

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xonvea 10 mg/10 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg doxylaminesuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 6,04 microgram van de azokleurstof Allurarood AC aluminium lak (E 129) en 0,02 microgram benzoëzuur (E 210).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

Witte, ronde, filmomhulde tablet met aan één zijde een roze afbeelding van een zwangere vrouw.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xonvea is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij vrouwen ouder dan 18 jaar die niet reageren op een conservatief beleid (d.w.z. verandering van levensstijl en dieet).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering is twee tabletten (totale dosis: 20 mg doxylaminesuccinaat/20 mg pyridoxinehydrochloride) voor het slapengaan (dag 1). Als deze dosis de symptomen de volgende dag adequaat beheerst, kan de patiënt voor het slapengaan twee tabletten blijven innemen. Indien de symptomen echter aanhouden tot de middag van dag 2, moet de patiënt de gebruikelijke dosering van twee tabletten voor het slapengaan voortzetten (dag 2) en op dag 3 drie tabletten innemen ('s ochtends één tablet en twee tabletten voor het slapengaan). Als deze drie tabletten de symptomen niet goed onderdrukken op dag 3, kan de patiënt vanaf dag 4 vier tabletten innemen ('s ochtends één tablet, één tablet halverwege de middag en twee tabletten voor het slapengaan).

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis is vier tabletten (één 's ochtends, één halverwege de middag en twee voor het slapengaan).

Xonvea moet als een dagelijks recept worden ingenomen en niet op basis van behoefte. De noodzaak om Xonvea te blijven geven moet worden herbeoordeeld naarmate de zwangerschap vordert.

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

Pediatrische patiënten

Xonvea is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Xonvea zijn niet vastgesteld in deze populatie (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar

Wijze van toediening

Xonvea moet op een lege maag worden toegediend samen met een glas water (zie rubriek 4.5). De maagsapresistente tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden fijngemalen, gespleten of gekauwd om de maagsapresistente eigenschappen te behouden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor doxylaminesuccinaat, andere antihistaminen van ethanolaminederivaten, pyridoxinehydrochloride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Xonvea kan slaperigheid veroorzaken als gevolg van de anticholinergische eigenschappen van doxylaminesuccinaat, een antihistaminicum (zie rubriek 4.8).

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

Xonvea heeft anticholinergische eigenschappen, waardoor het met voorzichtigheid dient te worden gebruikt bij patiënten met: astma, een verhoogde oogdruk, nauwekamerhoekglaucoom, een stenose veroorzakende maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie.

Xonvea bevat pyridoxinehydrochloride, een vitamine B₆-analoog, waardoor aanvullende niveaus van voeding en vitamine B₆-supplementen zouden moeten worden beoordeeld.

Bij gevallen van hyperemesis gravidarum is er beperkt bewijs voor de combinatie doxylamine/pyridoxine. Deze patiënten moeten door een specialist worden behandeld.

Er zijn meldingen gemaakt van vals-positieve urineonderzoeken op methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP) bij gebruik van doxylaminesuccinaat/pyridoxinehydrochloride (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Xonvea bevat sporen van de azokleurstof Allurarood AC aluminium lak (E 129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 0,02 microgram benzoëzuur (E 210) per maagsapresistente tablet.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) verlengen en intensiveren de anticholinergische effecten van antihistaminica en gelijktijdige behandeling met MAO-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel

Gelijktijdig gebruik met onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel (CZS), waaronder alcohol, hypnotiserende sedativa en kalmerende middelen, wordt niet aanbevolen. Deze combinatie kan leiden tot ernstige slaperigheid (zie sectie 4.8).

Eten

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

Interferentie met urineonderzoeken naar methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP)

Vals-positieve uitslagen van drugsonderzoeken naar methadon, opiaten en fencyclidinefosfaat (PCP) kunnen optreden bij gebruik van doxylaminesuccinaat/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

Xonvea is bedoeld voor gebruik bij zwangere vrouwen.

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen, waaronder twee meta-analyses met meer dan 168.000 patiënten en 18.000 blootstellingen aan de combinatie doxylamine/pyridoxine tijdens het eerste trimester, wijst erop dat er geen misvormende of feto/neonatale toxiciteit optreedt bij het gebruik van doxylaminesuccinaat en pyridoxinehydrochloride.

Borstvoeding

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

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

Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Xonvea 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

Xonvea veroorzaakte geen afname van de vruchtbaarheid of het reproductievermogen bij ratten (zie rubriek 5.3). Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Xonvea heeft een matige tot grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vrouwen moeten tijdens het gebruik van Xonvea het uitvoeren van activiteiten vermijden die volledige mentale alertheid vereisen, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van zware machines, totdat hun zorgverlener hier toestemming voor geeft.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Er is klinische ervaring met het gebruik van de Xonvea-combinatie (doxylaminesuccinaat en pyridoxinehydrochloride). De incidentie van behandelingsgerelateerde bijwerkingen was vergelijkbaar voor zowel de behandelings- als de placebogroep. De meest gemelde bijwerking ($\geq 5\%$ en vaker dan in de placebogroep) was slaperigheid.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaringen uit klinisch onderzoek en/of post-marketinggebruik.

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".

Systeemorgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid	Niet bekend
Psychiatrische aandoeningen	angst, desoriëntatie, slapeloosheid, nachtmerries	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid	Zeer vaak
	duizeligheid	Vaak
	hoofdpijn, migraine, paresthesie, psychomotorische hyperactiviteit	Niet bekend
Oogaandoeningen	wazige visie, zichtstoornissen	Niet bekend
Aandoeningen van het gehoor en evenwichtsorgaan	draaiduizeligheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	benauwdheid, hartkloppingen, tachycardie	Niet bekend
Maagdarmaandoeningen	droge mond	Vaak
	opgezette buik, buikpijn, obstipatie, diarree	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	hyperhidrose, jeuk, huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	dysurie, urineretentie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplaats	vermoeidheid	Vaak
	pijn op de borst, prikkelbaarheid, malaise	Niet bekend

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er kan ernstige slaperigheid optreden als Xonvea samen met CZS-onderdrukkers, waaronder alcohol, wordt ingenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Anticholinergische effecten van Xonvea kunnen worden verlengd en geïntensiveerd door monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Mogelijke ongewenste anticholinergische effecten, die samenhangen met het gebruik van de groep antihistaminica in het algemeen, zijn: een droge mond, neus en keel; dysurie; urineretentie; draaiduizeligheid, zichtstoornissen, wazige visie, dubbelzien, tinnitus; acute labyrinthitis; slapeloosheid; tremors, nervositeit; prikkelbaarheid; en gezichtsdykinesie. Druk op de borst, verdikking van bronchiale afscheidingen,

piepende ademhaling, verstopte neus, transpireren, rillingen, vroege menstruatie, toxische psychose, hoofdpijn, zwakte en paresthesie zijn voorgekomen.

Zelden zijn agranulocytose, hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie gemeld bij enkele patiënten die bepaalde antihistaminica toegediend kregen. Een verhoogde eetlust en/of gewichtstoename traden ook op bij patiënten die antihistamines kregen.

d. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Xonvea is een formulering met vertraagde afgifte; daarom zijn verschijnselen en symptomen mogelijk niet meteen duidelijk.

Symptomen

Verschijnselen en symptomen van overdosering kunnen zijn: rusteloosheid, een droge mond, verwijde pupillen, slaperigheid, draaiduizeligheid, mentale verwardheid en tachycardie.

Bij toxische doses vertoont doxylamine anticholinergische effecten, waaronder toevallen, rhabdomyolyse, acuut nierfalen en overlijden.

Behandeling

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

Pediatrische patiënten

Er zijn overlijdensgevallen van kinderen gerapporteerd door een overdosis doxylamine. Deze overdosisgevallen werden gekenmerkt door coma, tonisch-clonische aanvallen en cardiorespiratoire stilstand. Kinderen lijken een hoog risico te lopen op cardiorespiratoire stilstand. Als toxische dosis voor kinderen wordt een dosering van 1,8 mg/kg gemeld. Een kind van 3 jaar stierf 18 uur na de inname van 1.000 mg doxylaminesuccinaat. Er is echter geen correlatie tussen de hoeveelheid ingenomen doxylamine, de plasmaspiegel van doxylamine en de klinische symptomatologie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: aminoalkylethers, ATC-code: R06AA59

Werkingsmechanisme

Xonvea biedt de werking van twee niet-verwante verbindingen. Doxylaminesuccinaat (een antihistaminicum) en pyridoxinehydrochloride (vitamine B₆) hebben een anti-misselijkheid en anti-emetische werking.

Doxylaminesuccinaat, een ethanolamine, is een eerste-generatie antihistamine. Het passeert de bloed-hersenbarrière en oefent een anti-emetische werking uit door selectief te binden aan H₁-receptoren in de hersenen.

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Xonvea werden vergeleken met een placebo in een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek bij 261 volwassen vrouwen van 18 jaar of ouder. De gemiddelde zwangerschapsduur bij aanvang was 9,3 weken, het zwangerschapsbereik was 7 tot 14 weken. Op dag 1 werden twee tabletten Xonvea toegediend voor het slapengaan. Indien de symptomen van misselijkheid en braken bleven bestaan tot de middag van dag 2, werd de vrouw geïnstrueerd om 's nachts haar gebruikelijke dosis van twee tabletten te nemen en, vanaf dag 3, om 's ochtends één tablet in te nemen en twee tabletten voor het slapengaan. Op basis van de beoordeling van de nog resterende symptomen bij haar bezoek aan de kliniek op dag 4 (± 1 dag), kon de vrouw geadviseerd worden om halverwege de middag nog een extra tablet in te nemen. Er werd dagelijks een maximum van vier tabletten gegeven (één in de ochtend, één in de namiddag en twee voor het slapengaan).

Gedurende de behandelingsperiode bleef 19% van de met Xonvea behandelde patiënten op twee tabletten per dag, 21% kreeg drie tabletten per dag en 60% ontving dagelijks vier tabletten.

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

Op baseline was de gemiddelde PUQE-score 9,0 in de Xonvea-arm 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 Xonvea-arm in vergelijking met de placebo-arm (zie tabel 1), ten opzichte van de baseline.

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

PUQE-score**	Doxylaminesuccinaat + pyridoxinehydrochloride	Placebo	Verandering na behandeling [95% betrouwbaarheidsinterval]
--------------	---	---------	---

Verandering op dag 15 ten opzichte van baseline	9,0 ± 2,1 -4,8 ± 2,7	8,8 ± 2,1 -3,9 ± 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2] §
---	-------------------------	-------------------------	---------------------

* Intention-to-treat-populatie met Last-Observation Carried Forward

** De Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE)-score omvatte het aantal dagelijkse braakperiodes, het aantal keren overgeven per dag en de lengte van de dagelijkse misselijkheid in uren, voor een totale score van de symptomen beoordeeld van 3 (geen symptomen) tot 15 (meest ernstig). De baseline werd gedefinieerd als de PUQE-score bij het inschrijvingsbezoek.

§ 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.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xonvea in alle subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van misselijkheid en braken (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Xonvea is vastgesteld bij gezonde, niet-zwangere volwassen vrouwen. Een open-labelonderzoek met enkelvoudige dosis (twee tabletten) en meervoudige dosis (vier tabletten) werd uitgevoerd om de veiligheid en het farmacokinetisch profiel van Xonvea, toegediend aan gezonde, niet-zwangere volwassen vrouwen, te beoordelen. Enkelvoudige doses (twee tabletten voor het slapengaan) werden toegediend op dagen 1 en 2. Meervoudige doses (één tablet 's ochtends, één tablet 's middags en twee tabletten voor het slapengaan) werden toegediend op dagen 3-18.

Absorptie

Doxylamine en pyridoxine worden geabsorbeerd in het maag-darmkanaal, voornamelijk in het jejunum.

De maximale plasma concentratie (C_{max}) van doxylamine en pyridoxine worden bereikt binnen respectievelijk 7,5 en 5,5 uur.

Een toediening van meervoudige doses resulteerde in verhoogde concentraties van doxylamine, evenals verhogingen van de C_{max} en de AUC van de absorptie. De tijd om de maximale concentratie te bereiken wordt niet beïnvloed door meervoudige doses. De gemiddelde accumulatie-index is meer dan 1,0, wat erop wijst dat doxylamine zich ophoopt na meervoudige doses.

Hoewel er geen accumulatie werd waargenomen voor pyridoxine, is de gemiddelde accumulatie-index voor sommige metabolieten (pyridoxal, pyridoxal-5-fosfaat en pyridoxamine-5-fosfaat) meer dan 1,0 na toediening van meervoudige doses. De tijd om de maximale concentratie te bereiken wordt niet beïnvloed door meervoudige doses.

De toediening van voedsel vertraagt de absorptie van zowel doxylamine als pyridoxine. Deze vertraging is geassocieerd met een lagere piekconcentratie van doxylamine, maar de mate van absorptie wordt niet beïnvloed.

Het effect van voedsel op de piekconcentratie en de mate van absorptie van het pyridoxine-component is complexer omdat de metabolieten ook bijdragen aan de biologische activiteit. Voedsel vermindert de biologische beschikbaarheid van pyridoxine en pyridoxal aanzienlijk, waardoor hun C_{max} en AUC met ongeveer 50% worden verlaagd in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Daarentegen verhoogt voedsel de C_{max} en mate van absorptie van pyridoxal-5-fosfaat enigszins. Wat pyridoxamine en pyridoxamine-5-fosfaat betreft, lijken de snelheid en mate van absorptie te dalen na het innemen van voeding.

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 H1-receptoren in de hersenen.

Pyridoxine is sterk gebonden aan eiwitten, voornamelijk aan albumine. De metabolieten pyridoxal en pyridoxal-5-fosfaat zijn respectievelijk gedeeltelijk en vrijwel volledig gebonden aan albumine in plasma. De belangrijkste actieve metaboliet pyridoxal-5-fosfaat (PLP) is goed voor minstens 60% van de circulerende vitamine B₆-concentraties.

Biotransformatie

Doxylamine wordt in de lever gebiotransformeerd, voornamelijk door de cytochroom P450-enzymen CYP2D6, CYP1A2 en CYP2C9, tot de voornaamste metabolieten N-desmethyl-doxylamine en N,N-didesmethyl-doxylamine.

Pyridoxine is een prodrug die voornamelijk wordt gemetaboliseerd in de lever, met een hoog first-pass-effect. Het metabolische schema voor pyridoxine is complex, met vorming van primaire en secundaire metabolieten en onderlinge omzetting terug 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-didesmethyl-doxylamine worden door de nieren uitgescheiden.

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

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van doxylamine en pyridoxine is respectievelijk 12,6 uur en 0,4 uur .

Verminderde leverfunctie: er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie: Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Magnesiumtrisilicaat
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Colloïdaal silicium anhydraat

Coating

Hypromellose (E464)
Macrogol (E1521)
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
Talk (E553b)
Colloïdaal silicium anhydraat
Natriumbicarbonaat (E500)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Tri-ethylcitraat
Simeticon-emulsie (bevat benzoëzuur (E 210))
Titaandioxide (E171)
Polysorbaat 80 (E433)

Was

Carnaubawas

Drukinkt

Schellak
Allurarood AC aluminium lak (E129)
Propyleenglycol (E1520)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Simeticon-

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

42 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel bestaan geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 20, 30 en 40 maagsapresistente tabletten. 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Exeltis Healthcare S.L.
Avda. de Miralcampo 7,
Pol. Ind. Miralcampo, 19200
Azuqueca de Henares (Guadalajara)
Spanje

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

RVG 124170

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2019
Datum van laatste verlenging: 2 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 9 mei 2024