1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XONVEA 20 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Doxylaminhydrogensuccinat und 20 mg Pyridoxinhydrochlorid. XONVEA besteht aus einem magensaftresistenten Kern, der 10 mg Doxylaminhydrogensuccinat und 10 mg Pyridoxinhydrochlorid enthält, und einer mehrschichtigen Umhüllung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, welche 10 mg Doxylaminhydrogensuccinat und 10 mg Pyridoxinhydrochlorid enthält.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 0,008 mg Allurarot-Aluminium-Komplex E 129, einen Azofarbstoff.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Rosafarbene, runde Tablette mit rosa Bild einer schwangeren Frau auf einer Seite und dem Buchstaben „D“ auf der anderen Seite. Die Größe der Tablette beträgt etwa 9 mm im Durchmesser und 4 mm in der Dicke.

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 schwangeren Frauen ≥ 18 Jahren, die nicht auf eine konservative Behandlung ansprechen (d. h. Änderung der Lebensweise und der Ernährung).

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 von XONVEA beträgt eine Tablette (20 mg/20 mg) vor dem Schlafengehen an Tag 1 und Tag 2. Wenn diese Dosis die Symptome an Tag 2 nicht ausreichend kontrolliert, kann die Dosis an Tag 3 auf eine zusätzliche Tablette (20 mg/20 mg) am Morgen und eine Tablette (20 mg/20 mg) vor dem Schlafengehen (insgesamt zwei Tabletten pro Tag) erhöht werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt zwei Tabletten, eine am Morgen und eine vor dem Schlafengehen (das ergibt eine maximale Tagesdosis von 40 mg/40 mg). XONVEA muss durchgehend eingenommen werden und nicht bei Bedarf. Dennoch ist die Notwendigkeit der Anwendung von XONVEA im Verlauf der Schwangerschaft wiederholt zu beurteilen.

Bei einigen Frauen kann eine Symptomkontrolle bei Zwischendosen von 30 mg/30 mg erreicht werden. Diese Dosis ist mit XONVEA 20 mg/20 mg nicht erreichbar. Es sind andere Formulierungen von Doxylaminhydrogensuccinat/Pyridoxinhydrochlorid erhältlich, die eine größere Flexibilität bei der Dosisanpassung entsprechend der Schwere der Symptome bieten. Bei XONVEA 20 mg/20 mg Tablettenformulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung besteht die maximal empfohlene Tagesdosis von 40 mg/40 mg aus nur zwei Tabletten täglich.

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 Verstoffwechselung 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 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht zerdrückt, zerteilt oder zerkaut werden, um die magensaftresistenten Eigenschaften des Tablettenkerns zu erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren) oder Anwendung von XONVEA bis zu 14 Tage nach Absetzen der MAOIs (siehe Abschnitt 4.5).

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 Blasenhalsobstruktion, 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 Verstoffwechselung 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-B_6-Analogon, weshalb zusätzliche Mengen aus Nahrungsmitteln und Vitamin-B_6-Nahrungsergänzungsmitteln bewertet werden sollen.

Die Wirkstoffkombination Doxylamin/Pyridoxin ist bei Hyperemesis gravidarum nicht untersucht worden; daher ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.1). 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.

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.

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 selbst 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.

Die Eignung zur Behandlung von Patienten mit Hypokaliämie oder andere Elektrolytstörungen muss evaluiert werden.

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 Arzneimittelmissbrauch in deren Vorgeschichte.

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

Störung von Allergie-Hauttests

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

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

Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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. Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) verlängern und verstärken die anticholinergen Wirkungen von Antihistaminika und eine gleichzeitige Behandlung mit einem MAOI oder die Anwendung von XONVEA bis zu 14 Tage nach Absetzen des MAOIs ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Sedativa (Barbiturate, Benzodiazepine, Antipsychotika, Opioid-Analgetika): Können die hypnotische Wirkung verstärken.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) haben, einschließlich Alkohol, hypnotischen Sedativa, Natriumoxybat und Beruhigungsmitteln, wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu starker Benommenheit führen (siehe Abschnitt 4.8).
- 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.
- 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 Arzneimittel gegen Hyperlipidämie oder bestimmte Neuroleptika), obwohl dieser Effekt bisher bei Doxylamin in therapeutischen Dosen nicht beobachtet wurde.
- Aufgrund des bekannten Stoffwechselwegs von Doxylamin und fehlender Daten zu Wechselwirkungen sollte die gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP2D6 (z. B. Fluoxetin, Terbinafin), CYP1A2 (z. B. Fluvoxamin, Cimetidin) und CYP2C9 (z. B. Gemfibrozil, Amiodaron) als Vorsichtsmaßnahme vermieden werden.
- 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 bei gleichzeitiger Gabe mit einem Dopa-Decarboxylase-Inhibitor nicht 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 B_6 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 (siehe Abschnitt 5.2). 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-*Screening*-Tests 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.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen darunter zwei Metaanalysen mit über 168 000 Patientinnen und 18 000 Expositionen gegenüber der Doxylamin/Pyridoxin-Kombination während des ersten Trimesters, 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 könnten 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 bei gestillten Neugeborenen/Kindern vor, die mutmaßlich über die Muttermilch Pyridoxinhydrochlorid ausgesetzt waren.

Da Neugeborene/Kinder 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. XONVEA soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Keine Humandaten verfügbar.

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

XONVEA hat einen mäßigen bis großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

XONVEA kann insbesondere in den ersten Behandlungstagen Somnolenz und verschwommenes Sehen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Frauen sollen während der Einnahme von XONVEA 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 in die 261 Frauen, die während der Schwangerschaft an Übelkeit und Erbrechen litten, aufgenommen wurden (128 wurden mit Placebo und 133 mit Doxylaminhydrogensuccinat/Pyridoxinhydrochlorid behandelt), war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (≥ 5 % und mehr als die Rate bei Placebo) 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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.

Siehe Tabelle

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Anticholinerge Wirkungen von XONVEA können durch Monoaminoxidase-Inhibitor (MAO-Inhibitor) verändert 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.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolytische Anämie	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
Herzerkrankungen	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 makulopapulös	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

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

XONVEA ist ein Arzneimittel 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 der 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

XONVEA verbindet die Wirkung von zwei nicht verwandten Verbindungen. Doxylaminhydrogensuccinat (ein Antihistaminikum) und Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B_6) 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, blockiert. 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 antiemetischen 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 der Kombination aus Doxylaminhydrogensuccinat und Pyridoxinhydrochlorid 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.

Die Wirksamkeitsstudie wurde mit einer magensaftresistenten Tablettenformulierung mit 10 mg / 10 mg Doxylamin und Pyridoxin durchgeführt. Obwohl sich das Freisetzungsmuster der (XONVEA) 20 mg / 20 mg-Tablettenformulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung (mit einer Komponente zur sofortigen Wirkstofffreisetzung und einer magensaftresistenten Komponente) vom Freisetzungsmuster der 10 mg / 10 mg-Doxylamin- und Pyridoxin-Tablettenformulierung unterscheidet, wurden für Doxylamin und Pyridoxal-5'-phosphat nach Verabreichung der gleichen Tagesdosis vergleichbare Expositionswerte (90 % KI innerhalb von 80 % – 125 %) für AUC, C_{max} und C_{min} nachgewiesen. Daher sind die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie mit der magensaftresistenten 10 mg / 10 mg Tablettenformulierung auch für die XONVEA Tablettenformulierung mit 20 mg / 20 mg stützend.

An Tag 1 wurden vor dem Schlafengehen zwei magensaftresistente 10 mg / 10 mg Tabletten Doxylamin/Pyridoxin verabreicht. Wenn die Symptome Übelkeit und Erbrechen bis zum Nachmittag von Tag 2 andauerten, wurde die Frau aufgefordert, an dem 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 (± 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), was einer Tageshöchstdosis von 40 mg Doxylamin und 40 mg Pyridoxin entsprach.

Während des Behandlungszeitraums erhielten 60 % der mit dem Arzneimittel behandelten Patienten, die Tageshöchstdosis von 40 mg Doxylamin und 40 mg Pyridoxin.
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 Arzneimittel-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 dem Arzneimittel im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

In der Literatur wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination aus Doxylaminhydrogensuccinat und Pyridoxinhydrochlorid bei der Behandlung von NVP bei schwangeren Frauen nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XONVEA bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von XONVEA wurde bei gesunden, nicht schwangeren, erwachsenen Frauen charakterisiert. Das pharmakokinetische Profil von XONVEA bei Verabreichung an gesunde, nicht schwangere erwachsene Frauen wurde in einer Einzeldosisstudie (eine Tablette) und einer Mehrfachdosisstudie (zwei Tabletten täglich von Tag 1 bis 11) untersucht.

Resorption

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

Bei der Formulierung als Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurde die mediane Peak-Plasmakonzentration von Doxylamin und Pyridoxin nach Verabreichung einer Einzeldosis innerhalb von 4,5 Stunden bzw. 0,5 Stunden erreicht.

Die Verabreichung mehrerer Dosen führte zu:

- Erhöhten Doxylamin-Konzentrationen sowie einer um 1,8 erhöhten C_{max} und einer um 2,0 erhöhten AUC der Resorption. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration wurde durch Mehrfachgabe vermindert, mit einer Änderung von durchschnittlich 20,0 Stunden (Bereich von 2,00 bis 23,0) auf 3,50 Stunden (Bereich von 1,00 bis 20,0). Der mittlere Akkumulationsindex lag bei 1,99, was darauf hindeutet, dass Doxylamin nach Mehrfachgabe akkumuliert.
- Obwohl für Pyridoxin keine Akkumulation beobachtet wurde, beträgt der mittlere Akkumulationsindex für den wichtigsten aktiven Metaboliten Pyridoxal-5'-phosphat nach mehrmaliger Gabe 2,61. Die Zeit bis

Tabelle 1 – Änderung des primären Endpunkts gegenüber Ausgangswert, PUQE (*Pregnancy Unique-Quantification of Emesis*)-*Score* an Tag 15*

PUQE-*Score***	Doxylaminhydrogensuccinat + 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.

§ Errechneter Cohen's d-Koeffizient = 0,34. Der Unterschied in der mittleren PUQE-Score-Reduktion wird gemäß Cohens d-Koeffizient (von 0,34), bei dem > 0,20 einen mittleren Effekt bedeutet, als „mittelgroßer Effekt" gewertet.

zum Erreichen der maximalen Konzentration wurde durch Mehfachgabe leicht beeinflusst, mit einer Änderung von durchschnittlich 21,0 Stunden (Bereich von 15,00 bis 23,9) auf 15,0 Stunden (Bereich von 2,00 bis 24,0).

In einer klinischen Einzeldosis-Crossover-Studie mit 23 gesunden Frauen vor der Menopause wurde die Auswirkung einer Nahrungsaufnahme untersucht:

- Die Einnahme einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit verzögert die Resorption von Doxylamin, Pyridoxin und Pyridoxinmetaboliten. Diese Verzögerung war mit einer niedrigeren Spitzenkonzentration von Doxylamin, Pyridoxin und Pyridoxal verbunden.
- Das Ausmaß der Pyridoxin-Resorption war verringert. Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Spitzenkonzentration und das Ausmaß der Resorption der Pyridoxinkomponente ist komplexer, da Pyridoxin-Metaboliten wie Pyridoxal, Pyridoxamin, Pyridoxal-5'- phosphat und Pyridoxamin-5'-phosphat ebenfalls zur biologischen Aktivität beitragen.
- Nahrungsmittel verringerten die Bioverfügbarkeit von Pyridoxin deutlich, wobei die C_{max} und die AUC im Vergleich zum nüchternen Zustand um ungefähr 67 % bzw. 37 % sanken. Im Gegensatz dazu hatten Nahrungsmittel keinen Einflußauf die C_{max} und AUC des wichtigsten aktiven Metaboliten Pyridoxal-5'-phosphat.

Verteilung

Doxylamin hat eine geringe Proteinbindung (bei Ratten beträgt die ungebundene Fraktion 28,7 %), eine hohe Permeabilität und ist kein Substrat für P-Glykoprotein, was zu einer breiten Verteilung im Gewebe führt. Doxylamin überwindet die Blut-Hirn-Schranke und hat eine hohe Affinität für H1-Rezeptoren.

Die Proteinbindung von Pyridoxin ist hoch, hauptsächlich an Albumin. Seine Metaboliten, Pyridoxal und Pyridoxal-5'-phosphat, sind im Plasma teilweise bzw. fast vollständig an Albumin gebunden. Sein aktiver Hauptmetabolit, Pyridoxal-5'-phosphat (PLP), macht mindestens 60 % der zirkulierenden Vitamin- B_6-Konzentrationen aus.

Biotransformation

Doxylamin wird in der Leber hauptsächlich durch die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2D6, CYP1A2 und CYP2C9 zu seinen Hauptmetaboliten N- Desmethyldoxylamin und N,N-Didesmethyldoxylamin biotransformiert. Pyridoxin ist ein *Prodrug*, das hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird und einen hohen *First-Pass*-Effekt aufweist. Das metabolische Schema für Pyridoxin ist komplex und umfasst die Bildung von Primär- und Sekundärmetaboliten sowie die Rückumwandlung in Pyridoxin. Pyridoxin und seine Metaboliten, Pyridoxal, Pyridoxamin, Pyridoxal-5'-phosphat und Pyridoxamin-5'-phosphat tragen zur biologischen Aktivität bei.

Elimination

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

Die Ausscheidung über die Nieren ist auch der Hauptausscheidungsweg für die Derivate des Pyridoxin-Stoffwechsels (Berichten zufolge werden 74 % einer intravenösen Dosis von 100 mg Pyridoxin über die Nieren ausgeschieden), hauptsächlich in Form der inaktiven Form 4-Pyridoxinsäure.
Bei der Formulierung als Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Doxylamin und Pyridoxin nach Verabreichung einer Einzeldosis 12,43 Stunden und 0,27 Stunden.

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/m^2). Es wurden keine teratogenen Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumtrisilicat (Ph. Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Triethylcitrat
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumhydrogencarbonat (E 500)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Simeticon-Emulsion 30 %
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II, III)-oxid (E 172)

Wachsschicht:

Carnaubawachs

Drucktinte:

gebleichter, wachsfreier Schellack (Ph. Eur.) (E 904)
Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129)
Propylenglycol (E 1520)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Ammoniak-Lösung 28 % (E 527)
Simeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

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, 60 und 100 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006779.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

de-spc-XONVEA20-II002-0009-0011-0012-0013-0014_v03

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt