

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonjesta 20 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bonjesta är indicerat för symtomatisk behandling av graviditetsillamående och kräkningar hos gravida kvinnor ≥ 18 år som inte svarar på konservativ behandling (dvs. livsstils- och dietförändringar).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Bonjesta rekommenderas inte för barn under 18 år, på grund av brist på kliniska data (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oral användning.

Bonjesta ska tas på fastande mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.5). Då tabletterna har en modifierad frisättning ska de sväljas hela och inte krossas, delas eller tuggas för att behålla den enteroöverdragna tabletkärnans egenskaper.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller användning av Bonjesta tidigare än 14 dagar efter upphörande av MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

Kombinationen doxylamin/pyridoxin har inte studerats vid hyperemesis gravidarum; därför ska försiktighet iakttas. Dessa patienter ska behandlas av specialister. Tidig behandling av symtom på morgonsjuka hos gravida kvinnor rekommenderas för att förhindra progression till hyperemesis gravidarum (se avsnitt 4.1).

Fotosensitivitetsreaktioner: Trots att det inte noterats för doxylamin, har ökning av hudens känslighet för solljus, med fotodermatit, observerats med vissa antihistaminer; därför bör man undvika att sola under behandling.

Ototoxiska läkemedel: Sederande antihistaminer i gruppen etanolaminer, som doxylamin, kan maskera varningstecken på skador orsakade av ototoxiska läkemedel som antibakteriella aminoglykosider, karboplatin, cisplatin, klorokin och erytromycin, bland andra.

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

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

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

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

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

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

Störning vid allergitestning

Antihistaminer kan dämpa den kutana histaminresponsen av allergenextrakt och bör avbrytas flera dagar innan hudtestning.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kända eller teoretiska interaktioner med antihistaminer inom klassen etanolaminer:

- Antikolinerga läkemedel (tricykliska antidepressiva, MAO-hämmare, neuroleptika): kan förstärka toxicitet på grund av deras ytterligare antikolinerga effekt. MAO-hämmare förlänger

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

- Sedativa läkemedel (barbiturater, bensodiazepiner, antipsykotiska läkemedel, opioidanalgetika): kan förstärka den hypnotiska effekten.
- Samtidig användning med substanser som dämpar centrala nervsystemet (CNS) inklusive alkohol, hypnotiskt sedativa och lugnande läkemedel rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i svår dåsighet (se avsnitt 4.8).
- Antihypertensiva läkemedel med sedativa effekter på CNS (speciellt alfametyldopa) då de kan förstärka den sedativa effekten när de administreras tillsammans med antihistaminer.
- Alkohol: förstärkt toxicitet, med ändrad intellektuell och psykomotorisk kapacitet, har rapporterats i vissa studier. Denna mekanism har inte fastställts.
- Natriumoxibat rekommenderas inte i kombination med doxylamin på grund av dess viktiga centralt dämpande effekt.
- Ototoxiska läkemedel: lugnande antihistaminer inom klassen etanolaminer, som doxylamin, kan maskera varningssignalerna på skador orsakade av ototoxiska läkemedel, såsom antibakteriella aminoglykosider.
- Fotosensibiliserande läkemedel: samtidig användning av antihistaminer med andra fotosensibiliserande läkemedel, såsom amiodaron, kinidin, imipramin, doxepin, amitriptylin, griseofulvin, klorfenamin, piroxikam, furosemid och kaptopril bland andra, kan orsaka ytterligare fotosensibiliserande effekter.
- Eftersom flera antihistaminer kan förlänga QT-intervallet, detta har dock inte observerats med doxylamin vid terapeutiska doser, bör samtidig användning av läkemedel som förlänger intervallet undvikas (exempelvis antiarytmiska läkemedel, vissa antibiotika, vissa läkemedel mot malaria, vissa antihistaminer, vissa lipidsänkande läkemedel och vissa antipsykotiska läkemedel).
- På grund av den kända metabolismvägen för doxylamin och avsaknad av data om interaktioner, bör samtidig användning med potenta hämmare av CYP2D6 (t.ex. fluoxetin, terbinafin), CYP1A2 (t.ex. fluvoxamin, cimetidin) och CYP2C9 (t.ex. gemfibrozil, amiodaron) undvikas som en försiktighetsåtgärd.
- Samtidig användning av läkemedel som orsakar elektrolytstörningar som hypokalemi eller hypomagnesemi (t.ex. vissa diuretika) bör undvikas.

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

Kända eller teoretiska interaktioner med pyridoxin

- Minskar effekten av levodopa, sker dock inte vid samtidig administrering av en dopadekarboxylashämmare.
- Det har beskrivits en minskning i plasmanivåerna av vissa antiepileptika som fenobarbital och fenytoin.
- Vissa läkemedel som hydroxizin, isoniazid eller penicilamin kan interagera med pyridoxin och kan öka behovet av vitamin B₆.

Mat

En mat-effektstudie har visat att fördröjningen av detta läkemedels effekt kan fördröjas ytterligare, och reducerad absorption kan förekomma när tabletterna tas med mat (se avsnitt 5.2). Därför bör detta läkemedel tas på tom mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.2).

Störning i urinscreening för metadon, opiater och PCP

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bonjesta är avsett för användning hos gravida kvinnor.

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

Amning

Doxylaminvätesuccinatets molekylvikt är så pass låg att det kan förväntas passera över i bröstmjolk. Upprördhet, irritabilitet och sederig har rapporterats hos ammande spädbarn troligen exponerade för doxylaminvätesuccinat via bröstmjolk. Spädbarn med apné eller andra respiratoriska syndrom kan vara särskilt känsliga för de sederande effekterna av detta läkemedel och resultera i förvärrad apné eller respiratoriska tillstånd.

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

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

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

Fertilitet

Inga data från människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsinformation härrör från kliniska prövningar och global erfarenhet efter godkännande för försäljning.

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

b. Tabell över biverkningar

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

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

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

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	hemolytisk anemi	Sällsynta
Immunsystemet	överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiatriska tillstånd	förvirringstillstånd	Mindre vanlig
	agitation	Sällsynta
	ångest, desorientering, insomni, irritabilitet, mardrömmar	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens	Mycket vanliga
	yrsel	Vanliga
	tremor, krampanfall	Sällsynta
	huvudvärk, migrän, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Ögon	dubbelseende, glaukom	Mindre vanliga
	dimsyn, synrubbningar	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	tinnitus	Mindre vanliga
	vertigo	Ingen känd frekvens
Hjärtat	hjärtklappning, takykardi	Ingen känd frekvens
Blodkär	blodtrycksfall	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	ökat bronkial sekret	Vanliga
	dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	muntorrhet	Vanliga
	illamående, kräkning	Mindre vanliga
	spänd buk, buksmärta, förstoppning, diarré	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	fotosensitivitetsreaktion	Mindre vanliga
	hyperhidros, klåda, utslag, makulopapulöst utslag	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	dysuri, urinretention	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	Vanliga
	kraftlöshet, perifierat ödem	Mindre vanliga
	obehagskänsla i bröstet, allmän sjukdomskänsla (malaise)	Ingen känd frekvens

c. Beskrivning av valda biverkningar

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Bonjesta är formulerad som ett läkemedel med modifierad frisättning, varför tecken och symtom på överdosering inte alltid är omedelbart uppenbara.

Symtom

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

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

Behandling

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

Pediatrisk population

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: aminoalkyletrar, ATC-kod: R06AA59

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effektstudien har utförts med en 10 mg/10 mg gastroresistent tablettformulering av doxylamin och pyridoxin. Trots att frisättningsmönstret för Bonjesta 20 mg/20 mg tablett med modifierad frisättning (bestående av en komponent med direkt frisättning och en gastroresistent komponent) skiljer sig från frisättningsmönstret för den gastroresistenta 10 mg/10 mg formuleringen av doxylamin och pyridoxin, sågs jämförbar exponering (90 % CI inom 80-125 %) för AUC, C_{max} och C_{min} för doxylamin och pyridoxal 5-fosfat efter administrering av samma dagliga dos. Därmed stödjer resultatet av effektstudien med 10 mg/10 mg gastroresistent formulering även Bonjesta 20 mg/20 mg med modifierad frisättning.

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

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

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

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

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

PUQE poäng**	Doxylaminvätesuccinat + pyridoxinhydroklorid	Placebo	Behandlingsskillnad [95 % konfidensintervall]
Baseline	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Förändring från baseline dag 15	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

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

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

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

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

Pediatrikisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Doxylamin och pyridoxin absorberas i magtarmkanalen, främst i jejunum.

Formulerad som en modifierad frisättningstablett, och administrerad som enkeldos, uppnåddes högsta plasmakoncentrationen (medianvärdet) av doxylamin och pyridoxin inom 4,5 respektive 0,5 timmar.

Flerdosadministrering resulterade i:

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

I en mat-effekt, enkeldos, crossover klinisk studie på 23 friska, premenopausala kvinnor:

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Eliminering

De främsta metaboliterna av doxylamin, N-desmetyldoxylamin och N,N-didesmetyldoxylamin, utsöndras via njurarna.

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på tillgängliga data avseende toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Reproduktionstoxicitet

I en reproduktionstoxicitetsstudie med ett läkemedel som innehöll samma koncentration doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid på råttor observerades toxicitet hos modern endast vid doser som ansågs vara väsentligt högre än maximal exponering för människa, vilket indikerar liten relevans i kliniska användning.

Utvecklingstoxicitet (med minskad prenatal livsduglighet och minskad kroppsvikt i kg per kull för foster, minskad benbildning i främre distala extremiteter hos foster) inträffade endast vid förekomst av

toxicitet hos modern (vid doser från 60 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa per mg/m²). Inga teratogena effekter rapporterades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumtrisilikat

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumsterat

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Dragering

Hypromellos (E464)

Metakrylsyra–etylakrylatsampolymer (1:1)

Talk (E553b)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Natriumvätekarbonat (E500)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Trietylcitrat

Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Röd järnoxid

Simetikonemulsion

Vaxöverdrag

Karnaubavax

Tryckbläck

Shellack (E904)

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

Propylenglykol (E1520)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Simetikon

Ammoniumhydroxid 28 % (E527)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/aluminium/PVC/aluminiumblister.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62454

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-04-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-25