mała, że można spodziewać się przenikania do mleka ludzkiego. U niemowląt karmionych piersią, które mogły być narażone na działanie doksyminy 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

Produkt leczniczy Bonjesta wywiera umiarkowany lub znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Bonjesta może powodować senność i niewyraźne widzenie, zwłaszcza w ciągu kilku pierwszych dni leczenia (patrz punkt 4.8). Kobiety powinny unikać wykonywania czynności wymagających pełnej sprawności umysłowej, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie trudnych w działaniu maszyn podczas stosowania produktu leczniczego Bonjesta, 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 skojarzenia zawartego w produkcie leczniczym Bonjesta (doksyminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek) jest duże. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym trwającym 15 dni, z udziałem 261 kobiet w ciąży z nudnościami i wymiotami (z których 128 otrzymywało placebo, a 133 doksyminy wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodorek) 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, bezsensowność, 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 produktu leczniczego Bonjesta 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 zmianę i nasilenie działania antycholinergicznego produktu leczniczego Bonjesta (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

Produkt leczniczy Bonjesta występuje w postaci tabletek o zmodyfikowanym 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 doksyłamina 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 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. Wydaje 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 m.c. 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 produktu leczniczego Bonjesta związane jest z obecnością dwóch niepowiązanych ze sobą składników. Doksylaminy wodorobursztynian (lek przeciwhistaminowy) i pirydoksyny chlorowodorek (witamina B₆) wykazują działanie zmniejszające nudności i działanie przeciwwymiotne.

Doksylaminy wodorobursztynian jest pochodną etanoloaminy, lekiem przeciwhistaminowym pierwszej generacji, który kompetycyjnie, odwracalnie i niespecyficznie blokuje receptory H₁. Jest również niespecyficznym antagonistą, blokującym inne receptory, takie jak ośrodkowe lub obwodowe receptory muskarynowe. Działanie przeciwwymiotne doksylaminy jest również związane z blokowaniem ośrodkowych receptorów cholinergicznym i receptorów H₁, 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 doksylaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru w leczeniu nudności i wymiotów w ciąży.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia doksylaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru w porównaniu do placebo oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodowym 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.

Badanie skuteczności przeprowadzono z zastosowaniem skojarzenia doksylaminy i pirydoksyny w postaci tabletek dojelitowych o mocy 10 mg + 10 mg. Pomimo, że sposób uwalniania z produktu leczniczego w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 20 mg + 20 mg (składających się ze składnika o natychmiastowym uwalnianiu i składnika dojelitowego) (produkt leczniczy Bonjesta) różni się od sposobu uwalniania skojarzenia doksylaminy i pirydoksyny w postaci tabletek dojelitowych o mocy 10 mg + 10 mg, wykazano porównywalne ekspozycje (90% CI w zakresie 80-125%) w zakresie AUC, C_{max} i C_{min} dla doksylaminy i 5'-fosforanu pirydoksalu po podaniu tej samej dawki dobowej. W związku z tym, wyniki badania skuteczności produktu leczniczego w postaci tabletek dojelitowych o mocy 10 mg + 10 mg potwierdzają również skuteczność produktu leczniczego Bonjesta w postaci tabletek 20 mg + 20 mg.

W dniu 1. podawano dwie tabletki produktu leczniczego w postaci tabletek dojelitowych o mocy 10 mg + 10 mg 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. (± 1 dzień), lekarz mógł zalecić kobiecie stosowanie dodatkowej tabletki w godzinach popołudniowych. Maksymalna dawka dobową wynosiła cztery tabletki (jedna tabletkę rano, jedna po południu i dwie tabletki przed snem), co stanowiło maksymalną dawkę dobową wynoszącą 40 mg doksylaminy i 40 mg pirydoksyny.

W okresie leczenia, 60% pacjentek otrzymywało maksymalną dawkę dobową wynoszącą 40 mg doksylaminy i 40 mg pirydoksyny.

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 dniu 15. w porównaniu do wartości wyjściowej. 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.

§ Obliczony współczynnik zgodności d Cohena = 0,34. Różnicę w średnim zmniejszeniu wyniku w skali PUQE uznaje się za „średnią wielkość efektu”, zgodnie ze współczynnikiem d Cohena (0,34), według którego wartość > 0,2 = średnia wielkość efektu.

Z danych literaturowych wynika, że wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia doksylaminy wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet w ciąży.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bonjesta u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych (w celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego Bonjesta scharakteryzowano w grupie niebędących w ciąży, zdrowych dorosłych kobiet w badaniu klinicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki (jedna tabletki) i w badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych (dwie tabletki na dobę od 1. do 11. dnia).

Wchłanianie

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

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, średnie maksymalne stężenie doksylaminy i pirydoksyny w osoczu zostało osiągnięte odpowiednio w ciągu 4,5 i 0,5 godziny.

Podawanie dawek wielokrotnych powodowało:

- Zwiększenie stężenia doksylaminy oraz zwiększenie C_{max} doksylaminy o 1,8 i AUC w okresie wchłaniania o 2,0. Po podaniu dawek wielokrotnych czas osiągnięcia stężenia maksymalnego ulegał skróceniu, średnio z 20 godzin (zakres od 2 do 23 godzin) do 3,5 godziny (zakres od 1 do 20 godzin). Średni wskaźnik kumulacji wynosił 1,99, co sugeruje, że doksylamina kuluje się po podaniu dawek wielokrotnych.
- Pomimo, że nie obserwowano kumulacji pirydoksyny, średni wskaźnik kumulacji dla głównego metabolitu 5'-fosforanu pirydoksalu po podaniu dawek wielokrotnych wynosił 2,61. Po podaniu dawek wielokrotnych czas osiągnięcia stężenia maksymalnego ulegał nieznacznej zmianie, średnio z 21 godzin (zakres od 15 do 23,9 godziny) do 15 godzin (zakres od 2 do 24 godzin).

W krzyżowym badaniu klinicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki, dotyczącym wpływu pokarmu, przeprowadzonym z udziałem 23 zdrowych kobiet przed menopauzą wykazano, że:

- Podanie wysokośluszczowego, wysokokalorycznego posiłku opóźniało wchłanianie zarówno doksylaminy, jak i pirydoksyny oraz metabolitów pirydoksyny. Opóźnienie to powodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia doksylaminy, pirydoksyny i pirydoksalu.
- Zmniejszył się stopień wchłaniania pirydoksyny. Wpływ pożywienia na maksymalne stężenie i stopień wchłaniania składnika pirydoksyny jest bardziej złożony, ponieważ metabolity pirydoksyny, takie jak pirydoksal, pirydoksamina, 5'-fosforan pirydoksalu i 5'-fosforan pirydoksaminy również przyczyniają się do aktywności biologicznej.
- Spożyty pokarm istotnie opóźnił biodostępność pirydoksyny, zmniejszając C_{max} i AUC dla niej odpowiednio o około 67% i 37%, w porównaniu do podania na czczo. Z kolei pokarm nie wpływał na C_{max} i AUC głównego metabolitu 5'-fosforanu pirydoksalu.

Dystrybucja

Doksylamina słabo wiąże się z białkami (u szczurów, frakcja niezwiązana z białkami wynosi 28,7%), wykazuje wysoki stopień przenikalności i nie jest substratem glikoproteiny P, dzięki czemu jest szeroko dystrybuowana do tkanek. Doksylamina przenika przez barierę krew-mózg i wykazuje duże powinowactwo do receptorów H_1 .

Pirydoksyna silnie wiąże się z białkami, głównie z albuminami. Jej metabolity, pirydoksal i 5'-fosforan pirydoksalu, są odpowiednio częściowo i prawie całkowicie związane z albuminami w osoczu. Jej główny aktywny metabolit, 5'-fosforan pirydoksalu (PLP), odpowiada za co najmniej 60% stężeń witaminy B_6 w krążeniu.

Metabolizm

Doksylamina jest metabolizowana w wątrobie, głównie przez enzymy cytochromu P450 CYP2D6, CYP1A2 i CYP2C9, do swoich głównych metabolitów N-desmetylo-doksyloaminy i N,N-didesmetylo-doksyloaminy. Pirydoksyna jest prolekiem metabolizowanym głównie w wątrobie i podlega silnemu efektowi pierwszego przejścia. Schemat metabolizmu pirydoksyny jest złożony i obejmuje powstawanie pierwotnych i wtórnych metabolitów oraz wzajemne przekształcanie do

pirydoksyny. Pirydoksyna i jej metabolity, pirydoksal, pirydoksamina, 5'-fosforan pirydoksalu i 5'-fosforan pirydoksaminy przyczyniają się do aktywności biologicznej.

Eliminacja

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

Eliminacja przez nerki jest także główną drogą wydalania pochodnych metabolizmu pirydoksyny (stanowiących, według doniesień, 74% ze 100 mg podanej dożylnie dawki pirydoksyny), głównie w postaci nieaktywnego kwasu 4-pirydoksynowego.

W przypadku produktu leczniczego w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, po podaniu pojedynczej dawki, końcowy okres półtrwania eliminacji doksyłaminy i pirydoksyny wynosi odpowiednio 12,43 i 0,27 godziny.

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.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniu toksycznego wpływu na rozród produktu leczniczego zawierającego równe stężenia doksyłaminy 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 kończyn) obserwowano tylko w przypadku występowania toksyczności u samic (dawki ponad 60-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na mg/m²). Nie stwierdzono działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Magnezu trójkrzemian

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza typ 2910

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu wodorowęglan
Sodu laurylosiarczan
Trietylu cytrynian
Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tlenek żelazawo-żelazowy
Symetykon emulsja 30%

Otoczka woskowa
Wosk Carnauba

Tusz do nadruku
Szelak
Czerwień Allura AC lak glinowy (E 129)
Glikol propylenowy
Indygokarmin lak glinowy (E 132)
Symetykon
Amonu wodorotlenek 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 10, 20, 30 lub 40 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

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 28223

**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**