

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bonjesta 20 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 20 mg doxylaminewaterstofsuccinaat en 20 mg pyridoxinehydrochloride.

Bonjesta bestaat uit een kern met een maagsapresistente coating die 10 mg doxylaminewaterstofsuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride bevat en een uit meerdere lagen bestaande coating voor onmiddellijke afgifte die 10 mg doxylaminewaterstofsuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride bevat.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 0,008 mg of Allura Red AC aluminium lak (E129), een azokleurstof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte

Roze, ronde, filmomhulde tablet met aan één zijde een roze afbeelding van een zwangere vrouw en "D" aan de andere zijde. De tablet heeft een diameter van ongeveer 9 mm en is 4 mm dik.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Bonjesta is aangewezen voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens zwangerschap bij volwassenen ( $\geq 18$  jaar) die niet reageren op een conservatieve behandeling (aanpassing levensstijl en dieet).

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen startdosering is 1 tablet (20 mg/20 mg) voor het slapengaan op Dag 1 en op Dag 2.

Als deze dosis onvoldoende is om de symptomen onder controle te houden op Dag 2, kan de dosis op Dag 3 verhoogd worden met 1 bijkomende tablet (20 mg/20 mg) in de ochtend en 1 tablet (20 mg/20 mg) voor het slapengaan (in totaal zijn dat 2 tabletten per dag).

De maximale aanbevolen dosis is twee tabletten per dag, 1 in de ochtend en 1 voor het slapengaan (voor een maximale dagelijkse dosis van 40 mg/40 mg). Bonjesta moet dagelijks worden ingenomen en niet op basis van de behoefte. De blijvende behoefte aan Bonjesta moet opnieuw worden beoordeeld naarmate de zwangerschap vordert.

Sommige vrouwen kunnen de symptomen onder controle krijgen met een tussendosering van 30 mg/30 mg. Deze dosis is niet haalbaar met Bonjesta 20 mg/20 mg. Er zijn andere formuleringen van doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxinehydrochloride beschikbaar die een grotere flexibiliteit bieden om de dosis aan te passen aan de ernst van de symptomen. Bij Bonjesta 20 mg/20 mg tabletformulering met

gereguleerde afgifte bestaat de maximale dagelijkse aanbevolen dosering van 40 mg/40 mg uit slechts twee tabletten per dag.

Om een plotselinge terugkeer van misselijkheid en braken als zwangerschapssymptomen te voorkomen, wordt een geleidelijk afbouwende dosering aanbevolen, wanneer er met Bonjesta wordt gestopt.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Voorzichtigheid is echter geboden vanwege het potentieel voor een verminderd metabolisme, de mogelijkheid tot dosisaanpassing bestaat (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Voorzichtigheid is echter geboden vanwege het potentieel voor accumulatie van de metabolieten, de mogelijkheid tot dosisaanpassing bestaat (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Bonjesta is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar door een gebrek aan klinische gegevens (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Bonjesta moet op een lege maag worden toegediend samen met een glas water (zie rubriek 4.5). De tabletten met gereguleerde afgifte moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden fijn gemalen, gespleten of gekauwd om de eigenschappen van de enterische omhulling rond de kernte behouden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of gebruik van Bonjesta tot 14 dagen na stopzetting van de MAO-remmers (zie rubriek 4.5)
- Porfyrie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dit geneesmiddel kan slaperigheid veroorzaken als gevolg van de anticholinergische eigenschappen van doxylaminewaterstofsuccinaat, een antihistaminicum (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als een vrouw gelijktijdig onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel (CZS), waaronder alcohol, gebruikt (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel heeft anticholinergische eigenschappen, waardoor het met voorzichtigheid dient te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogde oogdruk, nauwe kamerhoekglaucoom, een stenose veroorzakende maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie omdat de anticholinergische eigenschappen van dit geneesmiddel deze aandoeningen kunnen verergeren.

Dit geneesmiddel moet ook met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met 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.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het metabolisme van doxylamine en pyridoxine kan theoretisch worden verlaagd in aanwezigheid van leverinsufficiëntie. Er zou ook een theoretische accumulatie van metabolieten kunnen zijn in aanwezigheid van nierinsufficiëntie.

Dit geneesmiddel bevat pyridoxinehydrochloride, een vitamine B6-analoog, waardoor bijkomende toediening

via het dieet en vitamine B6-supplementen moet worden beoordeeld.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperemesis want deze combinatie werd in deze gevallen niet bestudeerd (zie rubriek 4.1). Deze patiënten moeten door een specialist worden behandeld. Vroege behandeling van symptomen verwant met ochtendmisselijkheid, typisch bij zwangerschap, is aanbevolen om de ontwikkeling van hyperemesis te vermijden (zie rubriek 4.1).

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: sederende antihistaminica van de ethanolamine-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 Qt-interval verlengen, hoewel dit effect niet specifiek bij doxylamine bij therapeutische doses werd geobserveerd.

De geschiktheid van de behandeling van patiënten met hypokaliëmie of andere elektrolytenstoornissen moet worden beoordeeld.

Het risico op misbruik en drugsverslaving van doxylamine is laag. Het optreden van tekenen die wijzen op misbruik of afhankelijkheid moet zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van geneesmiddelen.

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve urinescreeningstests voor methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP) bij gebruik van doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxinehydrochloride (zie rubriek 4.5).

#### *Storing van allergiehuidentesten*

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

Er zijn meldingen van vals-positieve urinescreeningstests voor methadon, opiaten, en fencyclidinefosfaat (PCP) met doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxine hydrochloride gebruik (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat Allura Red AC Aluminium Lak (E129) een azokleurstof, die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen: in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gekende of theoretisch mogelijke interacties met antihistaminica van de ethanolamine-klasse:

- Anticholinergische stoffen (tricyclische antidepressiva, MAOI, neuroleptica): kunnen de toxiciteit vergroten door de toevoeging van hun anticholinergische effecten. Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) verlengen en intensiveren de anticholinergische effecten van antihistaminica en gelijktijdige behandeling met MAO-remmers of gebruik van Bonjesta tot 14 dagen na het stoppen van MAO-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Kalmerende middelen (barbituraten, benzodiazepines, antipsychotische middelen, opiaten): kunnen de hypnotische werking versterken.

- Gelijktijdig gebruik met middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, waaronder alcohol, hypnotische sedativa en kalmerende middelen, wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot ernstige slaperigheid (zie rubriek 4.8).
- Antihypertensiva met een sedatief effect op het centrale zenuwstelsel (vooral alfa-methyldopa), omdat ze het sedatieve effect kunnen versterken wanneer ze samen met antihistaminica worden toegediend.
- 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: sederende antihistaminica van de ethanolamine-klasse, zoals doxylamine, kunnen de waarschuwingssignalen maskeren van schade veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen zoals onder antibacteriële aminoglycosiden.
- Lichtgevoelig makende geneesmiddelen: Het gelijktijdige gebruik van antihistaminica met andere lichtgevoelig makende geneesmiddelen zoals amiodaron, kinidine, imipramine, doxepine, 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 in therapeutische doses, 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).
- Vanwege de bekende metaboliseringsroute van doxylamine en het gebrek aan gegevens over interacties, moet gelijktijdig gebruik met krachtige remmers van CYP2D6 (bijv. fluoxetine, terbinafine), CYP1A2 (bijv. fluvoxamine, cimetidine) en CYP2C9 (bijv. gemfibrozil, amiodarone) als voorzorgsmaatregel worden vermeden.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die elektrolytstoornissen veroorzaken zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (bijv. sommige diuretica) moet worden vermeden.

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.

#### Gekende of in theorie mogelijke interacties met pyridoxine:

- 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.

#### Voedsel

Een onderzoek naar het effect van voedselinname heeft aangetoond dat de vertraagde werking van Bonjesta verder uitgesteld kan worden en dat een vermindering van de absorptie kan optreden, wanneer de tabletten samen met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Daarom moet dit geneesmiddel op een lege maag en samen met een glas water worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

#### Interferentie met urineonderzoeken voor methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP)

Vals-positieve uitslagen van drugsonderzoeken naar methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP) kunnen optreden bij gebruik van doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxinehydrochloride. Bevestigende testen, zoals gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS) dienen te worden uitgevoerd om de identiteit van de stof te bevestigen in geval van een positieve immuno-assay uitslag.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Dit geneesmiddel is bedoeld voor zwangere vrouwen.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen, waaronder twee meta-analyses met meer dan 168.000 patiënten en 18.000 blootstellingen aan de doxylamine/pyridoxine-combinatie tijdens het eerste trimester, wijst erop dat doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride niet misvormend of foetaal/neonataal giftig zijn.

#### Borstvoeding

De moleculaire massa van doxylaminewaterstofsuccinaat is laag genoeg om passage in de moedermelk te verwachten. Opwinding, prikkelbaarheid en sedatie zijn gemeld bij zuigelingen die vermoedelijk zijn blootgesteld aan doxylaminewaterstofsuccinaat via de moedermelk. Zuigelingen met apneu of andere respiratoire syndromen kunnen in het bijzonder gevoelig zijn voor de sedatieve effecten van dit geneesmiddel, wat kan leiden tot een verslechtering van hun apneu of ademhalingsaandoeningen.

Pyridoxinehydrochloride/metabolieten wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen meldingen van bijwerkingen bij zuigelingen die vermoedelijk zijn blootgesteld aan pyridoxinehydrochloride via de moedermelk.

Aangezien pasgeboren baby's gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van antihistaminica en paradoxale prikkelbaarheid en opwinding, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Bonjesta moet worden gestaakt, dan wel niet moet worden gestart, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw, in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van studies met mensen beschikbaar.

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

Bonjesta heeft een matige tot 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 (zie rubriek 4.8). Daarom zouden vrouwen die dit geneesmiddel innemen moeten vermijden om deel te nemen aan activiteiten waarvoor volledige mentale alertheid vereist is, zoals autorijden of het gebruik van zware machines, totdat hun zorgverlener hier toestemming voor geeft.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a. Overzicht van veiligheidsprofiel

Informatie over de bijwerkingen is afgeleid van klinische onderzoeken en wereldwijde post-marketing surveillance.

Er is een uitgebreide klinische ervaring met betrekking tot het gebruik van de combinatie van doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride. De meest frequent gemelde bijwerking ( $\geq 5\%$  en hoger dan bij placebo) was slaperigheid in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 15 dagen, waaraan 261 vrouwen deelnamen met misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap (128 behandeld met placebo) en 133 met doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxinehydrochloride).

#### b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaringen uit klinisch onderzoek en/of post-marketinggebruik met dit geneesmiddel en andere soortgelijke geneesmiddelen die dezelfde actieve ingrediënten bevatten.

Ongewenste effecten worden weergegeven in het MedDRA-systeem van orgaanklassen en gebruiken de volgende conventies voor frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentie van bijwerkingen die gemeld worden tijdens post-marketinggebruik, kan niet worden bepaald aangezien deze afkomstig zijn van spontane meldingen. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen aangegeven als "niet bekend".

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemolytische anemie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid	Niet bekend
Psychiatrische aandoeningen	verwardheid	Soms
	agitatie	Zelden
	angst, desoriëntatie, slapeloosheid, prikkelbaarheid, nachtmerries	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid	Zeer vaak
	duizeligheid	Vaak
	beven, stuipen	Zelden
	hoofdpijn, migraine, paresthesie, psychomotorische hyperactiviteit	Niet bekend
Oogaandoeningen	diplopie, glaucoom	Soms
	wazige zicht, zichtstoornissen	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus	Soms
	draaiduizeligheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	hartkloppingen, tachycardie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	orthostatische hypotensie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	verhoogde bronchiale secretie	Vaak
	dyspnoe	Niet bekend
Maagdarmaandoeningen	droge mond	Vaak
	nausea, braken	Soms
	opgezette buik, buikpijn, obstipatie, diarree	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	fotosensitiviteitsreactie	Soms
	hyperhidrose, pruritus, rash, maculo-papulaire rash	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	dysurie, urineretentie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplaats	vermoeidheid	Vaak
	asthenie, perifeer oedeem	Soms
	onprettig gevoel op de borst, malaise	Niet bekend

### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige slaperigheid kan optreden als dit geneesmiddel samen wordt ingenomen met stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken waaronder alcohol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De anticholinerge effecten van dit geneesmiddel kunnen worden gewijzigd en versterkt door monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Mogelijke nadelige anticholinerge effecten geassocieerd met het gebruik van antihistaminica als een klasse op zich omvatten in het algemeen: droge mond, droge neus en keel; dysurie; urineretentie; duizeligheid, visusstoornissen, wazig zien, diplopie, tinnitus; acute labyrinthitis; slapeloosheid; beven, nervositeit; prikkelbaarheid en gezichtsdermatitis. Beklemming op de borst, verdikking van bronchiale secretie, piepende ademhaling, verstopte neus, zweten, koude rillingen, vroeg optredende menstruatie, toxische psychose, hoofdpijn, flauwvallen en paresthesie zijn opgetreden.

Zelden zijn agranulocytose, hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie gemeld bij enkele patiënten die bepaalde antihistaminica toegediend kregen. Verhoogde eetlust en/of gewichtstoename trad ook op bij patiënten die antihistaminica innemen.

#### 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be); Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

Dit geneesmiddel is een formulering met gereguleerde afgifte; daarom zijn tekenen en symptomen van overdosis mogelijk niet onmiddellijk duidelijk.

#### Symptomen

Tekenen en symptomen van overdosering kunnen zijn: rusteloosheid, droge mond, verwijde pupillen, slaperigheid, duizeligheid, mentale verwarring en tachycardie. Bij toxische doses vertoont doxylamine anticholinerge effecten, waaronder toevallen, rbdomyolyse, acuut nierfalen, aritmieën, torsade de pointe en overlijden.

#### Beleid

In het geval van een overdosis bestaat de behandeling uit actieve kool, volledige darmspoeling en symptomatische behandeling. De behandeling moet in overeenstemming zijn met de vastgestelde behandelingsrichtlijnen.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn sterfgevallen gemeld door een overdosis doxylamine bij kinderen. De gevallen van overdosis werden gekenmerkt door coma, grand mal-aanvallen en cardiorespiratoire stilstand. Kinderen lijken een hoog risico te lopen op een cardiorespiratoire stilstand. Een toxische dosis van meer dan 1,8 mg/kg voor kinderen is gemeld. Een 3-jarig kind is overleden 18 uur na inname van 1 000 mg doxylaminewaterstofsuccinaat. Er is echter geen correlatie tussen de hoeveelheid ingenomen doxylamine, het doxylamineplasma Spiegel en de klinische symptomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel werkt via twee niet-verwante verbindingen. Doxylaminewaterstofsuccinaat (een antihistaminicum) en pyridoxinehydrochloride (vitamine B6) hebben een activiteit tegen misselijkheid en hebben een anti-emetische activiteit.

Doxylaminewaterstofsuccinaat is een ethanolaminederivaat, een eerste generatie antihistaminicum dat competitief, reversibel en niet-specifiek H<sub>1</sub> receptoren blokkeert. Het is ook een niet-specifieke antagonist die andere receptoren blokkeert, zoals centrale of perifere muscarinereceptoren. Het anti-emetisch effect van doxylamine is ook geassocieerd met de blokkering van de centrale cholinerge en H<sub>1</sub>-receptoren, hoewel het werkingsmechanisme niet bekend is.

Pyridoxinehydrochloride, een in water oplosbaar vitamine, wordt omgezet in pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxal 5'-fosfaat en pyridoxamine 5'-fosfaat. Hoewel pyridoxal-5'-fosfaat de belangrijkste actieve anti-emetische metaboliet is, dragen de andere metabolieten ook bij aan de biologische activiteit.

Het werkingsmechanisme van de combinatie van doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxinehydrochloride werden vergeleken met placebo in een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie bij 261 volwassen vrouwen van 18 jaar of ouder. De gemiddelde zwangerschapsduur bij aanvang van de studie was 9,3 weken, variërend van 7 tot 14 weken zwangerschap.

Het onderzoek naar de werkzaamheid is uitgevoerd met een tabletformulering van maagsapresistente tabletten die 10 mg doxylamine en 10 mg pyridoxine bevatten. Hoewel het afgiftepatroon van de formulering van 20 mg/20 mg tablet met gereguleerde afgifte (met een onmiddellijke afgifte en een maagsapresistente component) verschilt van het afgiftepatroon van de 10 mg/10 mg maagsapresistente tabletformulering van doxylamine en pyridoxine werden vergelijkbare blootstellingen (90% BI binnen 80-125%) voor AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  aangetoond voor doxylamine en pyridoxaal-5'-fosfaat na toediening van dezelfde dagelijkse dosis en daarom zijn de resultaten van het werkzaamheidsonderzoek met de 10 mg/10 mg maagsapresistente tabletformulering ook ondersteunend voor de tabletformulering van 20 mg/20 mg.

Twee maagsapresistente tabletten van 10 mg/10 mg werden op dag 1 voor het slapengaan toegediend. Als de symptomen van misselijkheid en braken aanhielden tot in de middaguren van dag 2, werd de vrouw gezegd die avond voor het slapengaan haar gebruikelijke dosis van twee tabletten in te nemen en werd haar gezegd op Dag 3 's ochtends één tablet en voor het slapengaan twee tabletten in te nemen. Op basis van beoordeling van de resterende symptomen tijdens haar bezoek aan de kliniek op dag 4 ( $\pm 1$  dag), kan het zijn dat de vrouw halverwege de middag de opdracht heeft gekregen om een extra tablet in te nemen. Er werden dagelijks maximaal vier tabletten (één 's ochtends, één halverwege de middag en twee voor het slapengaan) ingenomen voor een maximale dagelijkse dosis van 40 mg doxylamine en 40 mg pyridoxine.

Gedurende de behandelingsperiode ontving 60% van de met het product behandelde patiënten de maximale dagelijkse dosis van 40 mg doxylamine en 40 mg pyridoxine.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering ten opzichte van baselinewaarde op dag 15 in de Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) score. De PUQE-score omvat het aantal dagelijkse episodes van braken, het aantal dagelijkse episodes van kokhalzen en de duur van de dagelijkse episodes van misselijkheid uitgedrukt in uren, voor een totale score van symptomen van 3 (geen symptomen) tot 15 (meest ernstig).

Bij aanvang was de gemiddelde PUQE-score 9,0 in de behandelingsarm en 8,8 in de placebo-arm. Er was een gemiddelde afname (verbetering van symptomen van misselijkheid en braken) van 0,9 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,2 tot 1,2 met p-waarde 0,006) van de PUQE-score op dag 15 in de behandelingsarm in vergelijking met de placebo-arm (zie tabel 1), ten opzichte van de baseline.

**Tabel 1 – Verandering ten opzichte van baseline van het primaire eindpunt, Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE)-score op dag 15\***

PUQE score**	doxylaminewaterstofsuccinaat + pyridoxinehydrochloride	Placebo	Verskil tussen behandelingen [95% Betrouwbaarheidsinterval]
Baseline	9,0 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 2,1	
Verandering op dag 15 ten opzichte van de baseline	-4,8 $\pm$ 2,7	-3,9 $\pm$ 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §

\* Intent-to-Treat Population met Last-Observation Carried Forward

\*\* De PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) score, omvatte: het aantal episodes van braken per dag, het aantal episodes van kokhalzen per dag en de duur van de dagelijkse episodes van misselijkheid uitgedrukt in uren, voor een totale score van de symptomen beoordeeld van 3 (geen symptomen) tot 15 (meest ernstig). "Baseline" werd gedefinieerd als de PUQE score bij aanvang van de studie.

§ Berekende Cohen's d-coëfficiënt = 0,34. Het verschil in gemiddelde verlaging van de PUQE-score wordt beschouwd als een "middelgroot effect" volgens de Cohen's d-coëfficiënt (van 0,34), waarbij  $>0,20$  = gemiddeld effect.

In de literatuur is de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie doxylaminewaterstofsuccinaat/pyridoxinehydrochloride aangetoond in klinische onderzoeken in de behandeling van nausea en braken tijdens de zwangerschap.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bonjesta zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van Bonjesta werd bepaald bij gezonde, niet-zwangere volwassen vrouwen in een onderzoek met enkelvoudige dosis (één tablet) en een onderzoek met meerdere doses (twee tabletten per dag van dag 1 tot 11).

### Absorptie

Doxylamine en pyridoxine worden geabsorbeerd in het maagdarmkanaal, voornamelijk in het jejunum.

Wanneer geformuleerd als een tablet met gereguleerde afgifte, werd na toediening van een enkele dosis de mediane piekplasmaconcentratie van doxylamine en pyridoxine binnen respectievelijk 4,5 en 0,5 uur bereikt.

Toediening van meerdere doses resulteerde in:

- Verhoogde concentraties doxylamine, evenals een verhoogde  $C_{max}$  met 1,8 en een AUC van absorptie met 2,0. De tijd om de maximale concentratie te bereiken werd door meerdere doses verkort, van gemiddeld 20,0 uur (bereik van 2,00-23,0) tot 3,50 uur (bereik van 1,00-20,0). De gemiddelde accumulatie-index was 1,99, wat erop wijst dat doxylamine zich ophoopt na meervoudige dosering.
- Hoewel er geen accumulatie werd waargenomen voor pyridoxine, was de gemiddelde accumulatie-index voor de belangrijkste actieve metabooliet pyridoxaal-5'-fosfaat 2,61 na toediening van meerdere doses. De tijd om de maximale concentratie te bereiken werd enigszins beïnvloed door meerdere doses, van gemiddeld 21,0 uur (bereik van 15,0-23,9) tot 15,0 uur (bereik van 2,00-24,0).

In een cross-over klinisch onderzoek met een enkelvoudige dosis naar het voedsel-effect, uitgevoerd bij 23 gezonde vrouwen in de pre-menopauze:

- De toediening van een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte vertraagde de absorptie van doxylamine, pyridoxine en pyridoxinemetabolieten. Deze vertraging ging gepaard met lagere piekconcentraties van doxylamine, pyridoxine en pyridoxal.
- De mate van absorptie van pyridoxine was verminderd. Het effect van voedsel op de piekconcentratie en de mate van absorptie van de pyridoxinecomponent is complexer omdat pyridoxinemetabolieten zoals pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxal 5'-fosfaat en pyridoxamine 5'-fosfaat ook bijdragen aan de biologische activiteit.
- Voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van pyridoxine aanzienlijk, waardoor de  $C_{max}$  en AUC ervan met respectievelijk ongeveer 67% en 37% daalden in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Voedsel had daarentegen geen invloed op de  $C_{max}$  en AUC van de belangrijkste actieve metabooliet pyridoxaal-5'-fosfaat.

### Distributie

Doxylamine heeft een lage eiwitbinding (ongebonden fractie van 28,7% bij ratten), is zeer permeabel en is geen substraat van P-glycoproteïne, wat leidt tot een brede verspreiding in weefsels. Doxylamine passeert de bloed-hersenbarrière en heeft een hoge affiniteit voor  $H_1$ -receptoren.

Pyridoxine is sterk eiwitgebonden, voornamelijk aan albumine. De metaboolieten ervan, pyridoxal en pyridoxal 5'-fosfaat, zijn respectievelijk gedeeltelijk en bijna volledig gebonden aan albumine in plasma. De belangrijkste actieve metabooliet pyridoxaal-5'-fosfaat (PLP) is verantwoordelijk voor minstens 60% van de circulerende vitamine B6-concentraties.

### Biotransformatie

Doxylamine wordt voornamelijk via biotransformatie in de lever omgezet door de cytochroom P450 enzymen CYP2D6, CYP1A2, en CYP2C9 door N-dealkylering tot de voornaamste metaboolieten, N-desmethyl doxylamine en N,N-didesmethyldoxylamine. Pyridoxine is een prodrug dat voornamelijk met een hoog

eerste passage effect wordt gemetaboliseerd in de lever. Het metabolische schema voor pyridoxine is complex, met vorming van primaire en secundaire metabolieten en onderlinge omzetting naar pyridoxine. Pyridoxine en zijn metabolieten, pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxal 5'-fosfaat en pyridoxamine 5'-fosfaat, dragen bij aan de biologische activiteit.

#### Eliminatie

De voornaamste metabolieten van doxylamine, N-desmethyl-doxylamine en N,N-didesmethyldoxylamine worden uitgescheiden door de nieren.

Eliminatie via de nieren is ook de belangrijkste uitscheidingsroute voor de derivaten van het pyridoxinemetabolisme (naar verluidt 74% van een intraveneuze dosis van 100 mg pyridoxine), voornamelijk als de inactieve vorm 4-pyridoxinezuur.

Wanneer geformuleerd als een tablet met gereguleerde afgifte, bedraagt de terminale eliminatiehalfwaardetijd van doxylamine en pyridoxine na toediening van een enkelvoudige dosis respectievelijk 12,43 en 0,27 uur.

*Leverfunctiestoornis:* Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

*Nierfunctiestoornis:* Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op beschikbare gegevens van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

#### Reproductietoxiciteit

In een reproductietoxiciteitsstudie met een geneesmiddel met gelijke concentraties doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride bij ratten, werd maternale toxiciteit alleen waargenomen bij blootstellingen die als vele malen hoger werden beschouwd dan de maximale blootstelling bij de mens, wat wijst op weinig relevantie voor klinisch gebruik. Ontwikkelingsgerichte toxiciteit (inclusief verminderde prenatale levensvatbaarheid en verminderd foetaal lichaamsgewicht per nakomeling, verminderde foetale ossificatie in de voorste distale ledematen) trad alleen op in de aanwezigheid van maternale toxiciteit (bij doses van 60 maal de maximale humane aanbevolen dosis op basis van mg/m<sup>2</sup>). Er zijn geen teratogene effecten gemeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microcrystallijn cellulose  
Magnesiumtrisilicaat  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat  
Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide

#### Omhuiling

Hypromellose (E464)  
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)  
Talk (E553b)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)  
Natriumlaurylsulfaat (E487)  
Triethylcitraat  
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Rood ijzeroxide  
Simeticone emulsie

Was  
Carnaubawas

Drukinkt  
Shellak (E904)  
Allura Red AC aluminiumlak (E129)  
Propyleenglycol (E1520)  
Indigokarmijnaluminium lak (E132)  
Simeticone  
Ammoniumhydroxide 28% (E527)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 10, 20, 30 en 40 tabletten met gereguleerde afgifte. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Exeltis Germany GmbH  
Adalperostraße 84  
85737 Ismaning  
Duitsland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE662396

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/03/2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

12/2024

Datum van goedkeuring: 01/2025