ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xonvea® 10 mg/10 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 10 mg Doxylaminhydrogensuccinat und 10 mg Pyridoxinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 0,008 mg Allurarot AC Lack E 129.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Weiß, runde Filmtablette mit rosa Bild einer schwangeren Frau auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xonvea wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft (*nausea and vomiting during pregnancy*, NVP) bei Frauen, die nicht auf ein konservatives Management ansprechen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zwei Tabletten vor dem Schlafengehen (Tag 1). Wenn diese Dosis die Symptome am nächsten Tag ausreichend kontrolliert, kann die Patientin weiterhin zwei Tabletten vor dem Schlafengehen einnehmen. Wenn die Symptome jedoch bis zum Nachmittag von Tag 2 andauern, muss die Patientin mit der üblichen Dosis von zwei Tabletten vor dem Schlafengehen (Tag 2) fortfahren und an Tag 3 drei Tabletten (eine Tablette am Morgen und zwei Tabletten vor dem Schlafengehen) einnehmen. Wenn diese drei Tabletten die Symptome an Tag 3

nicht ausreichend kontrollieren, kann die Patientin ab Tag 4 vier Tabletten einnehmen (eine Tablette am Morgen, eine Tablette am Nachmittag und zwei Tabletten vor dem Schlafengehen).

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt vier Tabletten (eine am Morgen, eine am Nachmittag und zwei vor dem Schlafengehen).

Xonvea muss durchgehend eingenommen werden und nicht bei Bedarf. Dennoch ist die Notwendigkeit der Anwendung von Xonvea im Verlauf der Schwangerschaft wiederholt zu beurteilen.

Um ein plötzliches Wiedereinsetzen der Symptome Übelkeit und Erbrechen aufgrund der Schwangerschaft zu vermeiden, wird zum Absetzen von Xonvea eine schrittweise Verringerung der Dosis empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt. Es ist jedoch Vorsicht geboten, da möglicherweise die Verstoffwechslung vermindert ist und eine Dosisanpassung erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es ist jedoch Vorsicht geboten, da es möglicherweise zu einer Akkumulation von Metaboliten kommt und eine Dosisanpassung erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Xonvea wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Xonvea muss auf nüchternen Magen zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die magensaftresistenten Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht zerdrückt, zerteilt oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP 450-Isoenzymen.

Porphyrie.

4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dieses Arzneimittel kann aufgrund der anticholinergen Eigenschaften des Antihistaminikums Doxylaminhydrogensuccinat zu Somnolenz führen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von diesem Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn eine Frau gleichzeitig auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkende Beruhigungsmittel, einschließlich Alkohol, anwendet (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften ist dieses Arzneimittel bei Patientinnen mit den folgenden Beschwerden mit Vorsicht anzuwenden: erhöhter intraokulärer Druck, Engwinkelglaukom, stenosierendes peptisches Ulkus, pyloroduodenale Obstruktion und Blasenhalsostruktion, da die anticholinergen Wirkungen dieses Arzneimittels diese Zustände verschlimmern können.

Dieses Arzneimittel ist auch bei Patientinnen mit Asthma oder anderen Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis und Lungenemphysem mit Vorsicht anzuwenden. Es wurde gezeigt, dass Antihistaminika das Volumen der Bronchialsekrete verringern und deren Viskosität erhöhen, wodurch das bronchiale Abhusten erschwert wird. Dies kann zu einer Obstruktion der Atemwege führen, was diese Erkrankungen verschlechtern könnte. Daher müssen diese Patientinnen mit Vorsicht behandelt werden.

Dieses Arzneimittel ist bei Patientinnen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden. Es liegen keine Daten vor. Allerdings ist es theoretisch möglich, dass bei einer vorliegenden Beeinträchtigung der Leberfunktion die Verstoffwechslung von Doxylamin und Pyridoxin verringert sein kann. Außerdem kann es zu einer theoretischen Akkumulation von Metaboliten kommen, wenn eine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Dieses Arzneimittel enthält Pyridoxinhydrochlorid, ein Vitamin-B₆-Analogon, weshalb zusätzliche Mengen aus Nahrungsmitteln und Vitamin-B₆-Nahrungsergänzungsmitteln bewertet werden sollen.

Für die Kombination Doxylamin/Pyridoxin liegen lediglich begrenzte Hinweise in Fällen von Hyperemesis gravidarum vor. Diese Patientinnen sollen von einem Spezialisten behandelt werden. Eine frühzeitige Behandlung von Symptomen der morgendlichen Übelkeit, wie sie typischerweise während der Schwangerschaft häufig auftreten, 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).

Lichtempfindlichkeitsreaktionen: Bei einigen Antihistaminika wurde eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut auf Sonnenlicht mit Photodermatitis beobachtet; obwohl dies bei Doxylamin bisher nicht beschrieben wurde, soll das Sonnenbaden während der Behandlung vermieden werden.

Ototoxische Arzneimittel: Sedierende Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, wie Doxylamin, könnten die Warnzeichen von Schädigungen verdecken, die durch ototoxische Arzneimittel wie unter anderem antibakterielle Aminoglykoside, Carboplatin, Cisplatin, Chloroquin und Erythromycin verursacht werden.

Patientinnen mit Epilepsie sind mit Vorsicht zu behandeln, da Antihistaminika gelegentlich auch bei therapeutischen Dosen mit paradoxen Hyperexzitierbarkeitsreaktionen assoziiert wurden.

Wegen der Verminderung des Schwitzens, die durch anticholinerge Effekte verursacht wird, können Antihistaminika die Symptome von Dehydrierung und Hitzschlag verschlimmern.

Bei Patientinnen mit Long-QT-Syndrom müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, da einige Antihistaminika das genannte QT-Intervall verlängern können, obwohl dieser Effekt nicht spezifisch bei therapeutischen Dosen von Doxylamin beobachtet wurde.

Hypokaliämie oder andere Elektrolytstörungen.

Das Risiko für Missbrauch und Arzneimittel-Abhängigkeit von Doxylamin ist gering. Das Auftreten von Anzeichen, die auf Missbrauch oder Abhängigkeit hinweisen, soll sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Patientinnen mit Medikamentenmissbrauch in deren Vorgeschichte.

Störung von Allergie-Hauttests

Antihistaminika können die kutane Histaminreaktion auf Allergenextrakte unterdrücken und sind einige Tage vor der Hautuntersuchung abzusetzen.

Es liegen Berichte vor über falsch positive Urin-Screeningtests auf Methadon, Opiate und Phencyclidinphosphat (PCP) unter Anwendung von Doxylaminhydrogensuccinat/Pyridoxinhydrochlorid (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Allurarot AC Lack (E 129), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Xonvea enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro magensaftresistenter Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bekannte oder theoretische Wechselwirkungen mit Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ

- Anticholinergika (trizyklische Antidepressiva, MAOI, Neuroleptika): Können die Toxizität aufgrund der Addition ihrer anticholinergen 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 Arzneimittel: Sedierende Antihistaminika vom Ethanolamin-Typ, wie Doxylamin, könnten die Warnzeichen von Schädigungen maskieren, die durch ototoxische Arzneimittel wie antibakterielle Aminoglykoside verursacht werden.
- Photosensibilisierende Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Antihistaminika mit anderen photosensibilisierenden Arzneimitteln 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, ist die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Intervall verlängern, zu vermeiden (z. B. Antiarrhythmika, bestimmte Antibiotika, bestimmte Arzneimittel gegen Malaria, bestimmte Antihistaminika, bestimmte Wirkstoffe gegen Hyperlipidämie oder bestimmte Neuroleptika), obwohl dieser Effekt bisher bei Doxylamin in therapeutischen Dosen nicht beobachtet

- wurde.
- Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P-450-Inhibitoren ist zu vermeiden (z. B. Azolderivate oder Makrolide).
 - Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (z. B. einige Diuretika) verursachen, ist zu vermeiden.

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.

Bekannte oder theoretische Wechselwirkungen mit Pyridoxin

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

Nahrungsmittel

Eine Studie zum Einfluss von Nahrungsmitteln zeigte, dass bei einer Einnahme der Tabletten mit Nahrung die Verzögerung des Wirkungseintritts dieses Arzneimittels weiter zunehmen und eine Verringerung der Resorption auftreten können. Daher muss dieses Arzneimittel auf nüchternen Magen zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung des Urin-Screenings auf Methadon, Opiate und PCP

Falsch positive Urin-Screeningtests auf Methadon, Opiate und PCP können unter Anwendung von Doxylaminhydrogensuccinat/Pyridoxinhydrochlorid auftreten. Bestätigungstests wie Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) sollen im Falle eines positiven Immunoassay-Ergebnisses zur Bestätigung der Identität der Substanz vorgenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung bei schwangeren Frauen vorgesehen.

Weitgehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Doxylaminhydrogensuccinat und Pyridoxinhydrochlorid hin.

Stillzeit

Das Molekulargewicht von Doxylaminhydrogensuccinat ist niedrig genug, um einen Übergang in die Muttermilch erwarten zu können. Erregung, Reizbarkeit und Sedierung wurden bei gestillten Säuglingen berichtet, die mutmaßlich über die Muttermilch Doxylaminhydrogensuccinat ausgesetzt waren. Säuglinge mit Apnoe oder anderen Atemwegssyndromen können besonders anfällig für die sedierenden Wirkungen von diesem Arzneimittel sein, was ihre Apnoe oder Atemwegserkrankung verschlimmern kann.

Pyridoxinhydrochlorid/Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es liegen keine Berichte über Nebenwirkungen vor bei Säuglingen, die mutmaßlich über die Muttermilch Pyridoxinhydrochlorid ausgesetzt waren.

Da neugeborene Säuglinge empfindlicher auf die Wirkungen von Antihistaminika reagieren und anfälliger für paradoxe Reizbarkeit und Erregung sein könnten, kann ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung dieses Arzneimittels während

der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit diesem Arzneimittel verzichtet werden soll/die Behandlung mit diesem Arzneimittel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Daten zur Auswirkung beim Menschen liegen nicht vor.

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

Dieses Arzneimittel kann insbesondere in den ersten Behandlungstagen Somnolenz und verschwommenes Sehen verursachen. Frauen sollen während der Einnahme dieses Arzneimittels vermeiden Tätigkeiten auszuüben, die die volle geistige Aufmerksamkeit erfordern, wie etwa die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen schwerer Maschinen, solange ihr Arzt dies für erforderlich hält.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Informationen zu Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung.

Es liegen zahlreiche klinische Erfahrungswerte zur Anwendung dieses Kombinationsarzneimittels (Doxylaminhydrogensuccinat und Pyridoxinhydrochlorid) vor. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 15-tägigen Studie wurden 261 Frauen, die während der Schwangerschaft an Übelkeit und Erbrechen litten, aufgenommen von denen 128 mit Placebo und 133 mit Doxylaminhydrogensuccinat/Pyridoxinhydrochlorid behandelt wurden. Das mittlere Gestationsalter bei der Rekrutierung betrug 9,3 Wochen, die Spanne lag bei 7 bis 14 Schwangerschaftswochen. Die Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse war vergleichbar zwischen Behandlungs- und Placebo-Gruppe. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ($\geq 5\%$ und mehr als die Rate bei Placebo) war Somnolenz.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus klinischen Studien und/oder Anwendungen nach Markteinführung mit diesem Arzneimittel und anderen ähnlichen Arzneimitteln, die die gleichen Wirkstoffe enthalten.

Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und der folgenden 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 ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen aus Berichten zur Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanberichten stammen. Daher wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als nicht bekannt angegeben.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolytische Anaemie	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		
	Verwirrtheitszustand	Gelegentlich
	Agitiertheit	Selten
	Angst, Orientierungsstörung, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Albträume	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Tremor, Krampfanfall	Selten
	Kopfschmerzen, Migräne, Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Doppeltsehen, Glaukom	Gelegentlich
	Verschwommenes Sehen, Sehstörungen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich
	Vertigo	Nicht bekannt
Herzkrankungen	Palpitation, Tachykardie	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Vermehrte Bronchialsekretion	Häufig
	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Häufig
	Übelkeit, Erbrechen	Gelegentlich
	Bauch aufgetrieben, Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Gelegentlich
	Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harnretention	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Häufig
	Asthenie, peripheres Ödem	Gelegentlich
	Brustkorbbeschwerden, Unwohlsein	Nicht bekannt

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwere Benommenheit kann auftreten, wenn dieses Arzneimittel gleichzeitig mit auf das ZNS wirkenden Beruhigungsmitteln, einschließlich Alkohol, eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Anticholinerge Wirkungen von diesem Arzneimittel können durch Monoaminoxidase-Inhibitor (MAO-Inhibitor) verlängert und verstärkt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Mögliche anticholinerge Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Antihistaminika als Arzneimittelgruppe im Allgemeinen in Verbindung stehen, sind beispielsweise: Mund-, Nasen- und Rachentrockenheit; Dysurie; Harnretention; Vertigo; Sehstörungen; verschwommenes Sehen; Doppeltsehen; Tinnitus; akute Labyrinthitis; Schlaflosigkeit; Tremor; Nervosität; Reizbarkeit und faziale Dyskinesie. Brustenge, Verdickung des Bronchialsekrets, Giemen, verstopfte Nase, Schwitzen, Schüttelfrost, verfrühte Menstruation, toxische Psychose, Kopfschmerzen, Schwächegefühl und Parästhesie traten auf.

Bei einigen wenigen Patienten, die Antihistaminika erhielten, traten in seltenen Fällen Agranulozytose, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie auf. Bei Patienten, die Antihistaminika erhielten, traten ebenfalls Appetitsteigerung und/oder Gewichtszunahme auf.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dieses Arzneimittel ist ein Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, weshalb Anzeichen und Symptome nicht sofort offensichtlich sein können.

Symptome

Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind unter anderem Unruhe, Mundtrockenheit, erweiterte Pupillen, Schläfrigkeit, Vertigo, geistige Verwirrung und Tachykardie.

Bei Einnahme toxischer Dosen übt Doxylamin anticholinerge Wirkungen aus, darunter Krampfanfälle, Rhabdomyolyse, akutes Nierenversagen, Arrhythmien, Torsades de pointes und Tod.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung besteht die Behandlung aus Magenspülung oder Gabe von Aktivkohle, einer vollständigen Darmspülung und symptomatischer Behandlung. Die Behandlung muss in Übereinstimmung mit bestehenden Behandlungsrichtlinien erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden Todesfälle nach einer Überdosierung mit Doxylamin berichtet. Fälle einer Überdosierung gingen mit Koma, Grand-mal-Krampfanfällen sowie Herz- und Atemstillstand einher. Bei Kindern scheint das Risiko für Herz- und Atemstillstand erhöht zu sein. Eine toxische Dosis von mehr als 1,8 mg/kg wurde bei Kindern berichtet. Ein dreijähriges Kind starb 18 Stunden nach der Einnahme von 1 000 mg Doxylaminhydrogensuccinat. Es gibt jedoch keine Korrelation zwischen der Menge an aufgenommenem Doxylamin, dem Doxylamin-Plasmaspiegel und der klinischen Symptomatik.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Dieses Arzneimittel wirkt aufgrund der beiden nicht verwandten Verbindungen auf zweierlei Art und Weise. Doxylaminhydrogensuccinat (ein Antihistaminikum) und Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) üben eine brechreizhemmende und antiemetische Wirkung aus.

Doxylaminhydrogensuccinat ist ein Ethanolaminderivat, ein Antihistamin 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 der Blockierung der zentralen cholinergen und H1-Rezeptoren assoziiert, obwohl der Wirkmechanismus unbekannt ist.

Pyridoxinhydrochlorid ist ein wasserlösliches Vitamin, das in Pyridoxal, Pyridoxamin, Pyridoxal-5'-phosphat und Pyridoxamin-5'-phosphat umgewandelt wird. Auch wenn Pyridoxal-5'-phosphat der wichtigste antiemetische Metabolit ist, tragen die anderen Metaboliten ebenfalls zur biologischen Aktivität bei.

Der Wirkmechanismus der Kombination aus Doxylaminhydrogensuccinat und Pyridoxinhydrochlorid zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin/Pyridoxin im Vergleich zu Placebo bei 261 erwachsenen Frauen ab 18 Jahren verglichen. Das mittlere Gestationsalter bei der Rekrutierung betrug 9,3 Wochen, die Spanne lag bei 7 bis 14 Schwangerschaftswochen. An Tag 1 wurden zwei Tabletten Doxylamin/Pyridoxin vor dem Schlafengehen verabreicht. Wenn die Symptome Übelkeit und Erbrechen bis zum Nachmittag von Tag 2 andauerten, wurde die Frau aufgefordert, am Abend ihre übliche Dosis von zwei Tabletten vor dem Schlafengehen einzunehmen und ab Tag 3 eine Tablette am Morgen und zwei Tabletten vor dem Schlafengehen einzunehmen. Abhängig von der Beurteilung der verbliebenen Symptome bei der klinischen Visite an Tag 4 ($\pm$ 1 Tag) wurde die Frau gegebenenfalls aufgefordert, am Nachmittag eine zusätzliche Tablette einzunehmen. Die

maximale Tagesdosis betrug vier Tabletten (eine am Morgen, eine am Nachmittag und zwei vor dem Schlafengehen).

Während des Behandlungszeitraums blieben 19 % der mit Doxylamin/Pyridoxin behandelten Patientinnen bei ihrer Dosis von 2 Tabletten täglich, während 21 % 3 Tabletten täglich und 60 % vier Tabletten täglich erhielten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung des PUQE (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis)-Scores gegenüber dem Ausgangswert an Tag 15. Der PUQE-Score umfasst die Anzahl der täglichen Erbrechen-Episoden, die Anzahl der täglichen Würge-Episoden und die Dauer der täglichen Übelkeit in Stunden für einen Gesamt-Score von Symptomen, die von 3 (keine Symptome) bis 15 (am schwersten) bewertet wurden.

Der Ausgangswert des mittleren PUQE-Scores betrug im Behandlungs-Arm 9,0 und im Placebo-Arm 8,8. Es gab eine mittlere Abnahme (Verbesserung der Übelkeits- und Erbrechen-Symptome) des PUQE-Scores um 0,9 (95 %-Konfidenzintervall 0,2 bis 1,2 mit einem p-Wert von 0,006) gegenüber dem Ausgangswert an Tag 15 mit Doxylamin/Pyridoxin im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 - Änderung des primären Endpunkts gegenüber Ausgangswert, PUQE (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis)-Score an Tag 15*

PUQE-Score**	Doxylaminhydrogen-succinat + Pyridoxinhydrochlorid	Placebo	Behandlungsunterschied [95 %-Konfidenzintervall]
Änderung gegenüber Ausgangswert an Tag 15	9,0 ± 2,1 -4,8 ± 2,7	8,8 ± 2,1 -3,9 ± 2,6	-0,9 [-1,2; -0,2]

* Intention-to-Treat Population mit letzter Beobachtung übertragen (Last-Observation Carried Forward)

** Der PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea)-Score umfasst die Anzahl der täglichen Erbrechen-Episoden, die Anzahl der täglichen Würge-Episoden und die Dauer der täglichen Übelkeit in Stunden für einen Gesamt-Score von Symptomen, die von 3 (keine Symptome) bis 15 (am schwersten) bewertet wurden. Ausgangswert war definiert als der PUQE-Score zum Zeitpunkt des Rekrutierungstermins.

In der Literatur wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin/Pyridoxin in klinischen Studien, Kohortenstudien und Metaanalysen nachgewiesen. Die umfangreichen Erfahrungen nach Markteinführung sowie zahlreiche Publikationen unterstützen weiterhin die positive Nutzen-Risiko-Beurteilung von Doxylamin/Pyridoxin bei der Behandlung von NVP bei schwangeren Frauen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Doxylamin/Pyridoxin wurde bei gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen charakterisiert. Die pharmakokinetischen Ergebnisse für Doxylamin und Pyridoxin, einschließlich seiner Vitamin-B6-Metaboliten Pyridoxal, Pyridoxal-5'-phosphat, Pyridoxamin und Pyridoxamin-5'-phosphat, sind in den Tabellen 3 bis 6 zusammengefasst.

Resorption

Eine unverblindete Studie mit Einzeldosis (zwei Tabletten) und Mehrfachdosis (vier Tabletten täglich) wurde durchgeführt, um die Sicherheit und das pharmakokinetische Profil von Doxylamin/Pyridoxin zu bewerten, das gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen verabreicht wurde. Einzeldosen (zwei Tabletten vor dem Schlafengehen) wurden an den Tagen 1 und 2 verabreicht. Mehrfachdosen (eine Tablette am Morgen, eine Tablette am Nachmittag und zwei Tabletten vor dem Schlafengehen) wurden an den Tagen 3 bis 18 verabreicht.

Blutproben für die pharmakokinetische Analyse wurden vor und nach der Dosisgabe an den Tagen 2 und 18 sowie ausschließlich vor der Dosisgabe vor dem Schlafengehen (Talspiegel) an den Tagen 9, 10, 11, 16, 17 und 18 entnommen.

Doxylamin und Pyridoxin werden im Magen-Darm-Trakt, hauptsächlich im Jejunum, resorbiert.

Die $c_{\max}$ von Doxylamin und Pyridoxin werden innerhalb von 7,5 bzw. 5,5 Stunden erreicht (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 - Pharmakokinetik von Doxylamin/Pyridoxin in Einzeldosis und Mehrfachdosis bei gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen

	Einzeldosis			Mehrfachdosis		
	$AUC_{0-\infty}$ (ng×h/ml)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng×h/ml)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)
Doxylamin	1 280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
Pyridoxin	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
Pyridoxal	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1 587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
Pyridoxal-5'-phosphat	1 536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6 099,7 ± 1 383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
Pyridoxamin	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
Pyridoxamin-5'-phosphat	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

Die Verabreichung mehrerer Dosen führte zu erhöhten Konzentrationen von Doxylamin sowie zu Anstiegen der $c_{\max}$ und $AUC_{0-\infty}$ von Doxylamin bei der Resorption. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration wird durch mehrere Dosen nicht beeinflusst. Der mittlere Akkumulationsindex beträgt mehr als 1,0, was darauf hindeutet, dass Doxylamin nach Mehrfachgabe akkumuliert (siehe Tabelle 4).

Obwohl für Pyridoxin keine Akkumulation beobachtet wurde, beträgt der mittlere Akkumulationsindex für jeden Metaboliten (Pyridoxal, Pyridoxal-5'-phosphat und Pyridoxamin und Pyridoxamin-5'-phosphat) nach mehrmaliger Gabe mehr als 1,0. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration wird durch mehrere Dosen nicht beeinflusst (siehe Tabelle 3).

Tabelle 4- Pharmakokinetik von Doxylamin und Pyridoxin nach Gabe einer Einzeldosis und Mehrfachdosis von Doxylamin/Pyridoxin bei gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen

		AUC_{0-last} (ng×h/ml)	AUC_{0-inf} (ng×h/ml)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	t_{½el} (h)
Doxylamin Mittelwert ± SD n = 18	Einzel	911,4 ± 205,6	1 280,9 ± 3 69,3	83,3 ± 2 0,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	Mehrfach	3 661,3 ± 1 279,2	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
Pyridoxin Mittelwert ± SD n = 18	Einzel	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 1 5,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	Mehrfach	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

Die Anwendung von Nahrungsmitteln verzögert die Resorption von Doxylamin und Pyridoxin. Diese Verzögerung ist mit einer niedrigeren Spitzenkonzentration von Doxylamin verbunden, das Ausmaß der Resorption wird jedoch nicht beeinflusst (siehe Tabelle 5).

Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Spitzenkonzentration und das Ausmaß der Resorption der Pyridoxinkomponente ist komplexer, da die Metaboliten Pyridoxal, Pyridoxamin, Pyridoxal-5'-phosphat und Pyridoxamin-5'-phosphat ebenfalls zur biologischen Aktivität beitragen. Nahrungsmittel verringern die Bioverfügbarkeit von Pyridoxin und Pyridoxal erheblich und senken die c_{max} und AUC im Vergleich zum nüchternen Zustand um ungefähr 50 %. Im Gegensatz dazu erhöhen Nahrungsmittel die c_{max} von Pyridoxal-5'-phosphat und das Ausmaß der Resorption geringfügig. Was Pyridoxamin und Pyridoxamin-5'-phosphat betrifft, scheinen Rate und Ausmaß der Resorption nach einer Mahlzeit abzunehmen.

Tabelle 5 - Pharmakokinetik von Doxylamin und Pyridoxin nach Gabe von Doxylamin/Pyridoxin nach einer Mahlzeit und im nüchternen Zustand bei gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen

		AUC_{0-t} (ng×h/ml)	AUC_{0-inf} (ng×h/ml)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	t_{½el} (h)
Doxylamin Mittelwert ± SD n = 42	Nüchtern	1 407,2 ± 336,9	1 447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	Nach Mahlzeit	1 488,0 ± 463,2	1 579,0 ± 422,7 ^a	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 ^a
Pyridoxin Mittelwert ± SD n = 42	Nüchtern	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 ^c	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 ^c
	Nach Mahlzeit	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 ^b	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 ^b

Verteilung

Die Proteinbindung von Pyridoxin ist hoch, hauptsächlich an Albumin. Sein aktiver Hauptmetabolit, Pyridoxal-5'-phosphat (PLP), macht mindestens 60 % der zirkulierenden Vitamin-B₆-Konzentrationen aus.

Biotransformation

Doxylamin wird in der Leber durch N-Dealkylierung zu seinen Hauptmetaboliten N-Desmethyldoxylamin und N,N-Didesmethyldoxylamin biotransformiert.

Pyridoxin ist ein Prodrug, das hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird.

Elimination

Die Hauptmetaboliten von Doxylamin, N-Desmethyl-Doxylamin und N,N-Didesmethyldoxylamin, werden über die Nieren ausgeschieden.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Doxylamin und Pyridoxin beträgt 12,6 Stunden bzw. 0,4 Stunden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 - Terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2el}$) für Doxylamin und Pyridoxin, verabreicht als Einzeldosis von zwei Tabletten im nüchternen Zustand bei gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen

	$t_{1/2el}$ (h)
Doxylamin	12,6 ± 3,4
Pyridoxin	0,4 ± 0,2
Pyridoxal	2,1 ± 2,2
Pyridoxal-5'-phosphat	81,6 ± 42,2
Pyridoxamin	3,1 ± 2,5
Pyridoxamin-5'-phosphat	66,5 ± 51,3

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patientinnen mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf verfügbaren Daten zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur Reproduktionstoxizität in Ratten mit einem Arzneimittel, das gleiche Konzentrationen von Doxylaminhydrogensuccinat und Pyridoxinhydrochlorid enthält, wurde eine maternale Toxizität nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der maximalen Exposition beim Menschen erachtet wurden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet. Die Entwicklungstoxizität (einschließlich einer reduzierten pränatalen Lebensfähigkeit, eines reduzierten fetalen Körpergewichts pro Wurf und einer reduzierten fetalen

Verknöcherung in den vorderen distalen Gliedmaßen) trat nur bei Vorhandensein von maternaler Toxizität auf (bei Dosen ab dem 60-fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen auf der Basis von mg/m²). Es wurden keine teratogenen Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumtrisilicat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Macrogol 400 (E 1521)
Macrogol 8000 (E 1521)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumhydrogencarbonat (E 500)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Triethylcitrat
Simeticon Emulsion Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80 (E 433)

Wachsschicht

Carnaubawachs

Drucktinte

Schellack (E 904)
Allurarot AC Lack (E 129)
Propylenglycol (E 1520)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Simeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

42 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA /PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen mit 10, 20, 30, 40, 50 und 60 magensaftresistente Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Deutschland
Tel.: +49 (0) 89 4520529-0
Fax: +49 (0) 89 4520529-99
E-Mail: germany@exeltis.com

Vertrieb
Exeltis Austria GmbH
Judenplatz 7/Top 2
1010 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.