

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Navalit 10 mg/10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat:

Doxylamine-succinaat10 mg

Pyridoxine-waterstofchloride10 mg

Hulpstof met bekend effect: Sucrose (79,5 mg per capsule).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met gereguleerde afgifte.

Groene capsule, afmeting 3, met twee types korrels met gereguleerde afgifte, één voor elk actief bestanddeel, doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Navalit is aangewezen voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens zwangerschap bij volwassenen die niet reageren op conservatieve behandeling.

Gebruiksbeperkingen: de combinatie van doxylamine/pyridoxine werd niet bestudeerd in geval van hyperemesis (zie deel 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is:

als de misselijkheid zich in de ochtend voordoet, neem dan 2 capsules bij het slapengaan (dag 1). Als deze dosis de symptomen de volgende dag onderdrukt, blijf dan 2 capsules nemen bij het slapengaan. Als de symptomen op dag 2 echter aanhouden in de namiddag, moet de patiënt de gebruikelijke dosis blijven nemen van 2 capsules bij het slapengaan (dag 2) en op dag 3 overschakelen op een dosis van 3 capsules (1 capsule in de ochtend en 2 capsules bij het slapengaan). Als de symptomen op dag 3 onvoldoende onderdrukt worden met deze dosis, kan de patiënt vanaf dag 4 de dosis verhogen tot 4 capsules (1 capsule in de ochtend, 1 capsule in de namiddag en 2 capsules bij het slapengaan).

De maximum aanbevolen dosis is 4 capsules per dag (een in de ochtend, nog een capsule tijdens de namiddag en twee bij het slapengaan).

Speciale populaties

Leverstoornis

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met leverstoornis.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van de combinatie van doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride bij patiënten met leverstoornis, maar aangezien doxylamine door de lever gemetaboliseerd wordt, moet de dosis worden aangepast afhankelijk van de ernst van de leverstoornis.

Nierstoornis

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met nierstoornis.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van de combinatie van doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride bij patiënten met nierstoornis, maar aangezien er sprake kan zijn van metabolietaaccumulatie, moet de dosis worden verlaagd afhankelijk van de ernst van de nierstoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van doxylamine/pyridoxine bij kinderen jonger dan 18 is nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De capsules moeten op een lege maag worden ingenomen.

De capsules moeten volledig worden ingeslikt met water, zonder te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1.
- Overgevoelige reacties op enige andere ethanolaminederivaat-antihistamine.
- Gelijktijdig gebruik met monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers), want de nadelige effecten van Navalit op het zenuwstelsel worden versterkt en verlengd.
- Gelijktijdig gebruik met krachtige remmers van CYP450-isoenzymen.
- Porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De geschiktheid voor het behandelen van patiënten met de volgende aandoeningen moet worden beoordeeld:

- Verhoogde intra-oculaire druk, nauwehoekglaucoom, obstructie van het urinekanaal, schildklierstoornis, cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie, maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie, want de anticholinergische effecten van dit geneesmiddel kan deze aandoeningen verergeren.
- Astma en andere ademhalingsstoornissen zoals chronische bronchitis en longemfyseem. Er werd aangetoond dat antihistaminica het volume van bronchiale afscheidingen verminderen en hun viscositeit verhogen en daardoor de bronchiale expectoratie moeilijker maken. Dit kan resulteren in obstructie van de ademhaling, wat deze aandoeningen kan verergeren. Daarom is bij deze patiënten voorzichtigheid geboden.
- Lichtgevoeligheidsreacties: hoewel dit niet werd opgemerkt met doxylamine, werd een verhoogde gevoeligheid van de huid aan zonlicht waargenomen, met fotodermatose bij sommige antihistaminica. Daarom moet zonnebaden tijdens de behandeling worden vermeden.
- Ototoxische geneesmiddelen: Verdovende antihistaminica van de ethanalamine-klasse, zoals doxylamine, kunnen de waarschuwingssignalen maskeren van schade veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen zoals onder andere antibacteriële aminoglycosiden, carboplatine, cisplatine, chloroquine, erythromycine.
- Voorzichtigheid is geboden bij epileptische patiënten want antihistaminica werden occasioneel geassocieerd met paradoxale hyperexciteerbaarheid, zelfs in therapeutische dosissen.
- Door minder zweten veroorzaakt door anticholinergische effecten, kunnen antihistaminica de symptomen van uitdroging en hitteberoerte verergeren.
- Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden getroffen bij patiënten met lang QT-syndroom, want verschillende antihistaminica kunnen het gemelde Qt-interval verlengen, hoewel dit effect niet specifiek bij doxylamine werd geobserveerd.
- Hypokaliaemie of andere elektrolytstoornissen.
- Vroege behandeling van symptomen verwant met ochtendmisselijkheid, typisch bij zwangerschap, is aanbevolen om de ontwikkeling van hyperemesis te vermijden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperemesis want deze combinatie werd in deze gevallen niet bestudeerd (zie deel 4.1).
- Capsules met doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride met vertraagde afgifte kunnen slaperigheid veroorzaken door de anticholinergische eigenschappen van doxylamine-succinaat, een antihistaminica. Vrouwen dienen activiteiten die volle mentale alertheid vereisen, zoals autorijden of zware machines bedienen, te vermijden, zolang ze capsules met doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride met vertraagde afgifte nemen, tenzij hun zorgverlener daar toestemming voor geeft.

- Navalit is niet aanbevolen voor vrouwen die tegelijkertijd middelen nemen die het centrale zenuwstelsel (CNS) onderdrukken, zoals alcohol. Die combinatie kan leiden tot ernstige sufheid en valpartijen of ongevallen veroorzaken (zie punt 4.5).
- Het risico op misbruik van en verslaving aan doxylamine is laag. Tekenen van misbruik of verslaving moeten zorgvuldig worden opgevolgd, vooral bij patiënten die eerder al problemen met druggebruik hadden.
- De geschiktheid voor het behandelen van patiënten met de volgende aandoeningen moet worden beoordeeld: vroege behandeling van symptomen verwant met ochtendmisselijkheid, typisch bij zwangerschap, is aanbevolen om de ontwikkeling van hyperemesis te vermijden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperemesis, want deze combinatie werd in deze gevallen niet bestudeerd (zie punt 4.1).
- Navalit bevat pyridoxine-waterstofchloride, een vitamine B6-factor. Bijkomende toediening via het dieet en vitamine B6-supplementen moet daarom worden beoordeeld.

Storing van allergie huidtesten

Antihistaminica kunnen de cutane histaminereactie op allergeenextracten onderdrukken en het gebruik ervan moet verschillende dagen vóór de huidtest worden gestopt.

Waarschuwingen over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met erfelijke intolerantie voor fructose, glucose- of galactosemalabsorptie of sacharose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Navalit.

Voor antihistaminica van de ethanolamine-klasse zijn er interacties gekend met de volgende geneesmiddelen:

- Anticholinergische effecten (tricyclische antidepressiva, MAOI, neuroleptica): kunnen de toxiciteit vergroten door de toevoeging van hun anticholinergische effecten.
- Kalmerende middelen (barbituraten, benzodiazepines, antipsychotische middelen, opiaten): kunnen de hypnotische werking versterken.
- Antihypertensiva met kalmerend effect op de CNS (vooral alfa-methyldopa) want ze kunnen het verdovende effect vergroten wanneer toegediend samen met antihistaminica.
- Alcohol: vergrote toxiciteit, met gewijzigde intellectuele en psychomotorische capaciteit, werd gemeld in sommige studies. Het mechanisme werd niet bepaald.
- Natriumoxybaat is niet aanbevolen in combinatie met doxylamine wegens de aanzienlijke kalmerende werking op het centrale zenuwstelsel.
- Ototoxische geneesmiddelen: verdovende antihistaminica van de ethanolamine-klasse, zoals doxylamine, kunnen de waarschuwingssignalen maskeren van schade veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen zoals onder andere antibacteriële aminoglycosiden.
- Lichtgevoelig makende geneesmiddelen: Het gelijktijdige gebruik van antihistaminica met andere lichtgevoelig makende geneesmiddelen zoals amiodaron, imipramine, doxepin,

amitriptyline, griseofulvin, chloorfenamine, piroxicam, furosemide en captopril, onder andere, kunnen bijkomende lichtgevoeligheid veroorzaken.

- Aangezien verschillende antihistaminica het Qt-interval kunnen verlengen, hoewel dit effect niet werd waargenomen bij doxylamine, moet het gelijktijdige gebruik met geneesmiddelen die het interval verlengen worden vermeden (zoals bijv. antiaritmische middelen, bepaalde antibiotica, bepaalde geneesmiddelen voor malaria, bepaalde antihistaminica, bepaalde antilipidemische geneesmiddelen of bepaalde neuroleptica).
- Gelijktijdig gebruik van cytochroom P-450 remmers moet worden vermeden (bijv. azolderivaten of macroliden).
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die elektrolytstoornissen veroorzaken zoals hypokaliaemie of hypomagnesiemie (bijv. sommige diuretica) moet worden vermeden.

Interacties van pyridoxine met de volgende geneesmiddelen zijn gekend:

- Reduceert het effect van levodopa, hoewel dit niet voorkomt indien toegediend samen met een dopa decarboxylase-remmer.
- Er werd een reductie beschreven in plasmaniveaus van sommige anti-epileptische middelen zoals fenobarbital en fenytoïne.
- Sommige geneesmiddelen zoals hydroxyzine, isoniazide of penicillamine kunnen de werking van pyridoxine storen en de behoefte aan vitamine B6 vergroten.

De anticholinergische effecten van doxylamine, een component van dit geneesmiddel, kan leiden tot vals negatieve waarden in huidgevoeligheidstesten met antigeenextracten. Het is aanbevolen om de behandeling te stoppen verschillende dagen voorafgaand aan de test.

Het effect van voeding op de biologische beschikbaarheid van doxylamine en pyridoxine werd bestudeerd. AUC en Cmax-parameters van doxylamine tonen de afwezigheid aan van voedingseffect op hun biologische beschikbaarheid, er is alleen bewijs in een vertraging in Tmax. De werkingsvertraging kan worden verlengd wanneer capsules worden ingenomen met voeding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Navalit is bedoeld voor zwangere vrouwen. Epidemiologische studies en meta-analyses hebben niet gewezen op tot afwijkingen leidende toxiciteit van doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride.

Gezien de anticholinergische en verdovende eigenschappen van doxylamine-succinaat (zie punt 5.1) is voorzichtigheid met de pasgeborene geboden als de moeder de behandeling tot aan de bevalling volgt.

Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens wijzen op uitscheiding van doxylamine-succinaat in menselijke borstmelk. Pasgeborene baby's kunnen meer gevoelig zijn voor de effecten van antihistaminica en paradoxale prikkelbaarheid en excitatie. Daarom kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Navalit wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Een studie met doxylamine bij ratten toonde geen nadelige effecten aan op de vruchtbaarheid (zie deel 5.3). Er zijn geen gegevens van studies met mensen beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Navalit heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dit geneesmiddel kan slaperigheid en wazig zicht veroorzaken, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling. Daarom moeten patiënten vermijden deel te nemen aan activiteiten waarvoor volledige mentale alertheid vereist is, zoals autorijden of het gebruik van zware machines.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van veiligheidsprofiel

Ongewenste reacties verwant met het gebruik van de combinatie van doxylamine/pyridoxine zijn vergelijkbaar met de reacties die zich voordoen met de kalmerende antihistaminica als het enige actieve bestanddeel.

Net zoals alle geneesmiddelen kan dit geneesmiddel bijwerkingen hebben.

De meest voorkomende bijwerking omvatten slaperigheid en anticholinergische effecten (1%-9%) zoals droge mond, obstipatie, urineretentie, toegenomen bronchiale afscheiding en wazig zicht.

Tabel met bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaringen na het in de handel brengen.

De bijwerkingen worden weergegeven volgens de orgaansysteemklassen van MedDRA en de volgende conventies voor de frequentie:

Zeer vaak voorkomend ($\geq 1/10$)

Vaak voorkomend (1/100 tot $< 1/10$)

Weinig voorkomend (1/1.000 tot $< 1/100$)

Zelden voorkomend ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden voorkomend ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde meldingen)

Niet gekend (frequentie kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens)

Stroomsysteemklasse	Bijwerking	Frequentie
<i>Aandoeningen van het zenuwstelsel</i>	slaperigheid	Vaak voorkomend
	verwardheid	Weinig voorkomend
	trillingen, stuip trekkingen, agitatie	Zelden voorkomend
<i>Gastro-intestinale aandoeningen</i>	droge mond, obstipatie	Vaak voorkomend
	misselijkheid, braken, diarree	Weinig voorkomend

<i>Oogaandoeningen</i>	wazig zicht	Vaak voorkomend
	diplopie, glaucoom	Weinig voorkomend
<i>Nier- en urinaire aandoeningen</i>	urineretentie	Vaak voorkomend
<i>Ademhaling-, thorax- en mediastinale aandoeningen</i>	toegenomen bronchiale afscheiding	Vaak voorkomend
<i>Algemene aandoeningen en aandoeningen op toedieningsplaats</i>	asthenie, perifeer oedeem	Weinig voorkomend
<i>Vasculaire aandoeningen</i>	orthostatische hypotensie	Weinig voorkomend
<i>Aandoeningen van het oor en labyrint</i>	tinnitus	Weinig voorkomend
	vertigo	Niet gekend
<i>Aandoeningen van de huid en subcutane weefsel</i>	uitslag, lichtgevoelige reacties	Weinig voorkomend
<i>Bloedaandoeningen</i>	hemolytische bloedarmoede	Zelden voorkomend
<i>Hartaandoeningen</i>	tachycardie	Niet gekend
<i>Effecten op het ademhalingssysteem</i>	dyspneu	Niet gekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosisverschijnselen werden beschreven bij dosissen van 250 - 1000 mg/dag voor doxylamine.

De symptomen van een overdosis antihistaminica omvatten excitatie met agitatie, hallucinaties, ataxie, verlies van coördinatie en beroertes. Het laatste komt met tussenpozen voor. Prodromale symptomen omvatten trillingen en athetotische bewegingen. Vaste en verwijde pupillen, tegumentair blozen (gezicht) en hyperemie zijn de tekenen die het meeste wijzen op een atropinevergiftiging. De terminale fase gaat vergezeld door coma, verergerd door stilstand van het hart/de bloedsomloop. De dood kan zich voordoen in een periode van 2 tot 98 uren. In sommige gevallen wordt de depressie en coma voorafgegaan door een fase van excitatie en beroertes.

Rabdomyolyse werd ook gemeld in gevallen van een overdosis doxylamine.

Aangezien Navalit een formule is met vertraagde afgifte, ontstaan de tekenen en symptomen van vergiftiging mogelijk niet onmiddellijk.

Bijwerkingen van pyridoxine ontstaan slechts na langdurig gebruik van grote dosissen. Ernstige neuropathie werd beschreven bij patiënten die grote dosissen pyridoxine (2 tot 6 g dagelijks) ontvingen gedurende 2 tot 40 maanden.

Behandeling omvat maagspoeling, emetica, universeel tegengif, respiratorische analeptica, parenterale cholinergische middelen zoals bethanechol, indien toepasselijk.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC-code: R06AA59

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Doxylamine is een ethanolaminederivaat, een eerste generatie antihistaminicum dat H1-receptoren concurrerend, omkeerbaar en niet-specifiek blokkeert. Het is ook een niet-specifieke antagonist die andere receptoren kan blokkeren, zoals centrale of perifere muscarinehoudende receptoren.

De braakonderdrukkende werking van doxylamine is ook verwant met blokkering van de centrale cholinergische en H1-receptoren, hoewel het werkingsmechanisme niet gekend is.

Pyridoxine is een in water oplosbare vitamiefactor (vitamine B6) waarvan de actieve vorm pyridoxaal 5'-fosfaat is. Het werkt als een enzymcofactor in verschillende biochemische reacties betrokken bij de spijsvertering van proteïnen en aminozuren en in mindere mate, vetten en koolhydraten. Pyridoxine is ook betrokken bij het metabolisme van onverzadigde vetzuren (omzetting van linolzuur in arachidonzuur). Het is een co-enzym voor transaminase en decarboxylase en laat de omzetting toe van tryptofaan in nicotinezuur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische ervaring met de combinatie van doxylamine en pyridoxine werd uitvoerig in de literatuur vermeld. Verschillende dubbelblinde, placebogecontroleerde studies en open-label studies tonen de doeltreffendheid en veiligheid aan van de combinatie voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens zwangerschap.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De actieve bestanddelen worden opgenomen in gecoate microkorrels met een dialysemembraan dat de actieve bestanddelen vrijgeeft na een bepaalde tijdsperiode. Daarom worden de farmacologische effecten vertraagd en wordt C_{max} bereikt ongeveer 6-7 uren na inname op de nuchtere maag voor doxylamine en na 4 uur ongeveer voor pyridoxine.

Absorptie

Doxylamine wordt opgenomen via het gastro-intestinale kanaal. De piekconcentraties worden 6-7 uren na orale toediening op nuchtere maag bereikt en het therapeutische effect wordt verlengd gedurende een periode van 4-6 uren.

Pyridoxine wordt snel opgenomen in het gastro-intestinale kanaal, vooral in het jejunum. De absorptie varieert niet met leeftijd, maar wel bij alcoholische patiënten.

Een studie naar het effect van voeding toonde aan dat het begin van de werking van Navalit kan worden vertraagd en dat de absorptie ook kan worden verminderd wanneer capsules worden toegediend samen met de maaltijd.

Distributie

De algemene verspreiding van doxylamine vindt snel plaats. De binding met plasmaproteïnen is laag in vergelijking met andere antihistaminica met waarden van menselijke albuminebinding van 24%. Doxylamine kan de bloed-hersenbarrière kruisen.

De voornaamste actieve metaboliet van pyridoxine (pyridoxaal 5-fosfaat) wordt vrijgegeven in het bloed, waar het sterk bindt met plasmaproteïnen.

Metabolisme of biotransformatie

Doxylamine wordt biologische getransformeerd in de lever via N-dealkyleren naar de voornaamste metabolieten, N-didesmetildoxylamine en N,N-didesmetildoxylamine, die worden uitgescheiden door de nieren.

Pyridoxine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door fosforylering.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd voor doxylamine is ongeveer 10 uren. De voornaamste metabolieten (N-desmethyldoxylamine en N,N-didesmethyldoxylamine) worden uitgescheiden in de urine.

De eliminatiehalfwaardetijd voor pyridoxine, toegediend in een dosis van 20 mg op een nuchtere maag is 1,90 uren, terwijl dit voor de voornaamste metabolieten 454,71 uren is voor pyridoxaal-5-fosfaat en 118,56 uren voor pyridoxaal. In termen van relatieve serumconcentraties, wordt geen stabiele toestand bereikt gedurende de 6-8 weken dat misselijkheid en braken over het algemeen duurt tijdens zwangerschap tenzij laaddosissen van vitamine B6 worden toegediend. De voornaamste metaboliet van pyridoxine, 4-pyridoxinezuur, is inactief en wordt uitgescheiden in de urine.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Een studie onderzocht de farmacokinetische effecten van doxylamine bij 12 gezonde vrouwelijke vrijwilligers die een orale dosis van 2 capsules (20 mg doxylamine-succinaat en 20 mg pyridoxine-waterstofchlorure) toegediend kregen op nuchtere en volle maag. De gemiddelde farmacokinetische parameters (\pm SD) waren:

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxylamina	47,30 \pm 6,25	6,58 \pm 1,52	10,84 \pm 2,65
S-doxylamina	43,78 \pm 5,64	6,50 \pm 1,37	12,33 \pm 2,02
Pyridoxaal-5-fosfaat	64,99 \pm 45,17	50,42 \pm 99,46	454,71 \pm 663,56
Pyridoxaal	35,85 \pm 9,51	4,94 \pm 1,04	118,56 \pm 51,88

Pyridoxine	15,80 ± 2,96	3,89 ± 0,98	1,90 ± 1,38
Voornaamste farmacokinetische parameters van Navalit op nuchtere maag			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxylamina	44,89 ± 5,90	11,28 ± 2,50	10,98 ± 2,44
S-doxylamina	42,07 ± 3,54	11,28 ± 2,50	12,19 ± 2,09
Pyridoxaal-5-fosfaat	61,81 ± 25,97	83,13 ± 134,93	191,75 ± 199,72
Pyridoxaal	31,72 ± 9,71	5,83 ± 1,44	106,00 ± 69,27
Pyridoxine	11,87 ± 5,34	4,79 ± 2,48	3,34 ± 1,50
Voornaamste farmacokinetische parameters van Navalit op volle maag			

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn studies naar de toxiciteit met niet-herhaalde dosissen met de combinatie van doxylamine en pyridoxine beschikbaar.

Na herhaalde orale, subcutane en intraveneuze toediening van pyridoxine bij ratten en honden in ≥ 40 keer de maximum aanbevolen menselijke dosis (MRHD) gebaseerd op mg/m^2 , waren de geregistreerde effecten voornamelijk neurologische effecten zoals ataxie, spierzwakte, verlies van coördinatie, hypotonie, gebogen voorlidmaten en proprioceptieve abnormaliteiten. Bij honden werden deze effecten vergezeld van verwondingen aan het zenuwstelsel (verlies van myeline en neurieten aan de dorsale funiculi en achterwortels en degeneratieve laesies in de dorsale funiculus, de trigeminale zenuwvezel en de ruggermergkanalen van de trigeminale zenuwen).

Door doxylamine geïnduceerde nierschade bij knaagdieren bij ≥ 10 -voudige dosissen de MRHD.

Er werden geen studies uitgevoerd naar de genotoxiciteit of carcinogeniteit met pyridoxine of met de combinatie van pyridoxine en doxylamine.

Genotoxiciteitsstudies met doxylamine wijzen niet op een genotoxisch risico voor mensen.

In de carcinogeniteitsstudies doxylamine-geïnduceerde levertumoren bij muizen en ratten en schildkliertumoren bij muizen. De inductie van CYP450-enzym en thyroxine-glucuronidering, met de daaropvolgende verlaging van serumthyroxineniveaus en verhoging van schildklier stimulerende hormonen, zijn de meest waarschijnlijke onderliggende mechanismen voor deze tumoren bij dieren. Deze mechanismen worden niet als relevant beschouwd voor mensen.

Er werden geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij dieren met pyridoxine. Pyridoxine vertoont geen tekenen van reproductieve toxiciteit in embryofoetale ontwikkelingsstudies bij ratten in orale dosissen van 200 keer de MHRD.

Doxylamine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij dosissen 24 keer de MHRD. Studies bij muizen tonen aan dat doxylamine de placentabarière doorkruist en het geneesmiddel wordt aangetroffen bij embryo's in concentraties boven de zwangere vrouwelijke plasmaniveaus. Afzonderlijk of in combinatie met pyridoxine toegediende doxylamine bij ratten, konijnen en apen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte bijwerkingen bij foetussen (verminderde prenatale levensvatbaarheid, foetaal lichaamsgewicht en

skeletale misvormingen). Er werden tekenen van teratogeniteit opgemerkt bij dosissen van 9 tot 120 keer de MHRD. Dit heeft weinig relevantie voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose, maiszetmeel, schellak, povidon, talk, methacrylzuur - methylmethacrylaat copolymeer (1:1) en watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

Harde gelatinecapsule: gelatine, indigokarmijn (E132), gele quinoline (E104) en titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen dozen met:

- 12 harde capsules in 1 blisterverpakking uit PVC/PVdC-aluminium of PVC/PVdC/PVC-Aluminium van 12 capsules
- 24 harde capsules in 2 blisterverpakkingen uit PVC/PVdC-aluminium of PVC/PVdC/PVC-Aluminium van 12 capsules elk
- 48 harde capsules in 4 blisterverpakkingen uit PVC/PVdC-aluminium of PVC/PVdC/PVC-Aluminium van 12 capsules elk
- Multipack: 48 harde capsules (2 packs van 24 capsules) in 4 doordrukverpakkingen uit PVC/PVdC-aluminium of PVC/PVdC/PVC-Aluminium van 12 capsules elk.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EFFIK Benelux SA
The Crescent –

Lenniksebaan 451
1070 Anderlecht (Brussel)
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE517386

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2021

Datum van goedkeuring: 05/2024