

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xonvea 10 mg/10 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 10 mg doxylaminvätesuccinat och 10 mg pyridoxinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje enterotablett innehåller 6,04 mikrogram av azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E 129) och 0,02 mikrogram av bensoesyra (E 210).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Vit, rund, filmdragerad tablett med en rosa bild på en gravid kvinna på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xonvea är avsedd för behandling av graviditetsillamående och -kräkningar hos gravida kvinnor ≥ 18 år som inte svarar på konservativ behandling (dvs livsstils- och kostförändringar).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos är två tabletter (total dos: 20 mg doxylaminvätesuccinat/20 mg pyridoxinhydroklorid) vid sängdags (dag 1). Om denna dos ger adekvat symtomkontroll nästföljande dag kan patienten fortsätta behandlingen med två tabletter vid sängdags. Om symtom kvarstår till eftermiddagen dag 2 ska patienten fortsätta med den vanliga dosen på två tabletter vid sängdags (dag 2) och på dag 3 ta tre tabletter (en tablett på morgonen och två tabletter vid sängdags). Om dessa tre tabletter inte ger tillräcklig symtomkontroll under dag 3 kan patienten ta fyra tabletter med start på dag 4 (en tablett på morgonen, en tablett mitt på dagen och två tabletter vid sängdags).

Högsta rekommenderade dygnsdos är fyra tabletter (en på morgonen, en mitt på dagen och två vid sängdags).

Xonvea ska tas dagligen enligt ordination och inte vid behov. Fortsatt behov av Xonvea ska omvärderas allt eftersom graviditeten fortskrider.

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

Pediatrisk population

Xonvea är inte avsett för barn under 18 år. Säkerhet och effekt för Xonvea har inte fastställts för den populationen (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Xonvea ska tas på fastande mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.5). Enterotabletterna ska sväljas hela och ska inte krossas, delas eller tuggas, för att bibehålla sina magsaftresistenta egenskaper.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot doxylaminvätesuccinat, andra etanolaminderivat av antihistamin, pyridoxinhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Xonvea kan orsaka somnolens på grund av antihistaminet doxylaminvätesuccinats antikolinerga effekter (se avsnitt 4.8).

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

Xonvea har antikolinerga effekter och ska därför användas med försiktighet hos patienter med: astma, förhöjt intraokulärt tryck, trångvinkelglaukom, stenoserande ulcus, pyloroduodenal obstruktion och blåshalsobstruktion.

Xonvea innehåller pyridoxinhydroklorid, en vitamin B₆-analog, därför ska ytterligare intag av vitamin B₆ från mat och kosttillskott utvärderas.

Det finns begränsad evidens för kombinationen doxylamin/pyridoxin vid hyperemesis gravidarum. Dessa patienter ska behandlas av specialistläkare.

Det har förekommit rapporter om falska positiva resultat från urinscreening för metadon, opiater och fencyklidinofosfat (PCP) vid användning av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller allurarött AC aluminiumlack (E 129) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller 0,02 mikrogram av bensoesyra (E 210) per enterotablett.

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) förlänger och intensifierar antihistaminers antikolinerga effekter. Samtidig behandling med MAO-hämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

CNS-depressiva medel

Samtidig användning med CNS-depressiva medel, inklusive alkohol och sömn- och rogivande medel rekommenderas inte. Kombinationen kan ge kraftig dåsighet (se avsnitt 4.8).

Mat

En mateffektstudie har visat att fördröjningen av Xonveas verkningsdebut kan fördröjas ytterligare, och en reducerad absorption kan förekomma när tabletterna tas med mat. Xonvea ska därför tas på fastande mage med ett glas vatten (se avsnitt 4.2).

Interaktion med urinscreening för metadon, opiater och PCP

Falskt positiva resultat från urinscreening för metadon, opiater och PCP kan förekomma med användning av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid. Bekräftande tester, såsom gaskromatografi-masspektrometri (GC-MS), ska användas för att bekräfta substansens egenart i händelse av ett positivt immunanalysresultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Xonvea 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 missbildningstoxicitet eller foster/neonatal toxicitet av doxylaminvätesuccinat/pyridoxinhydroklorid.

Amning

På grund av sin låga molekylvikt förväntas doxylaminvätesuccinat 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 Xonveas sederande effekter och resultera i förvärrad apné eller respiratoriska tillstånd.

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

En risk för ammade spädbarn kan inte uteslutas.

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

Fertilitet

Xonvea orsakade inte försämrad fertilitet eller reproduktionsförmåga hos råttor (se avsnitt 5.3). Inga data från människa finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xonvea har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kvinnor ska undvika att utföra aktiviteter som kräver fullständig uppmärksamhet, såsom körning eller användning av tunga maskiner medan de använder Xonvea tills vårdgivaren har godkänt detta.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsinformation härrör från kliniska prövningar och global erfarenhet efter marknadsföring.

Det finns klinisk erfarenhet från användning av Xonvea-kombinationen (doxylaminvätesuccinat och pyridoxinhydroklorid). Incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar var likartad för behandlingsgruppen och placebogrupper. Den mest rapporterade biverkningen ($\geq 5\%$ och överstigande frekvensen i placebogrupper) var sömnhet.

b. Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och/eller användning efter marknadsföring.

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 frekvenser av biverkningar rapporterade efter marknadsföring eftersom de härrör från spontanrapportering. Frekvensen av dessa biverkningar klassas därför som "ingen känd frekvens".

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Ångest, desorientering, sömnlöshet, mardrömmar	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk, migrän, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn, synstörningar	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Dyspné, palpitation, takykardi	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga
	Spänd buk, buksmärta, förstoppning, diarré	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros, puritus, utslag, makulopapulöst utslag	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Dysuri, urinretention	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	Vanliga
	obehag i bröstet, irritabilitet, obehag	Ingen känd frekvens

c. Beskrivning av valda biverkningar

Kraftig dåsig het kan förekomma om Xonvea tas tillsammans med CNS-depressiva medel inklusive alkohol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Xonveas antikolinerga effekter kan förlängas 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, diplopi, tinnitus, akut labyrinthit, sömnlöshet, 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.

d. 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Xonvea är formulerad som ett läkemedel med fördröjd frisättning, varför tecken och symtom på överdosering eventuellt inte 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 doxylaminvätesuccinat antikolinerga effekter, däribland krampanfall, rabdomyolys, akut njursvikt och död.

Behandling

Vid en överdos utgörs behandling av administrering 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 kardiopulmonellt stillestånd. Barn verkar löpa hög risk för kardiopulmonellt 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

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

Doxylaminvätesuccinat - en etanolamin och första generationens antihistamin - passerar blod-hjärnbarriären och utövar en antiemetisk effekt genom selektiv bindning till H₁-receptorer i hjärnan.

Pyridoxinhydroklorid - en vattenlösning vitamin - omvandlas till pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal-5'-fosfat och pyridoxamin-5'-fosfat. Trots att pyridoxal-5'-fosfat är den huvudsakliga aktiva antiemetiska metaboliten bidrar de övriga metaboliterna också till den biologiska aktiviteten.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för Xonvea jämfördes med placebo i en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterprövning hos 261 vuxna kvinnor i åldern 18 år eller äldre. Den genomsnittliga gestationsåldern vid inskrivning var 9,3 veckor, i intervallet 7 till 14 gestationsveckor. Två tabletter Xonvea administrerades vid sängdags dag 1. Om symtom på illamående och kräkning kvarstod till eftermiddagen dag 2 instruerades kvinnan att ta den vanliga dosen på två tabletter vid sängdags samma natt och, med början dag 3, att ta en tablett på morgonen och två tabletter vid sängdags. Beroende på bedömning av kvarstående symtom vid klinikbesöket dag 4 (± 1 dag) kan kvinnan ha blivit instruerat att ta ytterligare en tablett mitt på dagen. Högst fyra tabletter (en på morgonen, en mitt på dagen och två vid sängdags) togs varje dag.

Under behandlingsperioden förblev 19 % av Xonvea-behandlade patienter på två tabletter dagligen, 21 % på tre tabletter dagligen och 60 % fick fyra tabletter dagligen.

Det primära effektmåttet var förändring i poäng på PUQE-skalan (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis) från baseline till 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 Xonvea och 8,8 i gruppen som fick placebo. Den genomsnittliga minskningen (förbättring av symtom på illamående och kräkningar) från baseline på PUQE-skalan på dag 15 med Xonvea 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 - poäng på skalan PUQE (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis) Score dag 15*

Poäng på PUQE-skalan**	Doxylaminvätesuccinat + pyridoxinhydroklorid	Placebo	Behandlingsskillnad [95 % konfidensintervall]
Baseline	9,0 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 2,1	
Förändring från baseline dag 15	-4,8 $\pm$ 2,7	-3,9 $\pm$ 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

* Intent-to-Treat-population med Last-Observation-Carried-Forward (ITT-LOCF).

** 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 Cohens d-koefficient = 0,34. Skillnaden i genomsnittlig PUQE-poängminskning anses vara en "medelstor effekt" enligt Cohens d-koefficient (på 0,34) där $>0,20$ = medeleffekt.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xonvea för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av graviditetsillamående och -kräkningar (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Xonveas farmakokinetik har beskrivits hos friska icke-gravida vuxna kvinnor.

En öppen endos- (två tabletter) och flerdos- (fyra tabletter) studie genomfördes för att utvärdera säkerhet och farmakokinetiska profil för Xonvea administrerat till friska icke-gravida vuxna kvinnor. Singeldoser (två tabletter vid sängdags) administrerades dag 1 och 2. Flerdoser (en tablett på morgonen, en tablett på eftermiddagen och två tabletter vid sänggående) administrerades dag 3-18.

Absorption

Doxylamin och pyridoxin absorberas i magtarmkanalen, främst i jejunum.

Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) för doxylamin och pyridoxin uppnås inom 7,5 respektive 5,5 timmar.

Flerdosadministrering medförde ökade koncentrationer av doxylamin samt öknings i doxylamins $C_{\max}$ och AUC för absorption. Tiden som krävs för att uppnå den högsta koncentrationen påverkas inte av multipla doser. Index över genomsnittlig ackumulering är mer än 1,0 vilket tyder på att doxylamin ackumuleras efter flerdosbehandling.

Även om ingen ackumulering sågs för pyridoxin är det genomsnittliga ackumuleringsindexet för vissa metaboliter (pyridoxal, pyridoxal-5'-fosfat och pyridoxamin-5'-fosfat) mer än 1,0 efter flerdosadministrering. Tid till att uppnå den högsta koncentrationen påverkas inte av multipla doser.

Administrering av mat fördröjer absorption av både doxylamin och pyridoxin. Fördröjningen associeras med en lägre toppkoncentration för doxylamin men absorptionens omfattning påverkas inte.

Effekten av mat på toppkoncentrationen och omfattningen av absorption av pyridoxinkomponenten är mer komplex eftersom dess metaboliter också bidrar till den biologiska aktiviteten. Mat minskar signifikant pyridoxins och pyridoxals biotillgänglighet och sänker deras $C_{\max}$ och AUC med cirka 50 % jämfört med fastande tillstånd. Mat ökar däremot pyridoxal-5'-fosfatat $C_{\max}$ och absorptionsgrad något. Vad gäller pyridoxamin och pyridoxamin-5-fosfat verkar absorptionstakten och absorptionsgraden minska i icke-fastande tillstånd.

Distribution

Doxylamin har en låg proteinbindning (fraktion obunden 28,7 % i råtta), hög permeabilitet, och det är inte ett substrat för P-glykoprotein. Dessa egenskaper leder till en bred distribution i vävnader. Doxylamin passerar blod-hjärnbarriären och har hög affinitet för H1-receptorer i hjärnan.

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

Metabolism

Doxylamin metaboliseras i levern primärt av cytokrom P450 enzymer, CYP2D6, CYP1A2 och CYP2C9, till dess huvudsakliga metaboliter N-desmetyl-doxylamin och N,N-didesmetyldoxylamin.

Pyridoxin är en prodrug som främst metaboliseras i levern med en hög första passage-effekt. Det metaboliska schemat för pyridoxin är komplext, med bildning av primära och sekundära metaboliter tillsammans med interkonversion tillbaka till pyridoxin. Pyridoxin och dess metaboliter, pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-fosfat och pyridoxamin 5'-fosfat bidrar till den biologiska aktiviteten.

Eliminering

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

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

Den terminala halveringstiden för doxylamin och pyridoxin är 12,6 respektive 0,4 timmar.

Nedsatt leverfunktion: Inga farmakokinetiska studier hos patienter med nedsatt leverfunktion har genomförts.

Nedsatt njurfunktion: Inga farmakokinetiska studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har genomförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumtrisilikat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Dragering

Hypromellos (E 464)
Makrogol (E 1521)
Metakrylsyra–etylakrylsampolymer (1:1)
Talk (E 553b)
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Natriumvätekarbonat (E 500)
Natriumlaurilsulfat (E 487)
Trietylcitrat
Simetikonemulsion (innehåller bensoesyra (E 210))
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80 (E 433)

Vaxöverdrag

Karnaubavax

Tryckbläck

Shellack
Allurarött AC aluminiumlack (E 129)
Propylenglykol (E 1520)
Indigokarmin aluminiumlack (E 132)
Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister i PVC/aluminium.

Förpackningsstorlekar med 20, 30 och 40 enterotabletter. 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

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62895

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-06-13

Datum för förnyat godkännande: 2023-07-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-14