

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuperal® 10 mg/ 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält:

Doxylaminsuccinat	10 mg
Pyridoxinhydrochlorid	10 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sucrose (79,5 mg pro Kapsel).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Grüne Kapsel, Größe 3, die zwei Arten von Pellets mit veränderter Freisetzung für jeden Wirkstoff enthalten, eines für Pyridoxinhydrochlorid und eines für Doxylaminsuccinat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nuperal wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft (*nausea and vomiting during pregnancy* - NVP) bei Erwachsenen, die nicht auf konservatives Management reagieren.

Einschränkungen der Anwendung: Die Kombination von Doxylamin / Pyridoxin wurde im Falle von *Hyperemesis gravidarum* nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist:

Wenn die Übelkeit am Morgen auftritt, 2 Kapseln vor dem Schlafengehen (Tag 1) einnehmen. Wenn diese Dosis die Symptome am nächsten Tag ausreichend kontrolliert, weiterhin täglich zwei Kapseln vor dem Schlafengehen einnehmen.

Wenn die Symptome jedoch bis zum Nachmittag von Tag 2 fortbestehen, sollte die Patientin mit der üblichen Dosis von zwei Kapseln vor dem Schlafengehen (Tag 2) fortfahren und am Tag 3 drei Kapseln (eine Kapsel am Morgen und zwei Kapseln vor dem Schlafengehen) einnehmen.

Wenn diese drei Kapseln die Symptome am Tag 3 nicht ausreichend kontrollieren, kann die Patientin ab dem 4. Tag vier Kapseln einnehmen (eine Kapsel am Morgen, eine Kapsel am Nachmittag und zwei Kapseln vor dem Schlafengehen).

Die maximale empfohlene Dosis beträgt vier Kapseln (eine am Morgen, eine am Nachmittag und zwei vor dem Schlafengehen) täglich.

Spezielle Populationen

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Es liegen keine Daten über die Unterschiede in der Pharmakokinetik der Kombination von Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung vor. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Doxylamin durch die Leber metabolisiert wird und aus diesem Grund die Dosis je nach Grad der Leberfunktionsstörung angepasst werden sollte.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Es liegen keine Daten über die Unterschiede in der Pharmakokinetik der Kombination von Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung vor. Es ist jedoch zu beachten, dass es zu einer Akkumulation von Metaboliten kommen könnte und die Dosis in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionsstörung reduziert werden sollte.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin / Pyridoxin bei Kindern unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln müssen auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden, ohne sie zu zerkauen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ.
- Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase (MAO) -Inhibitoren, da Nuperal die zentralnervösen Nebenwirkungen verstärken und verlängern kann.
- Gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren von CYP450-Isoenzymen.
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ob eine Behandlung mit Nuperal in Frage kommt, sollte basierend auf den folgenden Überlegungen abgewogen werden:

- Erhöhter Augeninnendruck, Engwinkelglaukom, Harnwegsobstruktion, Schilddrüsenfunktionsstörungen, kardiovaskuläre Veränderungen, Bluthochdruck, stenosierendes Magengeschwür, pyloroduodenale Obstruktion und Blasenhalsostruktion, da die anticholinergen Wirkungen dieses Arzneimittels diese Erkrankungen verschlimmern können.
- Asthma oder andere Atemwegserkrankungen, wie chronische Bronchitis und pulmonales Emphysem. Es wurde gezeigt, dass Antihistaminika das Volumen der Bronchialsekrete

reduzieren und ihre Viskosität erhöhen, wodurch das bronchiale Abhusten schwieriger wird. Dies kann zu einer Obstruktion der Atemwege führen, die die genannten Erkrankungen verschlechtern könnte. Daher sollten diese Patientinnen mit Vorsicht behandelt werden.

- Lichtempfindlichkeitsreaktionen: Bei einigen Antihistaminika wurde eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut auf Sonnenlicht mit Photodermatitis beobachtet. Obwohl dies bei Doxylamin bisher nicht beschrieben wurde, sollte das Sonnenbaden während der Behandlung vermieden werden.
- Ototoxische Medikamente: Sedierende Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, wie Doxylamin, könnten die Warnzeichen von Schädigungen verdecken, die durch ototoxische Medikamente (wie unter anderem antibakterielle Aminoglykoside, Carboplatin, Cisplatin, Chloroquin und Erythromycin) verursacht werden.
- Patientinnen mit Epilepsie sollten mit Vorsicht behandelt werden, da Antihistaminika gelegentlich auch bei therapeutischen Dosen mit paradoxen Hyperexzitierbarkeitsreaktionen assoziiert wurden.
- Wegen der Verminderung der Transpiration, die durch anticholinerge Effekte verursacht wird, können Antihistaminika die Symptome von Dehydrierung und Hitzschlag verschlimmern.
- Bei Patientinnen mit Long-QT-Syndrom sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, da einige Antihistaminika das genannte QT-Intervall verlängern können, obwohl dieser Effekt nicht spezifisch bei Doxylamin beobachtet wurde.
- Hypokaliämie oder andere Elektrolytstörungen.
- Eine frühzeitige Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit der morgendlichen Übelkeit, in der Regel in der Schwangerschaft, wird empfohlen, um die Progression zur Hyperemesis gravidarum zu verhindern. Vorsicht ist bei Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum geboten, da diese Kombination in solchen Fällen nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.1).
- Doxylaminsuccinat- und Pyridoxinhydrochlorid-Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können durch die anticholinergen Eigenschaften von Doxylaminsuccinat, einem Antihistaminikum, Schläfrigkeit verursachen. Frauen sollten deshalb vermeiden, sich an Aktivitäten zu beteiligen, die Ihre volle geistige Aufmerksamkeit benötigen, wie beispielsweise das Fahren und Bedienen von schweren Maschinen, während sie Doxylaminsuccinat- und Pyridoxinhydrochlorid-Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung anwenden, bis ihr Arzt das Absetzen der Therapie empfohlen hat.
- Nuperal wird nicht bei Frauen empfohlen, die gleichzeitig Beruhigungsmittel für das Zentralnervensystem (ZNS) einschließlich Alkohol anwenden. Die Kombination kann zu schwerwiegender Benommenheit führen, die zu Stürzen oder Unfällen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- „Das Risiko für Missbrauch und Arzneimittel-Abhängigkeit von Doxylamin ist gering. Das Auftreten von Anzeichen, die auf Missbrauch oder Abhängigkeit hinweisen, sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Patientinnen mit Medikamentenmissbrauch in deren Vorgeschichte.“
- Die Eignung der zu behandelnden Patientinnen muss basierend auf Folgendem abgewogen werden: Eine frühzeitige Behandlung von Symptomen, die für die morgendliche Übelkeit typisch sind, wird empfohlen, um die Progression zur Hyperemesis gravidarum zu verhindern. Vorsicht ist bei Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum geboten, da diese Kombination in solchen Fällen nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.1).

- Nuperal enthält Pyridoxinhydrochlorid, ein Vitamin B6 Analogon; daher sollten zusätzliche Mengen aus Diät- und Vitamin-B6-Nahrungsergänzungsmitteln bewertet werden.

Störung von Allergie-Hauttests

Antihistaminika können die kutane Histaminreaktion auf Allergenextrakte unterdrücken und sollten einige Tage vor der Hautuntersuchung abgesetzt werden.

Warnhinweise bezüglich der sonstigen Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Nuperal durchgeführt.

Für Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ sind Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln bekannt:

- Anticholinergika (trizyklische Antidepressiva, MAOI, Neuroleptika): Können die Toxizität aufgrund der Addition anticholinergischer Effekte verstärken.
- Sedativa (Barbiturate, Benzodiazepine, Antipsychotika, Opioid-Analgetika): Können die hypnotische Wirkung verstärken.
- Antihypertonika mit sedierender Wirkung auf das ZNS (vor allem Alpha-Methyldopa), da der sedierende Effekt bei gleichzeitiger Verabreichung mit Antihistaminika verstärkt werden könnte.
- Alkohol: In einigen Studien wurde über eine erhöhte Toxizität, verbunden mit veränderter intellektueller und psychomotorischer Leistungsfähigkeit, berichtet. Der Wirkmechanismus wurde noch nicht erwiesen.
- Natriumoxybat als eine nicht empfohlene Kombination mit Doxylamin aufgrund seiner wichtigen zentraldämpfenden Wirkung.
- Ototoxische Medikamente: Sedierende Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, wie Doxylamin, könnten die Warnzeichen von Schädigungen maskieren, die durch ototoxische Medikamente wie antibakterielle Aminoglykoside verursacht werden.
- Photosensibilisierende Medikamente: Die gleichzeitige Anwendung von Antihistaminika mit anderen photosensibilisierenden Medikamenten wie unter anderem Amiodaron, Chinidin, Imipramin, Doxepin, Amitriptylin, Griseofulvin, Chlorpheniramin, Piroxicam, Furosemid, Captopril kann zu zusätzlicher Photosensibilisierung führen.
- Da einige Antihistaminika das QT-Intervall verlängern können, sollte die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die das Intervall verlängern, vermieden werden (z. B. Antiarrhythmika, bestimmte Antibiotika, bestimmte Medikamente gegen Malaria, bestimmte Antihistaminika, bestimmte Wirkstoffe gegen Hyperlipidämie oder bestimmte Neuroleptika), obwohl dieser Effekt bisher bei Doxylamin nicht beobachtet wurde.
- Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450-Inhibitoren (z. B. Azolderivate oder Makrolide) sollte vermieden werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (z. B. einige Diuretika) verursachen, sollte vermieden werden.

Pyridoxin-Wechselwirkungen sind mit den folgenden Arzneimitteln bekannt:

- Reduktion der Wirkung von Levodopa, wobei dies nicht bei gleichzeitiger Gabe von Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren auftritt.
- Es wurde eine Reduktion der Plasmaspiegel von einigen Antiepileptika wie beispielsweise Phenobarbital und Phenytoin beschrieben.

- Einige Medikamente wie Hydroxyzin, Isoniazid oder Penicillamin können zu einer Wechselwirkung mit Pyridoxin führen und dadurch den Bedarf an Vitamin B6 erhöhen.

Die anticholinerge Wirkung von Doxylamin, einem Bestandteil dieses Arzneimittels, kann zu falsch negativen Ergebnissen bei der dermalen Hypersensibilisierungstestung mit Antigenextrakten führen. Es wird empfohlen, die Behandlung einige Tage vor Beginn des Tests zu unterbrechen.

Der Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Doxylamin und Pyridoxin wurde untersucht. AUC- und $C_{\max}$ -Parameter von Doxylamin zeigen keinen Einfluss von Nahrung auf ihre Bioverfügbarkeit; nur eine Verzögerung von $T_{\max}$ ist belegt. Die Verzögerung des Wirkeintritts kann verlängert sein, wenn die Kapseln zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nuperal ist zur Anwendung bei schwangeren Frauen vorgesehen. In epidemiologischen Studien und Meta-Analysen haben sich keine Hinweise auf angeborene Fehlbildungen für Doxylaminsuccinat und Pyridoxinhydrochlorid ergeben. Aufgrund der anticholinergen und sedativen Eigenschaften von Doxylaminsuccinat (siehe Abschnitt 5.1) ist bei Neugeborenen Vorsicht geboten, falls die Mutter bis zur Entbindung behandelt wurde.

Stillzeit

Physikalisch-chemische Daten deuten auf die Ausscheidung von Doxylaminsuccinat in die menschliche Muttermilch hin. Da neugeborene Säuglinge empfindlicher auf die Effekte von Antihistaminika reagieren und anfälliger für paradoxe Reizbarkeit und Erregung sind, kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Nuperal wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Eine Studie mit Doxylamin an Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Daten aus Studien am Menschen verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nuperal hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dieses Arzneimittel kann Schläfrigkeit und verschwommenes Sehen verursachen, besonders während der ersten Tage der Behandlung. Daher sollten Patientinnen vermeiden, sich an Aktivitäten zu beteiligen, die Ihre volle geistige Aufmerksamkeit benötigen, wie beispielsweise das Fahren oder Bedienen von schweren Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die mit der Verwendung der Kombination von Doxylamin/Pyridoxin verbunden sind, sind vergleichbar mit jenen, die in Verbindung mit Medikamenten auftreten, die sedierende Antihistaminika als einzelnen Wirkstoff enthalten.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz und anticholinerge Effekte (1% - 9%), wie trockener Mund, Verstopfung, Harnverhaltung, erhöhte Bronchialsekretion und verschwommenes Sehen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen nach der Zulassung.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA Systemorganklassen und unter Verwendung folgender Konventionen für die Häufigkeit dargestellt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$, inklusive einzelner Berichte)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Somnolenz	Häufig
	Verwirrtheit	Gelegentlich
	Tremor, Krampf, Agitiertheit	Selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Trockener Mund, Verstopfung	Häufig
	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Gelegentlich
<i>Augenerkrankungen</i>	Verschwommenes Sehen,	Häufig
	Doppeltsehen, Glaukom	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Niere und Harnwege</i>	Harnverhaltung	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Erhöhte bronchiale Sekretion	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie, periphere Ödeme	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Tinnitus	Gelegentlich
	Schwindel	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hautausschlag, Photosensitivitätsreaktionen	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Blutes</i>	Hämolytische Anämie	Selten
<i>Herzerkrankungen</i>	Tachykardie	Nicht bekannt
<i>Wirkungen auf die Atemwege</i>	Atemnot	Nicht bekannt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>.

4.9 Überdosierung

Überdosierungsphänomene wurden in Dosisbereichen von 250 - 1000 mg / Tag für Doxylamin beschrieben.

Symptome einer Überdosierung mit Antihistaminika sind Erregung begleitet von Agitation, Halluzinationen, Ataxie, Verlust der Koordination und Krampfanfälle. Die letzteren treten zeitweilig auf. Prodromale Symptome können Zittern und athetotische Bewegungen beinhalten. Starre und erweiterte Pupillen, integumentäre Rötung (Gesicht) und Hyperämie sind Zeichen, die am häufigsten an eine Atropin-Intoxikation erinnern. Die terminale Phase wird von Koma begleitet, was durch einen Herz-Kreislauf-Kollaps verschlimmert wird. Der Tod kann in einem Zeitraum von 2 bis 98 Stunden eintreten. Gelegentlich können Depression und Koma einer Phase der Erregung und Krampfanfällen vorausgehen.

Auch Rhabdomyolyse wurde in Fällen von Doxylamin-Überdosierungen berichtet.

Unter Berücksichtigung, dass Nuperal eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweist, können Anzeichen und Symptome der Intoxikation nicht sofort sichtbar sein.

Pyridoxin ist erst nach Langzeitanwendung von hohen Dosen mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Bei Patientinnen, die hohe Dosen Pyridoxin (2 bis 6 g täglich) über einen Zeitraum von 2 bis 40 Monaten erhielten, wurde eine schwere Neuropathie beschrieben.

Die Behandlung umfasst ggf. Magenspülung, Emetika, Universal-Antidot, Atemstimulanzien, parenterale cholinerge Agenzien, wie z. B. Bethanechol.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R06AA59

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Doxylamin ist ein Ethanolaminderivat, ein Antihistaminikum der ersten Generation, das kompetitiv, reversibel und unspezifisch H1-Rezeptoren blockiert. Es ist auch ein unspezifischer Antagonist, der andere Rezeptoren, wie zentrale oder periphere Muscarinrezeptoren, blockieren kann.

Die antiemetische Wirkung von Doxylamin ist auch mit einer Blockierung der zentralen cholinergen und H1-Rezeptoren assoziiert, obwohl der Wirkmechanismus unbekannt ist.

Pyridoxin ist ein wasserlösliches Vitamin (Vitamin B6), dessen aktive Form Pyridoxal-5'-Phosphat ist. Es wirkt als Enzym-Co-Faktor in zahlreichen biochemischen Reaktionen, die am Abbau von Proteinen, und Aminosäuren und in geringerem Maße auch am Abbau von Lipiden und Kohlenhydraten beteiligt sind. Pyridoxin ist auch an der Verstoffwechslung von ungesättigten Fettsäuren (Umwandlung von Linolsäure in Arachidonsäure) beteiligt. Es ist ein Coenzym für Transaminasen und Decarboxylasen und ist an der Umwandlung von Tryptophan in Nikotinsäure beteiligt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Erfahrungen mit der Kombination von Doxylamin und Pyridoxin wurden in der Literatur ausführlich beschrieben. Mehrere doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien sowie Open-Label-Studien zeigen die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination für die symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkstoffe werden in beschichtete Mikrokörner mit einer Dialysemembran eingearbeitet, die die Wirkstoffe nach einer gewissen Zeitspanne freisetzen. Daher wird der Beginn der pharmakologischen Effekte verzögert. Unter nüchternen Bedingungen wird $C_{\max}$ bei Doxylamin etwa 6-7 Stunden nach der Einnahme erreicht, jene bei Pyridoxin nach ca. 4 Stunden.

Resorption

Doxylamin wird im gesamten Magen-Darm-Trakt absorbiert. Maximale Konzentrationen werden 6-7 Stunden nach nüchterner oraler Einnahme erreicht und die therapeutische Aktivität hält 4-6 Stunden an.

Pyridoxin wird schnell im Magen-Darm-Trakt, vor allem im Jejunum, absorbiert. Die Resorption ist nicht altersabhängig, kann jedoch bei Patientinnen, die an Alkoholismus leiden, verändert sein.

Eine Studie über den Einfluss von Lebensmitteln zeigte, dass der Beginn der Wirkung von Nuperal verzögert und seine Resorption reduziert werden kann, wenn die Kapseln zusammen mit der Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Die allgemeine Verteilung von Doxylamin erfolgt schnell. Die Bindung an Plasmaproteine ist im Vergleich zu anderen Antihistaminika gering, die Bindung an Humanalbumin liegt bei 24%.

Doxylamin ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Pyridoxal-5-phosphat, der aktive Hauptmetabolit von Pyridoxin wird ins Blut freigesetzt und bindet dort stark an Plasmaproteine.

Metabolismus oder Biotransformation

Doxylamin wird in der Leber durch eine N-Dealkylierung zu den Hauptmetaboliten, N-Desmethyldoxylamin und N, N-Didesmethyldoxylamin umgewandelt, die über die Nieren ausgeschieden werden.

Pyridoxin wird hauptsächlich in der Leber durch Phosphorylierung metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit für Doxylamin beträgt etwa 10 Stunden. Die Hauptmetaboliten (N-Desmethyldoxylamin und N, N-Didesmethyldoxylamin) werden über den Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit für Pyridoxin, verabreicht in einer Dosis von 20 mg unter nüchternen Bedingungen, beträgt 1,90 Stunden, während für die Hauptmetaboliten Pyridoxal-5-phosphat 454,71 Stunden und Pyridoxal 118,56 Stunden erforderlich sind. In Bezug auf die relativen Serumkonzentrationen wird während der 6 - 8 Wochen, in denen Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft im Allgemeinen anhalten, kein Steady-State erreicht, es sei denn, es werden Loading-Dosen von Vitamin B6 verabreicht. Der Hauptmetabolit von Pyridoxin, 4-Pyridoxinsäure, ist inaktiv und wird über den Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Eine Studie untersuchte die pharmakokinetische Wirkung von Doxylamin bei 12 gesunden Frauen, die eine orale Dosis von 2 Kapseln (20 mg Doxylaminsuccinat und 20 mg Pyridoxinhydrochlorid) im nüchternen und nicht nüchternen Zustand erhielten. Die mittleren pharmakokinetischen Parameter ($\pm$ SD) waren:

	C_{max} (ng / ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
Haupt-Pharmakokinetik-Parameter von Nuperal in nüchternem Zustand			
R-Doxylamin	47,30 ± 6,25	6,58 ± 1,52	10,84 ± 2,65
S-Doxylamin	43,78 ± 5,64	6,50 ± 1,37	12,33 ± 2,02
Pyridoxal-5-phosphat	64,99 ± 45,17	50,42 ± 99,46	454,71 ± 663,56
Pyridoxal	35,85 ± 9,51	4,94 ± 1,04	118,56 ± 51,88
Pyridoxin	15,80 ± 2,96	3,89 ± 0,98	1,90 ± 1,38
	C_{max} (ng / ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
Haupt-Pharmakokinetik-Parameter von Nuperal in nichtnüchternem Zustand			
R-Doxylamin	44,89 ± 5,90	11,28 ± 2,50	10,98 ± 2,44
S-Doxylamin	42,07 ± 3,54	11,28 ± 2,50	12,19 ± 2,09
Pyridoxal-5-phosphat	61,81 ± 25,97	83,13 ± 134,93	191,75 ± 199,72
Pyridoxal	31,72 ± 9,71	5,83 ± 1,44	106,00 ± 69,27
Pyridoxin	11,87 ± 5,34	4,79 ± 2,48	3,34 ± 1,50

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung der Kombination von Doxylamin und Pyridoxin verfügbar.

In Bezug auf Pyridoxin, wurden bei wiederholter oraler, subkutaner und intravenöser Verabreichung an Ratten und Hunden beim ≥ 40 -fachen der maximal empfohlenen menschlichen Dosis [(MRHD) basierend auf mg / m²] vor allem neurologische Effekte wie Ataxie, Muskelschwäche, Mangel an Koordination, Hypotonie, gebeugte Vorderbeine und propriozeptive Anomalien beobachtet. Bei Hunden wurden diese Effekte von Schäden am Nervensystem begleitet (Verlust von Myelin und Axonen an den dorsalen Funiculi und hinteren dorsalen Wurzeln und degenerativen Läsionen im dorsalen Funiculus, der trigeminalen Nervenfasern und den zum Rückenmark gehörenden Teilen des Trigeminusnervs).

Doxylamin induzierte Leberschäden bei Nagetieren in Dosen ≥ 10 -fach MRHD.

Es wurden keine Genotoxizitäts- oder Karzinogenitätsstudien mit Pyridoxin oder mit der Kombination von Pyridoxin und Doxylamin durchgeführt.

Genotoxizitätsstudien mit Doxylamin weisen nicht auf ein genotoxisches Risiko für den Menschen hin.

In den Karzinogenitätsstudien induzierte Doxylamin Lebertumore bei Mäusen und Ratten, sowie Schilddrüsen-Tumore bei Mäusen. Die Induktion von CYP450-Enzymen und die Thyroxin-Glucuronidierung mit der nachfolgenden Abnahme der Serum-Thyroxinspiegel und Zunahme der Schilddrüsen-stimulierenden Hormone sind die wahrscheinlichsten Mechanismen, die der Induktion dieser Tumore bei Tieren zugrunde liegen. Diese Mechanismen werden für den Menschen als nicht relevant angesehen.

Es wurden keine Studien zur Fertilität an Tieren mit Pyridoxin durchgeführt. Pyridoxin zeigte in embryofetalen Entwicklungsstudien bei Ratten nach oralen Dosen bis zur 200-fachen MRHD keine Anzeichen einer Reproduktionstoxizität.

Bei Dosen der 24-fachen MRHD hatte Doxylamin keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten. Studien an Mäusen zeigen, dass Doxylamin die Plazentaschranke überschreitet und die im Embryo nachgewiesenen Konzentrationen des Wirkstoffes oberhalb des Plasmaspiegels des trächtigen Weibchens lagen. Doxylamin, das alleine oder in Kombination mit Pyridoxin an Ratten, Kaninchen und Affen während des Zeitraums der Organogenese verabreicht

wurde, verursachte nachteilige Auswirkungen auf Föten (reduzierte pränatale Lebensfähigkeit, fetales Körpergewicht und Skelettfehlbildungen). Anzeichen von Teratogenität wurden bei Dosen vom 9- bis 120-fachen der MRHD beobachtet, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Maisstärke-Pellets, Schellack Typ entwachst, Povidon K 30, Talkum, Methacrylsäure- Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) und Hochdisperses Siliciumdioxid. Gelatine Hartkapselhülle: Gelatine, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Chinolingelb (E104) und Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kartons mit:

- 12 Hartkapseln in 1 PVC / PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackung mit 12 Kapseln
- 24 Hartkapseln in 2 PVC / PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- 48 Hartkapseln in 4 PVC / PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.
- Bündelpackung: 48 Hartkapseln (2 Packungen mit je 24 Kapseln) in 4 PVC / PVdC-Aluminium- oder PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen mit 12 Kapseln in jeder Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Italfarmaco S.A.,
C/ San Rafael n° 3,
28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.11.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.10.2022

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.