

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bonjesta 20 mg/20 mg comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération modifiée contient 20 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 20 mg de chlorhydrate de pyridoxine.

Bonjesta est composé d'un noyau gastro-résistant contenant 10 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine et d'un revêtement multicouche à libération immédiate contenant 10 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 0,008 mg de laque aluminique de rouge Allura AC (E129), un colorant azoïque.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Comprimé rose, rond, pelliculé avec une image rose d'une femme enceinte sur une face et lettre « D » sur l'autre face. La taille des comprimés est d'environ 9 mm de diamètre et 4 mm d'épaisseur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bonjesta est indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse (NVG) chez la femme enceinte de plus de 18 ans, qui ne répond pas au traitement classique (par ex., changement de style de vie ou de régime).

Restrictions concernant l'utilisation : l'association doxylamine/pyridoxine n'a pas été étudiée en cas d'hyperémèse gravidique (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée de Bonjesta est d'un comprimé (20 mg/20 mg) au coucher le jour 1 et le jour 2. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés le jour 2, la dose peut être augmentée le jour 3 jusqu'à un comprimé supplémentaire (20 mg/20 mg) le matin et un comprimé (20 mg/20 mg) au coucher (soit un total de deux comprimés par jour).

La dose maximale recommandée est de deux comprimés par jour, un le matin et un au coucher (pour une dose quotidienne maximale de 40 mg/40 mg). Bonjesta doit être pris quotidiennement et non au besoins. La nécessité de poursuivre Bonjesta doit être réévaluée au fur et à mesure que la grossesse progresse.

Certaines femmes peuvent obtenir un contrôle des symptômes à des doses intermédiaires de 30 mg/30 mg. Cette dose n'est pas réalisable avec Bonjesta 20 mg/20 mg. D'autres formulations de hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine sont disponibles et ce qui offre une plus grande flexibilité pour ajuster la dose en fonction de la gravité des symptômes. Avec la formulation de comprimés à libération modifiée de Bonjesta 20 mg/20 mg, la posologie quotidienne maximale recommandée de 40 mg/40 mg consiste en seulement deux comprimés par jour.

Afin de prévenir un retour soudain des symptômes de nausées et vomissements de la grossesse, une diminution progressive de la dose de Bonjesta est recommandée au moment de l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence est toutefois recommandée en raison du potentiel de métabolisme réduit, il existe une possibilité d'ajustement posologique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est toutefois recommandée en raison du potentiel d'accumulation de métabolites ; il existe une possibilité d'ajustement posologique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation de Bonjesta n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans, en raison du manque de données cliniques (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

Bonjesta doit être administré à jeun avec un verre d'eau (voir rubrique 4.5). Les comprimés à libération modifiée doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, fendus ou mâchés afin de préserver les propriétés liées à l'enrobage entérique du noyau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation de Bonjesta jusqu'à 14 jours après l'arrêt des IMAO (voir rubrique 4.5).
- Porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament peut provoquer une somnolence en raison des propriétés anticholinergiques de l'hydrogénosuccinate de doxylamine, un antihistaminique (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée si une femme utilise simultanément des dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris de l'alcool (voir rubrique 4.5).

Ce médicament a des propriétés anticholinergiques et doit donc être utilisé avec prudence chez les patientes présentant : une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome à angle fermé, un ulcère gastro-duodéal sténosant, une obstruction pyloroduodénale et une occlusion vésicale-colique, car les effets anticholinergiques de ce médicament peuvent aggraver ces affections.

Ce médicament doit également être utilisé avec prudence chez les patientes souffrant d'asthme ou d'autres troubles respiratoires, tels que la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire. Il a été démontré que les antihistaminiques réduisent le volume des sécrétions bronchiques et augmentent leur viscosité, rendant ainsi l'expectoration bronchique plus difficile. Cela peut entraîner une obstruction respiratoire, ce qui pourrait aggraver ces conditions. En tant que tel, des précautions doivent être prises chez ces patientes.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Aucune donnée n'est disponible. Cependant, le métabolisme de la doxylamine et de la pyridoxine peut théoriquement être réduit en présence d'une insuffisance hépatique. En outre, il pourrait y avoir une accumulation théorique de métabolites en présence d'une insuffisance rénale.

Ce médicament contient du chlorhydrate de pyridoxine, un analogue de la vitamine B6. Par conséquent, des apports supplémentaires provenant de l'alimentation et des compléments alimentaires contenant de la vitamine B6 doivent être évalués.

L'association doxylamine/pyridoxine n'a pas été étudiée dans les cas d'hyperemesis gravidarum. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence. Ces patientes doivent être traitées par un spécialiste. Un traitement précoce des symptômes liés aux nausées matinales typiques de la grossesse, est recommandé pour éviter la progression vers l'hyperémèse gravidique (voir rubrique 4.1).

Réactions de photosensibilité : bien qu'elles ne soient pas observées avec la doxylamine, une sensibilité accrue de la peau au soleil, avec photodermatite, a été observée avec certains antihistaminiques ; ainsi, l'exposition au soleil doit être évitée pendant le traitement.

Médicaments ototoxiques : les antihistaminiques sédatifs de la classe des éthanolamines, comme la doxylamine, pourraient masquer les signes avant-coureurs des dommages causés par des médicaments ototoxiques tels que les aminosides antibactériens, le carboplatine, le cisplatine, la chloroquine et l'érythromycine, entre autres.

Des précautions doivent être prises chez les patientes souffrant d'épilepsie car les antihistaminiques ont parfois été associés à des réactions d'hyperexcitabilité paradoxale, même à des doses thérapeutiques.

En raison de la diminution de la transpiration causée par les effets anticholinergiques, les antihistaminiques peuvent aggraver les symptômes de déshydratation et de coup de chaleur.

Des précautions particulières doivent être adoptées chez les patientes présentant un syndrome du QT long, car plusieurs antihistaminiques peuvent allonger l'intervalle QT mentionné, bien que cet effet n'ait pas été observé spécifiquement avec la doxylamine à dose thérapeutique.

L'intérêt de traiter les patientes atteintes d'hypokaliémie ou d'autres troubles électrolytiques doit être évalué.

Le risque d'abus et de pharmacomanie de la doxylamine est faible. La survenue de signes évocateurs d'abus ou de dépendance doit être étroitement surveillée, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles liés à l'usage de drogues.

Des tests de dépistage urinaire faussement positifs ont été rapportés pour la méthadone, les opiacés et le phosphate de phéncyclidine (PCP) avec l'utilisation de hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine (voir rubrique 4.5).

Interférence avec les tests cutanés d'allergie

Les antihistaminiques peuvent supprimer la réponse histaminique cutanée aux extraits allergéniques et doivent être arrêtés plusieurs jours avant le test cutané.

Ce médicament contient de la laque aluminique de rouge Allura AC (E129), un colorant azoïque qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans » sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions connues ou théoriques avec les antihistaminiques de la classe des éthanolamines :

- Agents anticholinergiques (antidépresseurs tricycliques, IMAO, neuroleptiques) : ils peuvent augmenter la toxicité en raison de l'addition de leurs effets anticholinergiques. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) prolongent et intensifient les effets anticholinergiques des antihistaminiques et le traitement concomitant par des IMAO ou l'utilisation de Bonjesta jusqu'à 14 jours après l'arrêt des IMAO est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

- Sédatifs (barbituriques, benzodiazépines, antipsychotiques, analgésiques opioïdes) : peuvent renforcer l'action hypnotique.
- L'utilisation concomitante avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, les sédatifs hypnotiques et les tranquillisants, n'est pas recommandée. L'association peut entraîner une somnolence sévère (voir rubrique 4.8).
- Médicaments antihypertenseurs ayant un effet sédatif sur le SNC (en particulier l'alpha-méthyl-dopa) car qu'ils peuvent renforcer l'effet sédatif lorsqu'ils sont administrés avec des antihistaminiques.
- Alcool : une toxicité accrue, avec des capacités intellectuelles et psychomotrices altérées, a été rapportée dans certaines études. Le mécanisme n'a pas été établi.
- Oxybate de sodium comme association déconseillée avec la doxylamine en raison de son important effet dépresseur central.
- Médicaments ototoxiques : les antihistaminiques sédatifs de la classe des éthanolamines, comme la doxylamine, pourraient masquer les signes avant-coureurs des dommages causés par les médicaments ototoxiques tels que les aminosides antibactériens.
- Médicaments photosensibilisants : l'utilisation concomitante d'antihistaminiques avec d'autres médicaments photosensibilisants tels que l'amiodarone, la quinidine, l'imipramine, la doxépine, l'amitriptyline, la griséofulvine, la chlorphéniramine, le piroxicam, le furosémide, le captopril, entre autres, peut entraîner des effets photosensibilisants additifs.
- Étant donné que plusieurs agents antihistaminiques peuvent allonger l'intervalle QT, bien que cet effet n'ait pas été observé avec la doxylamine à dose thérapeutique, l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle doit être évitée (par exemple, antiarythmiques, certains antibiotiques, certains médicaments contre le paludisme, certains antihistaminiques, certains médicaments antilipémiqes ou certains agents neuroleptiques).
- En raison de la voie métabolique connue de la doxylamine et du manque de données sur les interactions, l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple, la fluoxétine, la terbinafine), du CYP1A2 (par exemple, la fluvoxamine, la cimétidine) et du CYP2C9 (par exemple, le gemfibrozil, l'amiodarone) doit être évitée par mesure de précaution.
- L'utilisation concomitante de médicaments provoquant des troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie (par exemple certains diurétiques) doit être évitée.

Les effets anticholinergiques de la doxylamine, un composant de ce médicament, pourraient conduire à des faux négatifs dans les tests d'hypersensibilité cutanée avec des extraits antigéniques. Il est recommandé d'interrompre le traitement plusieurs jours avant de commencer le test.

Interactions connues ou théoriques avec la pyridoxine

- Réduit l'effet de la lévodopa bien qu'il ne se produise pas en cas de co-administration avec un inhibiteur de la dopa décarboxylase.
- Il a été décrit une réduction des taux plasmatiques de certains antiépileptiques tels que le phénobarbital et la phénytoïne.
- Certains médicaments comme l'hydroxyzine, l'isoniazide ou la pénicillamine peuvent interférer avec la pyridoxine et augmenter les besoins en vitamine B6.

Alimentation

Une étude sur l'effet des aliments a démontré que le délai d'action de Bonjesta peut être retardé et qu'une réduction de l'absorption peut survenir lorsque les comprimés sont pris avec des aliments (voir rubrique 5.2). Par conséquent, ce médicament doit être pris à jeun avec un verre d'eau (voir rubrique 4.2).

Interférence avec le dépistage urinaire de la méthadone, des opiacés et du PCP (phosphate de phéncyclidine)

Des faux positifs aux dépistages urinaires de drogues pour la méthadone, les opiacés et le PCP peuvent survenir lors de l'utilisation de hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine. Des tests de confirmation, tels que la spectrométrie de masse par chromatographie en phase gazeuse (GC-MS), doivent être utilisés pour confirmer l'identité de la substance en cas de résultat positif du dosage immunologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament est destiné à être utilisé chez la femme enceinte.

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes, y compris deux méta-analyses portant sur plus de 168 000 patientes et 18 000 expositions à l'association doxylamine/pyridoxine au cours du premier trimestre, n'indiquent aucune toxicité malformative ni fœtale/néonatale de l'hydrogénosuccinate de doxylamine et du chlorhydrate de pyridoxine.

Allaitement

Le poids moléculaire de l'hydrogénosuccinate de doxylamine est suffisamment bas pour que l'on puisse s'attendre à un passage dans le lait maternel. Une excitation, une irritabilité et une sédation ont été rapportées chez des nourrissons allaités vraisemblablement exposés à l'hydrogénosuccinate de doxylamine par le lait maternel. Les nourrissons souffrant d'apnée ou d'autres syndromes respiratoires peuvent être particulièrement vulnérables aux effets sédatifs de ce médicament, entraînant une aggravation de leur apnée ou de leurs troubles respiratoires.

Le chlorhydrate de pyridoxine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'y a eu aucun rapport d'effets indésirables chez les nourrissons vraisemblablement exposés au chlorhydrate de pyridoxine par le lait maternel.

Comme les nouveau-nés peuvent être plus sensibles aux effets des antihistaminiques et à l'irritabilité et à l'excitation paradoxales, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Ce médicament n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par ce médicament en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bonjesta a une influence modérée à majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer une somnolence et une vision floue, en particulier pendant les premiers jours de traitement (voir rubrique 4.8). Les femmes doivent éviter de se livrer à des activités nécessitant une vigilance mentale totale, telles que la conduite ou l'utilisation de machines lourdes, pendant la prise de ce médicament jusqu'à ce que leur professionnel de santé les autorise à le faire.

4.8 Effets indésirables**a. Résumé du profil de sécurité**

Les informations sur les effets indésirables sont basées sur les essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation dans le monde entier.

Il y a eu une vaste expérience clinique concernant l'utilisation de l'association hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ($\geq 5\%$ et dépassant le taux sous placebo) était la somnolence dans un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo d'une durée de 15 jours, incluant 261 femmes souffrant de nausées et de vomissements de grossesse (128 traitées par placebo et 133 par hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine).

b. Liste tabulée des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur l'expérience post-commercialisation, avec ce médicament et d'autres médicaments similaires contenant les mêmes substances actives.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organe selon la terminologie MedDRA et selon leur fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$, incluant les cas isolés) ; inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

La fréquence des effets indésirables rapportés après la commercialisation ne peut pas être déterminée car ils sont dérivés de notifications spontanées. Par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée de « inconnue ».

Class de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système sanguin ou lymphatique	anémie hémolytique	Rare
Affections du système immunitaire	hypersensibilité	Inconnue
Affections psychiatriques	état confusionnel	Peu fréquent
	agitation	Rare
	anxiété, désorientation, insomnie, irritabilité, cauchemars	Inconnue
Affections du système nerveux	somnolence	Très fréquent
	vertiges	Fréquent
	tremblements, convulsions	Rare
	maux de tête, migraines, paresthésie, hyperactivité psychomotrice	Inconnue
Affections oculaires	diplopie, glaucome	Peu fréquent
	vision floue, troubles visuels	Inconnue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	Peu fréquent
	vertiges	Inconnue
Affections cardiaques	palpitations, tachycardie	Inconnue
Affections vasculaires	hypotension orthostatique	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	augmentation des sécrétions bronchiques	Fréquent
	dyspnée	Inconnue
Affections gastro-intestinales	bouche sèche	Fréquent
	nausée, vomissement	Peu fréquent
	distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée	Inconnue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	réaction de photosensibilité	Peu fréquent
	hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, éruption maculo-papulaire	Inconnue
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie, rétention urinaire	Inconnue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	Fréquent
	asthénie, œdème périphérique	Peu fréquent
	inconfort thoracique, malaise	Inconnue

c. Description de certains effets indésirables

Une somnolence sévère peut survenir si ce médicament est pris avec des dépresseurs du SNC, y compris de l'alcool (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les effets anticholinergiques de ce médicament peuvent être prolongés et intensifiés par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les effets anticholinergiques indésirables possibles associés à l'utilisation des antihistaminiques en tant que classe comprennent en général : sécheresse de la bouche, du nez et de la gorge ; dysurie ; rétention urinaire ; vertiges, troubles visuels, vision floue, diplopie, acouphènes; labyrinthite aiguë ; insomnie ; tremblements, nervosité; irritabilité et la dyskinésie faciale. Une oppression thoracique, un

épaississement des sécrétions bronchiques, une respiration sifflante, une congestion nasale, des sueurs, des frissons, des règles précoces, une psychose toxique, des maux de tête, des évanouissements et des paresthésies ont été observés.

Dans de rares cas, une agranulocytose, une anémie hémolytique, une leucopénie, une thrombocytopénie et une pancytopenie ont été rapportées chez quelques patientes recevant certains antihistaminiques. Une augmentation de l'appétit et/ou une prise de poids sont également survenues chez les patientes prenant des antihistaminiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be ; Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Ce médicament est une formulation à libération modifiée ; par conséquent, les signes et symptômes de surdosage peuvent ne pas apparaître immédiatement.

Symptômes

Les signes et symptômes de surdosage peuvent inclure l'agitation, la sécheresse de la bouche, la dilatation des pupilles, la somnolence, le vertige, la confusion mentale et la tachycardie. À des doses toxiques, la doxylamine présente des effets anticholinergiques, notamment des convulsions, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë, des arythmies, des torsades de pointe et décès.

Prise en charge

En cas de surdosage, le traitement consiste en du charbon actif, une irrigation de l'intestin et un traitement symptomatique. La prise en charge doit être conforme aux directives de traitement établies.

Population pédiatrique

Des décès ont été rapportés par surdosage de doxylamine chez les enfants. Les cas de surdosage ont été caractérisés par un coma, des crises d'épilepsie et un arrêt cardiorespiratoire. Les enfants semblent présenter un risque élevé d'arrêt cardiorespiratoire. Une dose toxique pour les enfants de plus de 1,8 mg/kg a été rapportée. Un enfant de 3 ans est décédé 18 heures après avoir ingéré 1 000 mg de hydrogénosuccinate de doxylamine. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la quantité de doxylamine ingérée, le taux plasmatique de doxylamine et la symptomatologie clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique, code ATC : R06AA59.

Mécanisme d'action

Ce médicament fournit l'action de deux composés indépendants. L'hydrogénosuccinate de doxylamine (un antihistaminique) et le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6) fournissent une activité anti-nauséuse et antiémétique.

Le succinate d'hydrogène de doxylamine est un dérivé de l'éthanolamine, un antihistaminique de première génération qui bloque les récepteurs H1 de manière compétitive, réversible et non spécifique. C'est aussi un antagoniste non spécifique qui bloque d'autres récepteurs, tels que récepteurs muscariniques centraux ou périphériques. L'effet antiémétique de la doxylamine est également

associée au blocage des récepteurs cholinergiques centraux et H_1 , bien que le mécanisme d'action soit inconnu.

Le chlorhydrate de pyridoxine, une vitamine hydrosoluble, est converti en pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxal-5'-phosphate et pyridoxamine 5'-phosphate. Bien que le pyridoxal-5'-phosphate soit le principal métabolite antiémétique actif, les autres métabolites contribuent également à l'activité biologique.

Le mécanisme d'action de l'association d'hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine pour traiter les nausées et vomissements de la grossesse n'a pas été établi.

Efficacité et sécurité clinique

L'innocuité et l'efficacité de l'association d'hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine ont été comparées à un placebo dans une étude multicentrique en double aveugle, randomisée et menée auprès de 261 femmes adultes de 18 ans ou plus. L'âge gestationnel moyen au moment de l'inscription était de 9,3 semaines, de 7 à 14 semaines de gestation.

L'étude d'efficacité a été menée avec une formulation de comprimés gastro-résistants à 10 mg/10 mg de doxylamine et de pyridoxine. Même si le schéma de libération du comprimé à libération modifiée de 20 mg/20 mg (avec une libération immédiate et un composant gastro-résistant) est différent du schéma de libération de la formulation du comprimé gastro-résistant à 10 mg/10 mg de doxylamine/pyridoxine, des expositions comparables (IC à 90% entre 80 et 125%) pour l'ASC, la C_{max} et la C_{min} ont été montrées pour la doxylamine et le pyridoxal 5'-phosphate après l'administration de la même dose quotidienne. Les résultats de l'étude d'efficacité avec la dose de 10 mg/10 mg de comprimés gastro-résistants conviennent donc également à la formulation de comprimés à 20 mg/20 mg.

Deux comprimés gastro-résistants de 10 mg/10 mg ont été administrés au coucher le jour 1. Si les symptômes de nausées et de vomissements persistaient dans l'après-midi du jour 2, la femme était dirigée vers sa dose habituelle de deux comprimés au coucher ce soir-là et, à partir du Jour 3, prendre un comprimé le matin et deux comprimés au coucher. Sur la base de l'évaluation des symptômes restants lors de sa visite à la clinique le jour 4 (± 1 jour), il peut avoir été demandé à la femme de prendre un comprimé supplémentaire en milieu d'après-midi. Un maximum de quatre comprimés (un le matin, un en milieu d'après-midi et deux au coucher) ont été pris quotidiennement pour une dose quotidienne maximale de 40 mg de doxylamine et 40 mg de pyridoxine.

Au cours de la période de traitement, 60% des patients traités par le produit ont reçu la dose quotidienne maximale de 40 mg de doxylamine et 40 mg de pyridoxine.

Le critère principal d'efficacité était le changement par rapport au départ au Jour 15 du score PUQE (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis). Le score PUQE intègre le nombre d'épisodes de vomissements quotidiens, le nombre de réflexes nauséeux quotidiennes et la durée des nausées quotidiennes en heures, pour un score global de symptômes évalué de 3 (aucun symptôme) à 15 (plus sévère).

Au départ, le score PUQE moyen était de 9,0 dans le bras « médicament » et de 8,8 dans le bras « placebo ». Il y avait une diminution moyenne de 0,9 (intervalle de confiance à 95% 0,2 à 1,2 avec une valeur de $p = 0,006$) (amélioration des symptômes de nausées et de vomissements) par rapport à la valeur initiale du score PUQE au Jour 15 avec ce médicament par rapport au placebo (voir tableau 1).

Tableau 1 – Changement par rapport aux valeurs initiales du critère d'évaluation principal, score PUQE (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis) au Jour 15*

Score PUQE**	hydrogénosuccinate de doxylamine + hydrochlorate de pyridoxine	Placebo	Différence de traitement [95% Intervalle de confiance]
Ligne de base	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	
Changement par rapport à la ligne de base au Jour 15	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

* Population en intention de traiter avec la dernière observation reportée

** Le score PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) incluait le nombre d'épisodes de vomissements quotidiens, le nombre de réflexes nauséeux quotidiens et la durée des nausées quotidiennes en heures, pour un score global des symptômes notés de 3 (aucun symptôme) à 15 (le plus grave). La ligne de base était définie comme le score PUQE obtenu lors de la visite d'inscription.

§ Coefficient-d de Cohen calculé = 0,34. La différence dans la réduction moyenne du score PUQE est considérée comme un « effet de taille moyenne » selon le coefficient-d de Cohen (de 0,34) où >0,20 = effet moyen.

Dans la littérature, l'innocuité et l'efficacité d'hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine ont été démontrées dans des essais cliniques dans le traitement des nausées et vomissements chez la femme enceinte.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Bonjesta n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Bonjesta a été caractérisée chez des femmes adultes en bonne santé, qui n'étaient pas enceintes, dans une étude à dose unique (un comprimé) et une étude à doses multiples (deux comprimés par jour du jour 1 au jour 11).

Absorption

La doxylamine et la pyridoxine sont absorbées dans le tractus gastro-intestinal, principalement dans le jéjunum. Lorsqu'il est formulé sous forme de comprimé à libération modifiée, après administration d'une dose unique, les concentrations plasmatiques maximales médianes de doxylamine et de pyridoxine sont atteintes respectivement en 4,5 heures et 0,5 heure.

L'administration de doses multiples a entraîné :

- Augmentation des concentrations de doxylamine ainsi qu'augmentation de la C_{max} de 1,8 et de l'ASC d'absorption de 2,0. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale a été réduit par des doses multiples, d'une moyenne de 20,0 heures (intervalle de 2,00 à 23,0) à 3,50 heures (intervalle de 1,00 à 20,0). L'indice d'accumulation moyen était de 1,99, ce qui suggère que la doxylamine s'accumule après l'administration de doses multiples.
- Bien qu'aucune accumulation n'ait été observée pour la pyridoxine, l'indice d'accumulation moyen du principal métabolite actif, le pyridoxal-5'-phosphate, était de 2,61 après l'administration de doses multiples. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale était légèrement affecté par les doses multiples, d'une moyenne de 21,0 h (intervalle de 15,0 à 23,9) à 15,0 h (intervalle de 2,00 à 24,0).

Dans un essai clinique croisé à dose unique sur les effets alimentaires mené chez 23 femmes pré-ménopausées en bonne santé :

- L'administration d'un repas riche en graisses et en calories a retardé l'absorption de la doxylamine, de la pyridoxine et des métabolites de la pyridoxine. Ce retard était associé à des concentrations maximales plus faibles de doxylamine, de pyridoxine et de pyridoxal.
- Le degré d'absorption de la pyridoxine a diminué. L'effet de la nourriture sur la concentration maximale et le degré d'absorption du composant pyridoxine est plus complexe car les métabolites de la pyridoxine tels que le pyridoxal, la pyridoxamine, le pyridoxal-5'-phosphate et la pyridoxamine 5'-phosphate contribuent également à l'activité biologique.

- La nourriture réduit de manière significative la biodisponibilité de la pyridoxine, abaissant sa $C_{\max}$ et son ASC d'environ 67% et 37%, respectivement, par rapport aux conditions de jeûne. En revanche, la nourriture n'a pas affecté la $C_{\max}$ et l'ASC du principal métabolite actif, le pyridoxal-5'-phosphate.

Distribution

La doxylamine est faiblement liée aux protéines (fraction non liée de 28,7% chez le rat), une forte perméabilité ; ce n'est pas un substrat de la glycoprotéine P. Toutes ces caractéristiques conduisent à une large distribution dans les tissus. La doxylamine traverse la barrière hémato-encéphalique et a une forte affinité pour les récepteurs H_1 dans le cerveau.

La pyridoxine est fortement liée aux protéines, principalement à l'albumine. Ses métabolites, pyridoxal et pyridoxal 5'-phosphate sont, respectivement, partiellement et presque complètement liés à l'albumine dans le plasma. Son principal métabolite actif, le pyridoxal 5'-phosphate (PLP), représente au moins 60% des concentrations circulantes de vitamine B6.

Biotransformation

La doxylamine est biotransformée dans le foie essentiellement par les enzymes du cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A2 et CYP2C9 en ses principaux métabolites, la N-desméthyl-doxylamine et la N, N-didesméthyldoxylamine. La pyridoxine est une prodrogue principalement métabolisée dans le foie, avec un effet de premier passage élevé. Le schéma métabolique de la pyridoxine est complexe, avec la formation de métabolites primaires et secondaires ainsi qu'une interconversion en pyridoxine. La pyridoxine et ses métabolites, le pyridoxal, la pyridoxamine, le pyridoxal 5'-phosphate et la pyridoxamine 5'-phosphate contribuent à l'activité biologique.

Élimination

Les principaux métabolites de la doxylamine, la N-desméthyl-doxylamine et la N, N-didesméthyldoxylamine, sont excrétés par le rein.

L'élimination rénale est également la principale voie d'excrétion des dérivés du métabolisme de la pyridoxine (représentés à 74% d'une dose intraveineuse de 100 mg de pyridoxine), principalement sous sa forme inactive, l'acide 4-pyridoxique.

Lorsqu'elles sont formulées sous forme de comprimé à libération modifiée, après administration d'une dose unique, les demi-vies d'élimination terminales de la doxylamine et de la pyridoxine sont respectivement de 12,43 heures et de 0,27 heure.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patientes présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patientes présentant une insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des données disponibles de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.

Toxicité pour la reproduction

Dans une étude de toxicité pour la reproduction d'un médicament contenant des concentrations égales d'hydrogénosuccinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine chez le rat, la toxicité maternelle n'a été observée qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, indiquant peu de pertinence pour l'utilisation clinique. La toxicité pour le développement (y compris la viabilité prénatale réduite et le poids corporel fœtal réduit par portée, l'ossification fœtale réduite dans les membres distaux antérieurs) ne s'est produite qu'en présence de toxicité maternelle (à des doses de 60 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2). Aucun effet tératogène n'est signalé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Trisilicate de magnésium
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
Talc (E553b)
Silice colloïdale anhydre
Hydrogénocarbonate de sodium (E500)
Laurilsulfate de sodium (E487)
Citrate de triéthyle
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Oxyde de fer rouge
Emulsion de siméticone

Enrobage

Cire de carnauba

Encre d'impression

Shellak (E904)
Laque aluminique de rouge allura AC (E129)
Propylèneglycol (E1520)
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Siméticone
Hydroxyde d'ammonium 28% (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)
Boîtes de 10, 20, 30 et 40 comprimés à libération modifiée. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE662396
LU : 2024030081
LU : 0958268 (1x10)
LU : 0958271 (1x20)
LU : 0958285 (1x30)
LU : 0958299 (1x40)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/03/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024
Date d'approbation : 01/2025