

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuperal 10 mg/10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat:

Doxylamine-succinaat 10 mg
Pyridoxine-waterstofchloride 10 mg

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is:

Als de misselijkheid zich in de ochtend voordoet, neem dan 2 capsules bij het slapengaan (dag 1). Als deze dosis de symptomen de volgende dag onderdrukt, blijf dan 2 capsules nemen bij het slapengaan. Als de symptomen echter voortduren tot de middag van dag 2 moet de patiënt doorgaan met de gewoonlijke dosis van 2 capsules bij het slapengaan (dag 2) en op dag 3 drie capsules nemen (één capsule in de ochtend en twee capsules bij het slapengaan). Als deze drie capsules de symptomen op dag 3 niet adequaat beheersen, kan de patiënt vanaf dag 4 vier capsules nemen (één capsule in de ochtend, één capsule halverwege de middag en twee capsules bij het slapengaan).

De maximum aanbevolen dosis is 4 capsules (één capsule in de ochtend, één capsule halverwege de middag en twee capsules bij het slapengaan) per dag.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken verricht in patiënten met leverinsufficiëntie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over verschillen in de farmacokinetica van de combinatie van doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride bij patiënten met leverinsufficiëntie. Doxylamine wordt echter gemetaboliseerd door de lever en de dosis moet daarom worden aangepast afhankelijk van de ernst van de leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken verricht in patiënten met nierinsufficiëntie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de verschillen in de farmacokinetica van de combinatie van doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride in patiënten met nierinsufficiëntie; houdt er rekening mee dat het een accumulatie van metabolieten zou kunnen zijn, waarbij de dosis dient te worden verlaagd afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De capsules moeten op een lege maag worden ingenomen.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

- Verhoogde intraoculaire druk, nauwe-hoek glaucoom, obstructie van de urinewegen, schildklierdisfunctie, cardiovasculaire wijzigingen, hypertensie, vernauwend maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie, aangezien de anticholinergische effecten van dit medicijn deze condities zouden kunnen verergeren.

- Astma en andere ademhalingsstoornissen zoals chronische bronchitis en longemfyseem. Er werd aangetoond dat antihistaminica het volume van bronchiale afscheidingen verminderen en hun viscositeit verhogen en daardoor de bronchiale expectoratie moeilijker maken. Dit kan resulteren in obstructie van de ademhaling, wat deze aandoeningen kan verergeren. Daarom is bij deze patiënten voorzichtigheid geboden.
- Lichtgevoeligheidsreacties: hoewel dit niet werd opgemerkt met doxylamine, werd een verhoogde gevoeligheid van de huid aan zonlicht waargenomen, met fotodermatose bij sommige antihistaminica. Daarom moet zonnebaden tijdens de behandeling worden vermeden.
- Ototoxische geneesmiddelen: Verdovende antihistaminica van de 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.
- Verminderd zweten veroorzaakt door anticholinergische effecten. Hierdoor kunnen antihistaminica de symptomen van uitdroging en hitteberoerte verergeren.
- Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden getroffen bij patiënten met lang QT-syndroom, want verschillende antihistaminica kunnen het gemelde Qt-interval verlengen, hoewel dit effect niet specifiek bij doxylamine werd geobserveerd.
- Hypokaliaemie of andere elektrolytstoornissen.
- Vroege behandeling van symptomen verwant met ochtendmisselijkheid, typisch bij zwangerschap, is aanbevolen om de ontwikkeling van hyperemesis gravidarum te vermijden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperemesis gravidarum want deze combinatie werd in deze gevallen niet bestudeerd (zie rubriek 4.1).
- Doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride-capsules met vertraagde afgifte kunnen slaperigheid veroorzaken door de anticholinergische eigenschappen van doxylamine-succinaat - een antihistamine. Vrouwen dienen activiteiten waarbij complete mentale alertheid vereist is, zoals autorijden of het bedienen van zwaar materieel, te vermijden zolang ze doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride-capsules met vertraagde afgifte gebruiken, totdat ze daarvoor toestemming hebben gekregen van hun arts.
- Nuperal wordt niet aanbevolen wanneer een vrouw tegelijkertijd kalmeringsmiddelen met een effect op het centraal zenuwstelsel (CZS) gebruiken, waaronder alcohol. De combinatie kan leiden tot zware slaperigheid, wat kan leiden tot valpartijen of ongelukken (zie rubriek 4.5)
- Het risico op misbruik en afhankelijkheid van doxylamine is laag. Het voorkomen van tekenen die suggestief zijn voor misbruik of afhankelijkheid dienen nauwgezet gevolgd te worden, met name in patiënten met een geschiedenis van problemen met drugsgebruik.
- De geschiktheid voor het behandelen van patiënten met de volgende aandoeningen moet worden beoordeeld: Vroegtijdige behandeling van symptomen met betrekking tot ochtendmisselijkheid, die typisch is tijdens zwangerschap, wordt aangeraden om progressie

tot hyperemesis gravidarum te voorkomen. Wees voorzichtig met patiënten met hyperemesis gravidarum, aangezien deze combinatie niet is onderzocht in deze casussen (zie rubriek 4.1).

- Nuperal bevat pyridoxine-waterstofchloride, een vitamine B₆-analoog, waardoor er aanvullende niveaus uit het dieet en vitamine B₆-supplementen moeten worden geëvalueerd.

Storing van allergie huidtesten

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

Waarschuwingen over hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Nuperal.

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

- Anticholinergische effecten (tricyclische antidepressiva, MAOI, neuroleptica): kunnen de toxiciteit vergroten door de toevoeging van hun anticholinergische effecten.
- Kalmerende middelen (barbituraten, benzodiazepines, antipsychotische middelen, opiaten): kunnen de hypnotische werking versterken.
- Antihypertensiva met kalmerend effect op de CZS (vooral alfa-methyldopa) want ze kunnen het verdovende effect vergroten wanneer toegediend samen met antihistaminica.
- Alcohol: vergrote toxiciteit, met gewijzigde intellectuele en psychomotorische capaciteit, werd gemeld in sommige studies. Het mechanisme werd niet bepaald.
- Natriumoxybaat wordt niet aangeraden in combinatie met doxylamine, vanwege het belangrijke kalmerende effect op het CZS.
- Ototoxische geneesmiddelen: verdovende antihistaminica van de ethanolamine-klasse, zoals doxylamine, kunnen de waarschuwingssignalen maskeren van schade veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen zoals onder andere antibacteriële aminoglycosiden
- Lichtgevoelig makende geneesmiddelen: Het gelijktijdige gebruik van antihistaminica met andere lichtgevoelig makende geneesmiddelen zoals amiodaron, imipramine, doxepin, amitriptyline, griseofulvin, chloorfenamine, piroxicam, furosemide en captopril, onder andere, kunnen bijkomende lichtgevoeligheid veroorzaken.
- Aangezien verschillende antihistaminica het Qt-interval kunnen verlengen, hoewel dit effect niet werd waargenomen bij doxylamine, moet het gelijktijdige gebruik met geneesmiddelen die het interval verlengen worden vermeden (zoals bijv. antiaritmische middelen, bepaalde antibiotica, bepaalde geneesmiddelen voor malaria, bepaalde antihistaminica, bepaalde antilipidemische geneesmiddelen of bepaalde neuroleptica).
- Gelijktijdig gebruik van cytochroom P-450 remmers moet worden vermeden (bijv. azolderivaten of macroliden).
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die elektrolytstoornissen veroorzaken zoals hypokaliaemie of hypomagnesiemie (bijv. sommige diuretica) moet worden vermeden.

Interacties van pyridoxine met de volgende geneesmiddelen zijn bekend:

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nuperal is bedoeld voor gebruik door zwangere vrouwen. Epidemiologische onderzoeken en meta-analyses laten geen misvormende toxiciteit zien voor doxylamine-succinaat en pyridoxine-waterstofchloride.

Vanwege de anticholinergische en kalmerende eigenschappen van doxylamine-succinaat (zie rubriek 5.1) moet er voorzichtig gedaan worden met de pasgeborene in het geval de moeder wordt behandeld tot aan de bevalling.

Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens wijzen op uitscheiding van doxylamine-succinaat in menselijke borstmelk. Pasgeborene baby's kunnen meer gevoelig zijn voor de effecten van antihistaminica en paradoxale prikkelbaarheid en excitatie. Daarom kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Het is niet aanbevolen om Nuperal te nemen gedurende de lactatie.

Vruchtbaarheid

Een onderzoek naar doxylamine in ratten heeft geen negatieve effecten op vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen menselijke gegevens beschikbaar.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van veiligheidsprofiel

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

Zoals elk geneesmiddel kan dit geneesmiddel bijwerkingen hebben.

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op postmarketingervaring

Bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklassen van MedDRA en gebruiken de volgende conventies voor frequentie:

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

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

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

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

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

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	slaperigheid	Vaak voorkomend
	verwarde staat	Soms voorkomend
	tremor, convulsie, agitatie	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	droge mond, verstopping	Vaak voorkomend
	misselijkheid, overgeven, diarree	Soms voorkomend
<i>Oogaandoeningen</i>	wazig zicht	Vaak voorkomend
	diplopie, glaucoom	Soms voorkomend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	urineretentie	Vaak voorkomend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	verhoogde bronchiale secreties	Vaak voorkomend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	asthenie, perifeer oedeem	Soms voorkomend
<i>Bloedvataandoeningen</i>	orthostatische hypotensie	Soms voorkomend
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	oorsuizen	Soms voorkomend
	duizeligheid	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	huiduitslag, lichtgevoeligheidsreacties	Soms voorkomend
<i>Bloedaandoeningen</i>	hemolytische anemie	Zelden
<i>Hartaandoeningen</i>	tachycardie	Niet bekend
<i>Effecten op het ademhalingssysteem</i>	dyspneu	Niet bekend

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 Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosisverschijnselen werden beschreven bij dosissen van 250 - 1000 mg/dag voor doxylamine. De symptomen van een overdosis antihistaminica omvatten excitatie met agitatie, hallucinaties, ataxie, verlies van coördinatie en beroertes. Het laatste komt met tussenpozen voor. Prodromale symptomen omvatten tremoren en athetotische bewegingen. Vaste en verwijde pupillen, blozen en hyperemie zijn de tekenen die het meeste wijzen op een atropinevergiftiging. De terminale fase gaat vergezeld door coma, verergerd door een cardiocirculatoire collaps. De dood kan zich voordoen in een periode van 2 tot 98 uren. In sommige gevallen wordt de depressie en coma voorafgegaan door een fase van excitatie en beroertes.

Rabdomyolyse werd ook gemeld in gevallen van een overdosis doxylamine.

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

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

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

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

Distributie

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

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

Metabolisme of biotransformatie

Biotransformatie van doxylamine vindt plaats in de lever via N-dealkyleren naar de voornaamste metabolieten, N-didesmetildoxylamine en N,N-didesmetildoxylamine, die worden uitgescheiden door de nieren.

Pyridoxine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door fosforylering.

Eliminatie

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

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

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

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxylamina	47,30 \pm 6,25	6,58 \pm 1,52	10,84 \pm 2,65
S-doxylamina	43,78 \pm 5,64	6,50 \pm 1,37	12,33 \pm 2,02
Pyridoxaal-5-fosfaat	64,99 \pm 45,17	50,42 \pm 99,46	454,71 \pm 663,56
Pyridoxaal	35,85 \pm 9,51	4,94 \pm 1,04	118,56 \pm 51,88
Pyridoxine	15,80 \pm 2,96	3,89 \pm 0,98	1,90 \pm 1,38
Voornaamste farmacokinetische parameters van Nuperal op nuchtere maag			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxylamina	44,89 \pm 5,90	11,28 \pm 2,50	10,98 \pm 2,44
S-doxylamina	42,07 \pm 3,54	11,28 \pm 2,50	12,19 \pm 2,09
Pyridoxaal-5-fosfaat	61,81 \pm 25,97	83,13 \pm 134,93	191,75 \pm 199,72
Pyridoxaal	31,72 \pm 9,71	5,83 \pm 1,44	106,00 \pm 69,27
Pyridoxine	11,87 \pm 5,34	4,79 \pm 2,48	3,34 \pm 1,50
Voornaamste farmacokinetische parameters van Nuperal op volle maag			

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

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

Doxylamine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij dosissen 24 keer de MHRD. Studies bij muizen tonen aan dat doxylamine de placentabarière passeert en het geneesmiddel wordt aangetroffen bij embryo's in concentraties boven de zwangere vrouwelijke plasmaniveaus. Afzonderlijk of in combinatie met pyridoxine toegediende doxylamine bij ratten, konijnen en apen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte bijwerkingen bij foetussen (verminderde prenatale levensvatbaarheid, foetaal lichaamsgewicht en skeletale misvormingen). Er werden tekenen van teratogeniteit opgemerkt bij dosissen van 9 tot 120 keer de MHRD. Dit heeft weinig relevantie voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose, maiszetmeel, schellak, povidon, talk, methacrylzuur - methylmethacrylaat copolymeer (1:1) en colloïdale watervrije silica.

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosje met:

- 12 harde capsules in 1 PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen met 12 capsules elk
- 24 harde capsules in 2 PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen met 12 capsules elk.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Inibsa Ginecología, S.A.

Ctra. Sabadell a Granollers, km 14.5

08185 Lliçà de Vall

Barcelona – Spanje

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

RVG 125852

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 24 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 17 september 2020