

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Embagyn 20 mg/20 mg tabletten met geregleerde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met geregleerde afgifte bevat 20 mg doxylaminewaterstofsuccinaat en 20 mg pyridoxinehydrochloride. Embagyn bestaat uit een kern met een maagsapresistente coating die 10 mg doxylaminewaterstofsuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride bevat, en een meerlaagse coating met onmiddellijke afgifte die 10 mg doxylaminewaterstofsuccinaat en 10 mg pyridoxinehydrochloride bevat.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 0,008 mg van de azokleurstof Allurarood AC aluminium lak (E 129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met geregleerde afgifte

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Embagyn is geïndiceerd voor de symptomatische 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).

Gebruiksbeperkingen: De combinatie doxylamine/pyridoxine is niet onderzocht in geval van hyperemesis gravidarum (zie rubriek 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen startdosering van Embagyn is één tablet (20 mg/20 mg) voor het slapengaan op dag 1 en op dag 2. Als de symptomen op dag 2 niet adequaat onder controle zijn, kan de dosis op dag 3 worden verhoogd tot één extra tablet (20 mg/20 mg) in de ochtend en één tablet (20 mg/20 mg) voor het slapengaan (voor een totaal van twee tabletten per dag).

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis is twee tabletten, één tablet 's ochtends en één tablet voor het slapengaan (voor een maximale dagelijkse dosis van 40 mg/40 mg).

Embagyn moet als een dagelijks recept worden ingenomen en niet op basis van behoefte. De noodzaak om Embagyn te blijven geven moet worden herbeoordeeld 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 Embagyn 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 de Embagyn 20 mg/20 mg tabletformulering met gereguleerde afgifte bestaat de maximale dagelijkse aanbevolen dosis van 40 mg/40 mg uit slechts twee tabletten per dag.

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

#### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter aanbevolen vanwege de kans op een verminderd metabolisme; er bestaat een mogelijkheid tot dosisaanpassing (zie rubriek 4.4).

#### Nierinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is echter aanbevolen vanwege de kans op accumulatie van metabolieten; er bestaat een mogelijkheid tot dosisaanpassing (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Embagyn is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar, omdat er geen klinische data beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Embagyn 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 fijngemalen, gespleten of gekauwd om de maagsapresistente eigenschappen te 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 Embagyn tot 14 dagen na het staken 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 medicijn 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, nauwekamerhoekglaucoom, een stenose veroorzakende maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie omdat de anticholinergische effecten van dit geneesmiddel

deze aandoeningen kunnen verergeren.

Dit geneesmiddel moet ook met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met astma of andere ademhalingsstoornissen, zoals chronische bronchitis en longemfyseem. Er is aangetoond dat antihistaminica het volume van bronchiale secreties verminderen en de viscositeit ervan verhogen, waardoor het ophoesten van bronchiaal slijm moeilijker wordt. Dit kan resulteren in ademhalingsobstructie, wat deze aandoeningen kan verergeren. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het metabolisme van doxylamine en pyridoxine kan theoretisch echter verminderd zijn als er sprake is van een leverfunctiestoornis. Ook zou er sprake kunnen zijn van een theoretische accumulatie van metabolieten in geval van een nierfunctiestoornis.

Embagyn bevat pyridoxinehydrochloride, een vitamine B<sub>6</sub>-analoog, waardoor aanvullende niveaus van voeding en vitamine B<sub>6</sub>-supplementen zouden moeten worden beoordeeld.

Bij gevallen van hyperemesis gravidarum is er beperkt bewijs voor de combinatie doxylamine/pyridoxine. Daarom is voorzichtigheid geboden. Deze patiënten moeten door een specialist worden behandeld. Vroegtijdige behandeling van symptomen die verband houden met ochtendmisselijkheid, doorgaans tijdens de zwangerschap, wordt aanbevolen om progressie naar hyperemesis gravidarum te voorkomen (zie rubriek 4.1).

Fotosensitiviteitsreacties: Hoewel niet waargenomen bij doxylamine, is bij sommige antihistaminica een verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht, met fotodermatitis, waargenomen; daarom moet zonnebaden tijdens de behandeling worden vermeden.

Ototoxische medicijnen: Sederende antihistaminica uit de ethanolamineklasse, zoals doxylamine, kunnen de waarschuwingssignalen maskeren van schade veroorzaakt door ototoxische geneesmiddelen zoals onder meer antibacteriële aminoglycosiden, carboplatine, cisplatine, chloroquine en erytromycine.

Voorzichtigheid is geboden bij epilepsiepatiënten, aangezien antihistaminica af en toe in verband zijn gebracht met paradoxale hyperexciteerbaarheidsreacties, zelfs bij therapeutische doses.

Vanwege het verminderde zweten veroorzaakt door anticholinergische effecten, kunnen antihistaminica de symptomen van uitdroging en hitteberoerte verergeren.

Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met een lang QT-syndroom, aangezien verschillende antihistaminica het genoemde QT-interval kunnen verlengen, hoewel dit effect niet specifiek is waargenomen bij doxylamine in therapeutische doses.

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 stoornissen in het gebruik van geneesmiddelen.

#### *Interferentie bij het testen van allergiehuiden*

Antihistaminica kunnen de histaminereactie van de huid op allergeenextracten onderdrukken

en moeten enkele dagen vóór de huidtest worden stopgezet.

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstof Allurarood AC aluminium lak (E 129), die allergische reacties kan veroorzaken.

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

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

#### Bekende of theoretische interacties met antihistaminica uit de ethanolamineklasse:

- Anticholinergica (tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, neuroleptica): kunnen de toxiciteit versterken 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 Embagyn tot 14 dagen na het stoppen van de MAO-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Kalmerende middelen (barbituraten, benzodiazepinen, antipsychotica, opioïde analgetica): kunnen de hypnotische werking versterken.
- Gelijktijdig gebruik met middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) dempen, 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-methyl dopa), omdat ze het sedatieve effect kunnen versterken wanneer ze samen met antihistaminica worden toegediend.
- Alcohol: in sommige onderzoeken is melding gemaakt van verhoogde toxiciteit, met veranderde intellectuele en psychomotorische capaciteiten. Het mechanisme is niet vastgesteld.
- Natriumoxybaat is een niet aanbevolen combinatie met doxylamine vanwege het belangrijke centraal onderdrukkende effect.
- Ototoxische medicijnen: Sederende antihistaminica uit de klasse van ethanolamine, zoals doxylamine, kunnen de waarschuwingssignalen van schade veroorzaakt door ototoxische medicijnen, zoals antibacteriële aminoglycosiden, maskeren.
- Fotosensibiliserende medicijnen: Het gelijktijdige gebruik van antihistaminica met andere fotosensibiliserende medicijnen, zoals onder andere amiodaron, kinidine, imipramine, doxepine, amitriptyline, griseofulvine, chloorfeniramine, piroxicam, furosemide en captopril, kan additieve fotosensibiliserende effecten veroorzaken.
- Omdat verschillende antihistaminica het QT-interval kunnen verlengen, hoewel dit effect niet is waargenomen bij doxylamine in therapeutische doses, moet gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het interval verlengen worden vermeden (bijv. anti-aritmica, bepaalde antibiotica, bepaalde geneesmiddelen tegen malaria, bepaalde antihistaminica, bepaalde antilipidemische geneesmiddelen of bepaalde neuroleptica).
- Vanwege de bekende metaboliseringsroute van doxylamine en het gebrek aan gegevens over interacties moet uit voorzorg gelijktijdig gebruik met alle krachtige remmers van CYP2D6 (bijv. fluoxetine, terbinafine), CYP1A2 (bijv. fluvoxamine, cimetidine) en CYP2C9 (bijv. gemfibrozil, amiodaron) worden vermeden.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die verstoringen van de elektrolytenbalans veroorzaken, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (bijvoorbeeld sommige diuretica), moet worden vermeden.

De anticholinergische effecten van doxylamine, een bestanddeel van dit geneesmiddel, kunnen leiden tot vals-negatieve uitslagen bij dermale overgevoeligheidstests met antigeenextracten. Het wordt aanbevolen om de behandeling enkele dagen vóór aanvang van

de test te staken.

#### Bekende of theoretische interacties met pyridoxine

- Vermindering van het effect van levodopa, hoewel dit niet optreedt bij gelijktijdige toediening met een dopadecarboxylaseremmer.
- Er is een verlaging van de plasmaspiegels van sommige anti-epileptica, zoals fenobarbital en fenytoïne, beschreven.
- Sommige medicijnen zoals hydroxyzine, isoniazide of penicillamine kunnen de werking van pyridoxine verstoren en de behoefte aan vitamine B6 verhogen.

#### Eten

Een onderzoek naar het effect van voedselinname heeft aangetoond dat de vertraagde werking van Embagyn 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 Embagyn op een lege maag en samen met een glas water worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

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

#### Zwangerschap

Dit geneesmiddel 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 doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride.

#### 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 Embagyn, wat kan leiden tot een verslechtering van hun apneu of ademhalingsaandoeningen.

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

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

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

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Embagyn heeft een matige tot grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Embagyn kan slaperigheid en wazig zien veroorzaken, vooral tijdens de eerste paar dagen van de behandeling (zie rubriek 4.8). Vrouwen moeten tijdens het gebruik van Embagyn 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 Embagyn-combinatie (doxylaminesuccinaat en pyridoxinehydrochloride). De meest gemelde bijwerking ( $\geq 5\%$  en vaker dan in de placebogroep) 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	verwarde toestand	Soms
	agitatie	Zelden
	angst, desoriëntatie, slapeloosheid, prikkelbaarheid, nachtmerries	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid	Zeer vaak
	duizeligheid	Vaak
	tremor, toevallen	Zelden
<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
	hoofdpijn, migraine, paresthesie, psychomotorische hyperactiviteit	Niet bekend
Oogaandoeningen	diplopie, glaucoom	Soms
	wazig zien, zichtstoornissen	Niet bekend

Aandoeningen van het gehoor en evenwichtsorgaan	tinnitus	Soms
	draaiduizeligheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	hartkloppingen, tachycardie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	orthostatische hypotensie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	verhoogde bronchiale secretie	Vaak
	dyspneu	Niet bekend
Maagdarmaandoeningen	droge mond	Vaak
	misselijkheid, braken	Soms
	opgezetten buik, buikpijn, obstipatie, diarree	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	lichtgevoeligheidsreactie	Soms
	hyperhidrose, jeuk, huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	dysurie, urineretentie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplaats	vermoeidheid	Vaak
	asthenie, perifeer oedeem	Soms
	pijn op de borst, malaise	Niet bekend

#### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Anticholinergische effecten van Embagyn 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, wazig zien, dubbelzien, tinnitus; acute labyrinthitis; slapeloosheid; tremors, nervositeit; prikkelbaarheid; en gezichts dyskinesie. 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 antihistaminica kregen.

#### 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Embagyn 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, hartritmestoornissen, torsade de pointes 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. Er is een toxische dosis voor kinderen gemeld van meer dan 1,8 mg/kg. 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: Antihistaminica voor systemisch gebruik, ATC-code: R06AA59

### Werkingsmechanisme

Embagyn biedt de werking van twee niet-verwante verbindingen.

Doxylaminewaterstofsuccinaat (een antihistaminicum) en pyridoxinehydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>) hebben een anti-misselijkheid en anti-emetische werking.

Doxylaminewaterstofsuccinaat is een ethanolamine derivaat, een eerste-generatie antihistamine die competitief, omkeerbaar 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-emetische effect van doxylamine houdt ook verband met de blokkering van de centrale cholinerge en H<sub>1</sub>-receptoren, hoewel het werkingsmechanisme onbekend is.

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 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 van doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride 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.

Het werkzaamheidsonderzoek is uitgevoerd met een 10 mg/10 mg maagsapresistente tabletformulering van doxylamine en pyridoxine. Hoewel het afgiftepatroon van de 20 mg/20 mg tabletformulering met gereguleerde afgifte (met een onmiddellijke afgifte en een maagsapresistente component) (Embagyn) 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<sub>max</sub> en C<sub>min</sub> 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 tabletformuleringen ook ondersteunend voor de 20 mg/20 mg tabletformulering Embagyn.

Op dag 1 werden twee 10 mg/10 mg maagsapresistente tabletten 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) voor een maximale dagelijkse dosis van 40 mg doxylamine en 40 mg pyridoxine.

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

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 baseline. 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 geneesmiddel-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 geneesmiddel-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] §

\* Intent-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.

In de literatuur is de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride aangetoond bij de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap bij zwangere vrouwen.

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van Embagyn is vastgesteld bij gezonde, niet-zwangere volwassen vrouwen in een onderzoek met enkelvoudige dosis (één tablet) en een onderzoek met meervoudige dosis (twee tabletten, dagelijks van dag 1 tot 11).

#### Absorptie

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

Indien 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 met 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 pyridoxinemetaboliëten. 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 pyridoxinemetaboliëten 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 H1-receptoren.

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 B<sub>6</sub>-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.

Indien geformuleerd als tablet met gereguleerde afgifte, na toediening van een enkele dosis, is de terminale eliminatiehalfwaardetijd van doxylamine en pyridoxine is respectievelijk 12,43 uur en 0,27 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 gebaseerd op beschikbare gegevens over toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

#### Reproductieve toxiciteit

In een onderzoek naar reproductietoxiciteit van een geneesmiddel dat gelijke concentraties doxylaminewaterstofsuccinaat en pyridoxinehydrochloride bevatte bij ratten, werd maternale toxiciteit alleen waargenomen bij blootstellingen die geacht werden voldoende hoger te zijn dan de maximale menselijke blootstelling, wat weinig relevantie voor klinisch gebruik aangeeft. Ontwikkelingstoxiciteit (inclusief verminderde prenatale levensvatbaarheid en verminderd foetaal lichaamsgewicht per nest, verminderde foetale ossificatie in de voorste distale ledematen) trad alleen op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (bij doses vanaf 60 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens op basis van mg/m<sup>2</sup>). Er zijn geen teratogene effecten gemeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Magnesiumtrisilicaat  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal silicium anhydraat

#### Coating

Hypromellose (E464)  
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)  
Talk (E553b)  
Colloïdaal silicium anhydraat  
Natriumbicarbonaat (E500)  
Natriumlaurylsulfaat (E487)  
Tri-ethylcitraat  
Polyvinyl-alcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
IJzeroxide rood  
Simeticon-emulsie

#### Was

Carnaubawas

#### Drukinkt

Schellak (E904)  
Allurarood AC aluminium lak (E129)  
Propyleenglycol (E1520)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Simeticon  
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 bestaan 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 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 128835

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 24 januari 2025