

18. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bonjesta, tabletter med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

32638

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bonjesta

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 20 mg doxylaminhydrogensuccinat og 20 mg pyridoxinhydrochlorid. Bonjesta består af en kerne med enteroovertræk indeholdende 10 mg doxylaminhydrogensuccinat og 10 mg pyridoxinhydrochlorid og et flerlagsovertræk med øjeblikkelig udløsning indeholdende 10 mg doxylamin­hydrogensuccinat og 10 mg pyridoxinhydrochlorid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 0.008 mg allura rød AC aluminiumlak (E129), et azofarvestof.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter med modificeret udløsning

Lyserød, rund filmovertrukken tablet med et motiv i lyserødt af en gravid kvinde på den ene side og bogstavet ”D” på den anden side. Tabletten er ca. 9 mm i diameter og 4 mm tyk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bonjesta er indiceret til symptomatisk behandling af kvalme og opkastning i forbindelse med graviditet (NVP) hos gravide ≥ 18 år, som ikke responderer på konservativ behandling (dvs. livsstils- og kostændringer).

Begrænsninger i anvendelse: Kombinationen doxylamin/pyridoxin er ikke blevet undersøgt i tilfælde af hyperemesis gravidarum (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede initialdosis af Bonjesta er én tablet (20 mg/20 mg) ved sengetid på dag 1 og på dag 2. Hvis symptomerne ikke er tilstrækkeligt kontrollerede på dag 2, kan dosis øges på dag 3 til én ekstra tablet (20 mg/20 mg) om morgenen og én tablet (20 mg/20 mg) ved sengetid (i alt to tabletter om dagen). Den maksimale anbefalede dosis er to tabletter daglig, én om morgenen og én ved sengetid (for en maksimal daglig dosis på 40 mg/40 mg).

Bonjesta skal tages som en ordineret daglig dosis og ikke efter behov. Et fortsat behov for Bonjesta skal revurderes, efterhånden som graviditeten skrider frem.

Nogle kvinder kan opnå symptomkontrol ved intermediære doser på 30 mg/30 mg. Denne dosis kan ikke opnås med Bonjesta 20 mg/20 mg. Andre formuleringer af doxylamin­hydrogensuccinat/ pyridoxinhydrochlorid er tilgængelige, hvilket kan give større fleksibilitet for dosisjustering i henhold til symptomernes sværhedsgrad. Med Bonjesta 20 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning er den maksimale anbefalede daglige dosis 40 mg/40 mg og kun 2 tabletter dagligt.

For at undgå en pludselig tilbagevenden af graviditetssymptomer med kvalme og opkastning anbefales en gradvis nedtrapning af Bonjesta i forbindelse med ophør.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion. Det anbefales dog at være forsigtig på grund af muligheden for nedsat metabolisme. Der er mulighed for dosisjustering (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Det anbefales dog at være forsigtig på grund af muligheden for metabolitakkumulering. Der er mulighed for dosisjustering (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Bonjesta anbefales ikke til brug hos børn under 18 år, da der mangler kliniske data (se pkt. 5.1).

Administration

Oral anvendelse.

Bonjesta skal administreres på tom mave med et glas vand (se pkt. 4.5). Tabletterne med modificeret udløsning skal sluges hele og må ikke knuses, deles eller tygges for at bevare egenskaberne af deres enteroovertrukne kerne.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller brug af Bonjesta op til 14 dage efter ophør med MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

Porfyri.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dette lægemiddel kan forårsage døsighed på grund af de antikolinerge egenskaber ved doxylaminhydrogensuccinat, et antihistamin (se pkt. 4.8).

Det frarådes at bruge dette lægemiddel, hvis en kvinde samtidig bruger CNS-deprimerende midler, herunder alkohol (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel har antikolinerge egenskaber og skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med: øget intraokulært tryk, snævervinklet glaukom, stenoserende mavesår, pyloroduodenal obstruktion og blærehalsobstruktion, da de antikolinerge virkninger af dette lægemiddel kan forværre disse lidelser.

Dette lægemiddel skal ligeledes bruges med forsigtighed hos patienter med astma eller andre vejrtrækningsforstyrrelser, såsom kronisk bronkitis og lungeemfysem. Det er blevet påvist, at antihistaminer reducerer mængden af bronkialsekreter og øger deres viskositet, hvorved bronkial ekspektoration vanskeliggøres. Dette kan resultere i respiratorisk obstruktion, som kan forværre disse tilstande. Der skal derfor udvises forsigtighed hos sådanne patienter.

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Der foreligger ingen data. Imidlertid kan metabolismen af doxylamin og pyridoxin teoretisk reduceres ved tilstedeværelse af nedsat leverfunktion. Der kan også være en teoretisk metabolitakkumulering ved tilstedeværelse af nedsat nyrefunktion.

Bonjesta indeholder pyridoxinhydrochlorid, en vitamin B6-analog. Yderligere niveauer fra kosten og vitamin B6-tilskud bør derfor vurderes.

Kombinationen doxylamin/pyridoxin er ikke blevet undersøgt i tilfælde af hyperemesis gravidarum. Der skal derfor udvises forsigtighed. Disse patienter skal behandles af en specialist. Tidlig behandling af symptomer relateret til morgenkvalme, typisk i forbindelse med graviditet, anbefales for at forhindre progression til hyperemesis gravidarum (se pkt. 4.1).

Lysfølsomhedsreaktioner: Selvom det ikke er bemærket i forbindelse med doxylamin, er en øget følsomhed af huden over for sollys med fotodermatitis blevet observeret med nogle antihistaminer. Solbadning skal derfor undgås under behandlingen.

Ototoksiske lægemidler: Sederende antihistaminer af ethanolamin-klassen såsom doxylamin kan maskere advarselstegnene på skader forårsaget af ototoksiske lægemidler som eksempelvis antibakterielle aminoglykosider, carboplatin, cisplatin, chloroquin og erythromycin.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med epilepsi, da antihistaminer lejlighedsvis er blevet forbundet med paradoksale hyperaktivitetsreaktioner selv ved terapeutiske doser.

På grund af nedsat svedtendens forårsaget af antikolinerge virkninger kan antihistaminer forværre symptomer på dehydrering og hedeslag.

Særlige forholdsregler skal tages hos patienter med langt QT-syndrom, da flere antihistaminer kan forlænge det nævnte QT-interval, selvom denne effekt ikke er observeret specifikt med doxylamin ved terapeutisk dosis.

Behandling af patienter med hypokaliæmi eller andre elektrolytforstyrrelser bør evalueres.

Risikoen for misbrug og stofafhængighed af doxylamin er lav. Forekomsten af tegn, der tyder på misbrug eller afhængighed, bør overvåges nøje, især hos patienter, som tidligere har haft misbrugsproblemer.

Der har været rapporter om falsk positive screeninger for metadon, opiater og phencyclidinphosphat (PCP) i urinen ved brug af doxylaminhydrogensuccinat/pyridoxin­hydrochlorid (se pkt. 4.5).

*Interferens med hudtest af allergi*

Antihistaminer kan undertrykke det kutane histaminrespons på allergenekstrakter og skal seponeres flere dage før hudtesten.

Dette lægemiddel indeholder allura rød AC aluminiumlak (E129), et azofarvestof, der kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kendte eller teoretiske interaktioner med histaminer af ethanolamin-klassen:

* Antikolinerge midler (tricykliske antidepressiva, MAO-hæmmere, neuroleptika): kan øge toksiciteten på grund af tilføjelsen af deres antikolinerge virkninger. Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) forlænger og intensiverer de antikolinerge virkninger af antihistaminer, og samtidig behandling med MAO-hæmmere eller brug af Bonjesta op til 14 dage efter ophør med MAO-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
* Sedativer (barbiturater, benzodiazepiner, antipsykotiske midler, opioidanalgetika): kan forstærke den hypnotiske virkning.
* Samtidig brug af CNS-deprimerende midler, herunder alkohol, hypnotiske sedativer og beroligende midler, anbefales ikke. Kombinationen kan resultere i svær døsighed (se pkt. 4.8).
* Antihypertensiva med beroligende virkning på CNS (især alfa-methyldopa), fordi de kan forstærke den sedative virkning, når de administreres sammen med antihistaminer.
* Alkohol: øget toksicitet med ændret intellektuel og psykomotorisk kapacitet er blevet rapporteret i nogle studier. Mekanismen er ikke klarlagt.
* Natriumoxybat er ikke anbefalet i kombination med doxylamin på grund af dets vigtige CNS- deprimerende effekt.
* Ototoksiske lægemidler: Sederende antihistaminer af ethanolamin-klassen som f.eks. doxylamin kan maskere advarselstegnene på skader forårsaget af ototoksiske lægemidler som f.eks. antibakterielle aminoglykosider.
* Fotosensibiliserende lægemidler: Samtidig brug af antihistaminer med andre fotosensibiliserende lægemidler som f.eks. amiodaron, quinidin, imipramin, doxepin, amitriptylin, griseofulvin, chlorpheniramin, piroxicam, furosemid, captopril, kan forårsage forstærkede fotosensibiliserende virkninger.
* Da adskillige antihistaminer kan forlænge QT-intervallet, selvom denne effekt ikke er blevet observeret med doxylamin ved en terapeutisk dosis, bør samtidig brug af lægemidler, der forlænger intervallet, undgås (f.eks. antiarytmika, visse antibiotika, visse lægemidler mod malaria, visse antihistaminer, visse lipidregulerende lægemidler eller visse neuroleptika).
* På grund af den kendte metabolismevej for doxylamin og mangel på data om interaktioner, bør samtidig brug med potente hæmmere af CYP2D6 (fx fluoxetin, terbinafin), CYP1A2 (fx fluvoxamin, cimetidin) og CYP2C9 (fx gemfibrozail, amiodaron) undgås som en sikkerhedsforanstaltning.
* Samtidig brug af lægemidler, der forårsager elektrolytforstyrrelser som f.eks. hypokaliæmi eller hypomagnesæmi (f.eks. nogle diuretika), bør undgås.

De antikolinerge virkninger af doxylamin, en komponent i dette lægemiddel, kan føre til falsk negative test af dermal overfølsomhed med antigenekstrakter. Det anbefales at seponere behandlingen, flere dage før testen påbegyndes.

Kendte eller teoretiske interaktioner med pyroksidin

* Reducerer virkningen af levodopa, selvom det ikke forekommer, hvis det administreres sammen med en dopadecarboxylase-hæmmer.
* Der er blevet beskrevet en reduktion i plasmaniveauer af nogle antiepileptika, som f.eks. phenobarbital og phenytoin.
* Nogle lægemidler som f.eks. hydroxyzin, isoniazid eller penicillamin kan interferere med pyridoxin og kan øge behovet for vitamin B6.

Mad

Et studie af effekten af mad har vist, at forsinkelsen i virkningsstart af dette lægemiddel kan blive yderligere forsinket, og en reduktion i absorptionen kan forekomme, når tabletter tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Dette lægemiddel skal derfor tages på tom mave med et glas vand (se pkt. 4.2).

Interferens med screening for metadon, opioater og PCP i urinen

Falsk positive screeninger for metadon, opiater og PCP i urinen kan forekomme ved brug af doxylaminhydrogensuccinat/pyridoxinhydrochlorid. Bekræftende test, såsom gaskromatografi-massespektrometri (GC-MS), bør bruges til at bekræfte stoffets identitet i tilfælde af et positivt immunoassay-resultat.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dette lægemiddel er beregnet til brug af gravide kvinder.

En stor mængde data om gravide kvinder, herunder to metaanalyser med over 168.000 patienter og 18.000 eksponeringer for kombinationen doxylamin/pyridoxin i første trimester, viser ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af doxylamin­hydrogensuccinat og pyridoxinhydrochlorid.

Amning

Molekylvægten af doxylaminhydrogensuccinat er lav nok til, at der kan forventes udskillelse i human mælk. Ophidselse, irritabilitet og sedation er blevet rapporteret hos ammende spædbørn, der formentlig er blevet udsat for doxylaminhydrogensuccinat gennem human mælk.

Spædbørn med apnø eller andre respiratoriske syndromer kan være særligt sårbare over for de sederende virkninger af dette lægemiddel, hvilket resulterer i forværring af deres apnø eller respiratoriske tilstande.

Pyridoxinhydrochlorid/metabolitter udskilles i human mælk. Der er ikke rapporteret om bivirkninger hos spædbørn, der formentlig har været udsat for pyridoxinhydrochlorid gennem human mælk.

Da nyfødte kan være mere følsomme over for virkningerne af antihistaminer og til paradoksal irritabilitet hyperaktivitet, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Dette lægemiddel anbefales ikke under amning.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med dette lægemiddel ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Bonjesta påvirker i moderat eller væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Bonjesta kan forårsage døsighed og sløret syn, især i løbet af de første dages behandling (se pkt. 4.8). Kvinder skal undgå at deltage i aktiviteter, der kræver fuldstændig mental årvågenhed, som f.eks. at køre bil eller betjene tunge maskiner, mens de bruger Bonjesta, indtil de har fået tilladelse til det af deres læge.

**4.8 Bivirkninger**

a) Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningsoplysninger stammer fra kliniske studier og verdensomspændende erfaring efter markedsføring.

Der har været omfattende klinisk erfaring med brugen af Bonjesta-kombinationen (doxylaminhydrogensuccinat og pyridoxinhydrochlorid). Den hyppigst rapporterede bivirkning (≥ 5 % og som oversteg frekvensen hos placebo) var døsighed i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie af 15 dages varighed, som inkluderede 261 kvinder med kvalme og opkast under graviditeten (128 blev behandlet med placebo og 133 med doxylaminhydrogensuccinat/pyridoxinhydrochlorid).

b) Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske studier og/eller brug efter markedsføringen med dette lægemiddel og andre lignende lægemidler indeholdende de samme aktive ingredienser.

Bivirkninger vises efter MedDRA systemorganklasse og anvender følgende konventioner for hyppighed: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000); meget sjælden (<1/10 000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningsfrekvensen, der er rapporteret efter markedsføring kan ikke fastslås, da de stammer fra spontane indberetninger. Derfor kvalificeres hyppigheden af disse bivirkninger som "ikke kendt".

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkning | Hyppighed |
| Blod og lymfesystem | hæmolytisk anæmi | Sjælden |
| Immunsystemet | overfølsomhed | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | forvirring | Ikke almindelig |
| uro | Sjælden |
| angst, desorientering, insomni, irritabilitet, mareridt | Ikke kendt |
| Nervesystemet | døsighed | Meget almindelig |
| svimmelhed | Almindelig |
| tremor, kramper | Sjælden |
| hovedpine, migræne, paræstesi, psykomotorisk hyperaktivitet | Ikke kendt |
| Øjne | diplopi, glaukom | Ikke almindelig |
| sløret syn, synsnedsættelse | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | tinnitus | Ikke almindelig |
| svimmelhed | Ikke kendt |
| Hjerte | palpitation, takykardi | Ikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | ortostatisk hypotension. | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | øget bronkialsekret | Almindelig |
| dyspnø | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Almindelig |
| kvalme, opkastning | Ikke almindelig |
| abdominal distention, mavesmerter, konstipation, diarré | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | fotosensitivitetsreaktion | Ikke almindelig |
| hyperhidrose, pruritus, hududslæt, makulopapuløst udslæt | Ikke kendt |
| Nyrer og urinveje | dysuri, urinretention | Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | træthed | Almindelig |
| asteni, perifere ødemer | Ikke almindelig |
| ubehag i brystregionen, utilpashed | Ikke kendt |

c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Svær døsighed kan forekomme, hvis Bonjesta tages sammen med CNS-deprimerende midler, herunder alkohol (se pkt. 4.4 og 4.5).

Antikolinerge virkninger af Bonjesta kan modificeres og forstærkes af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Mulige negative antikolinerge virkninger, der er forbundet med brugen af antihistamin-klassen, omfatter generelt: tørhed i mund, næse og hals; dysuri; urinretention; vertigo, synsforstyrrelser, sløret syn, diplopi, tinnitus; akut labyrintitis; søvnløshed; tremor, nervøsitet; irritabilitet; og ansigtsdyskinesi. Der er forekommet trykken for brystet, fortykkelse af bronkialsekreter, pibende vejrtrækning, tilstoppet næse, svedtendens, kulderystelser, tidlig menstruation, toksisk psykose, hovedpine, besvimelse og paræstesi.

I sjældne tilfælde er der indberettet agranulocytose, hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni hos nogle få patienter, der fik visse antihistaminer. Øget appetit og/eller vægtøgning forekom også hos patienter, der fik antihistaminer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S.

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Bonjesta er en formulering med modificeret udløsning. Derfor er tegn og symptomer muligvis ikke tydelige med det samme.

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering kan omfatte rastløshed, mundtørhed, udvidede pupiller, søvnighed, vertigo, mental konfusion og takykardi.

Ved toksiske doser udviser doxylamin antikolinerge virkninger, herunder kramper, rhabdomyolyse, akut nyresvigt, arytmier, torsade de pointes og død.

Håndtering

I tilfælde af en overdosis består behandlingen af aktivt kul, skylning af hele tarmen og symptomatisk behandling. Behandlingen skal være i overensstemmelse med de fastlagte retningslinjer for behandling.

Pædiatrisk population

Der er indberetninger om dødsfald som følge af overdosering af doxylamin hos børn. Tilfældene med overdosering har været karakteriseret ved koma, grand mal-anfald og akut hjertestop. Børn ser ud til at have en høj risiko for hjertestop. Der er rapporteret om en toksisk dosis for børn på mere end 1,8 mg/kg. Et 3-årigt barn døde 18 timer efter at have indtaget 1000 mg doxylamin-hydrogensuccinat. Der er dog ingen sammenhæng mellem mængden af indtaget doxylamin, niveauet af doxylamin i plasma og klinisk symptomatologi.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihistaminer til systemisk brug. ATC-kode: R06AA59

Virkningsmekanisme

Bonjestas virkemåde skyldes to ikke-relaterede forbindelser. Doxylaminhydrogensuccinat (et antihistamin) og pyridoxinhydrochlorid (vitamin B6) har kvalmestillende og antiemetisk aktivitet.

Doxylaminhydrogensuccinat er et ethanolaminderivat, et førstegenerations antihistamin, der kompetitivt, reversibelt og ikke-specifikt blokerer H1-receptorer. Det er desuden en ikke-specifik antagonist, der blokerer andre receptorer som f.eks. centrale eller perifere muskarine receptorer. Den antiemetiske virkning af doxylamin er også forbundet med blokering af de centrale kolinerge receptorer og H1-receptorer, selvom virkningsmekanismen er ukendt.

Pyridoxinhydrochlorid, et vandopløseligt vitamin, omdannes til pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-phosphat og pyridoxamin 5'-phosphat. Skønt pyridoxal 5'-phosphat er den primære aktive antiemetiske metabolit, bidrager de andre metabolitter også til den biologiske aktivitet.

Virkningsmekanismen af kombinationen af doxylaminhydrogensuccinat og pyridoxinhydrochlorid til behandling af kvalme og opkastning under graviditet er ikke blevet klarlagt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af kombinationen af doxylaminhydrogensuccinat og pyridoxinhydrochlorid blev sammenlignet med placebo i et dobbeltblindt, randomiseret multicenterstudie med 261 voksne kvinder på 18 år og derover. Den gennemsnitlige gestationsalder ved inklusion var 9,3 uger, varierende fra 7 til 14 ugers gestation.

Effektivitetsstudiet er blevet udført med en 10 mg/10 mg enterotabletformulering af doxylamin og pyridoxin. Selvom udløsningsmønsteret for 20 mg/20 mg modificeret udløsning (med en øjeblikkelig udløsning og en enterokomponent) tabletformulering Bonjesta er forskellig fra udløsningsmønsteret for 10 mg/10 mg enterotabletformuleringen af doxylamin og pyridoxin, ses der sammenlignelige eksponeringer (90 % CI inden for 80-125 %) for AUC, Cmax og Cmin for doxylamin og pyridoxal 5'-phosphat efter administration af den samme daglige dosis. Derfor understøtter resultaterne af effektivitetsstudiet med 10 mg/10 mg enterotabletformulering også

20 mg/20 mg tabletformuleringen for Bonjesta.

To 10 mg/10 mg enterotabletter blev administreret ved sengetid på dag 1. Hvis symptomer på kvalme og opkastning varede ved ind i eftermiddagstimerne på dag 2, blev kvinden henvist til sin sædvanlige dosis på to tabletter ved sengetid den aften og skulle på dag 3 tage en tablet om morgenen og to tabletter ved sengetid.

På grundlag af en vurdering af de tilbageværende symptomer ved kvindens klinikbesøg på dag 4 (± 1 dag), kan kvinden være blevet bedt om at tage en ekstra tablet midt på eftermiddagen.

Maksimalt fire tabletter (én om morgenen, én midt på eftermiddagen og to ved sengetid) blev taget dagligt til en maksimal daglig dosis på 40 mg doxylamin og 40 mg pyridoxin.

I løbet af behandlingsperioden fik 60 % af de produktbehandlede patienter den maksimale daglige dosis på 40 mg doxylamin og 40 mg pyridoxin.

Det primære effektendemål var ændringen fra *baseline* på dag 15 i PUQE-score (*Pregnancy Unique-Quantification of Emesis*). PUQE-scoren inkorporerer antallet af daglige opkastningsepisoder, antallet af daglige opkastninger og længden af daglig kvalme i timer med henblik på en samlet score af symptomer vurderet fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlige).

Ved *baseline* var den gennemsnitlige PUQE-score 9,0 i produktgruppen og 8,8 i placebogruppen. Der var et gennemsnitligt fald i PUQE-score (forbedring af kvalme- og opkastningssymptomer) på 0,9

(95 % konfidensinterval 0,2 til 1,2 med p-værdi 0,006) fra *baseline* til dag 15 med lægemidlet sammenlignet med placebo (se tabel 1).

**Tabel 1 - Ændring fra *baseline* i det primære endepunkt, Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE)-score til dag 15\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PUQE Score\*\*** | **Doxylaminhydrogensuccinat + pyridoxinhydrochlorid** | **Placebo** | **Behandlingsforskel [95 % konfidensinterval]** |
| *Baseline* Ændring fra *baseline* til dag 15 | 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-population med Last-Observation Carried Forward (seneste overførte observation)

\*\* The Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE)-scoren inkorporerede antallet af daglige opkastningsepisoder, antallet af daglige opkastninger og længden af daglig kvalme i timer med henblik på en samlet score af symptomer vurderet fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlige). Baseline var defineret som PUQE-scoren, der blev udfyldt ved inklusionsbesøget.

§ Beregnet Cohens d-koefficient = 0,34. Forskellen i gennemsnitlig reduktion i PUQE-score reducering betragtes som en "mellemstor effekt" ifølge Cohens d-koefficient (på 0,34), hvor > 0,20 = mellemstor effekt.

I litteraturen er sikkerheden og virkningen af kombinationen af doxylaminhydrogen­succinat og pyridoxinhydrochlorid blevet påvist ved behandling af NVP (kvalme og opkastning i graviditeten) hos gravide kvinder

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen er ikke klarlagt i den pædiatriske population. Der foreligger ingen data. (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken for Bonjesta er blevet karakteriseret hos raske, ikke-gravide voksne kvinder i et enkeltdosisstudie (én tablet) og et flerdosisstudie (to tabletter dagligt fra dag 1 til 11).

Absorption

Doxylamin og pyridoxin absorberes i mave-tarm-kanalen, hovedsageligt i jejunum.

Ved formulering som en tablet med modificeret udløsning, blev den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af doxylamin og pyridoxin efter enkeltdosisadministration opnået inden for henholdsvis 4,5 og 0,5 timer.

Flerdosisadministration resulterede i:

* Øgede koncentrationer af doxylamin samt øget Cmax med 1,8 og AUC for absorption med 2,0. Tiden til opnåelse af den maksimale koncentration blev reduceret ved flere doser, fra et gennemsnit på 20,0 timer (interval 2,00-23,0) til 3,50 timer (interval 1,00-20,0). Det gennemsnitlige akkumuleringsindeks var 1,99, hvilket tyder på, at doxylamin akkumuleres efter gentagen dosering.
* Selvom der ikke blev observeret akkumulering for pyridoxin, var det gennemsnitlige akkumuleringsindeks for den aktive hovedmetabolit pyridoxal 5'-phosphat 2,61 efter administration af flere doser. Tiden til opnåelse af den maksimale koncentration blev let påvirket ved flere doser fra et gennemsnit på 21,0 timer (interval 15,0-23,9) til 15,0 timer (interval 2,00-24,0).

I et klinisk mad-effekt crossover-studie med enkeltdosis-effekt udført hos 23 raske, præmenopausale kvinder:

* Administration af et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold forsinkede absorptionen af doxylamin, pyridoxin og pyridoxinmetabolitter. Denne forsinkelse var forbundet med lavere spidskoncentrationer af doxylamin, pyridoxin og pyridoxal.
* Absorptionsgraden for pyridoxin var nedsat. Virkningen af mad på spidskoncentrationen og absorptionsgraden af pyridoxinkomponenten er mere kompleks, fordi pyridoxinmetabolitter såsom pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-phosphat og pyridoxamin 5'-phosphat også bidrager til biologisk aktivitet.
* Mad reducerede biotilgængeligheden af pyridoxin signifikant, idet maden sænkede dets Cmax og AUC med henholdsvis ca. 67 % og 37 % sammenlignet med fastetilstande. I modsætning hertil påvirkede mad ikke Cmax og AUC for den aktive hovedmetabolit pyridoxal 5'-phosphat.

Fordeling

Doxylamin har en lav proteinbinding (ubundet fraktion på 28,7 % i rotter), er meget permeabel og er ikke et substrat for P-glycoprotein, hvilket fører til en bred fordeling i væv. Doxylamin krydser blod-hjerne-barrieren og har en høj affinitet for H1-receptorer.

Pyridoxin har en stærk proteinbinding, primært til albumin. Dets metabolitter, pyridoxal og pyridoxal 5'-phosphat, er henholdsvis delvist og næsten fuldstændigt bundet til albumin i plasma. Dets vigtigste aktive metabolit pyridoxal 5'-phosphat (PLP) tegner sig for mindst 60% af cirkulerende vitamin B6-koncentrationer.

Biotransformation

Doxylamin biotransformeres i leveren primært af cytochrom P450-enzymerne CYP2D6, CYP1A2 og CYP2C9 til dets hovedmetabolitter N-desmethyl-doxylamin og N,N-didesmethyldoxylamin. Pyridoxin er et prodrug, der primært metaboliseres i leveren, med en høj first pass-effekt. Det metaboliske skema for pyridoxin er komplekst med dannelse af primære og sekundære metabolitter sammen med interkonvertering tilbage til pyridoxin. Pyridoxin og dets metabolitter pyridoxal, pyridoxamin, pyridoxal 5'-phosphat og pyridoxamin 5'-phosphat bidrager til biologisk aktivitet.

Elimination

De vigtigste metabolitter af doxylamin, N-desmethyl-doxylamin og N,N-didesmethyl­doxylamin udskilles af nyrerne.

Renal elimination er også den vigtigste udskillelsesvej for derivater af pyridoxinmetabolisme (rapporteret til at være 74 % af en 100 mg intravenøs dosis af pyridoxin), hovedsageligt som den inaktive form 4-pyridoxinsyre.

Ved formulering som en tablet med modificeret udløsning, er den terminale eliminationshalveringstid for doxylamin og pyridoxin efter enkeltdosisadministration henholdsvis 12,43 timer og 0,27 timer.

*Nedsat leverfunktion:* Der er ikke udført farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion:* Der er ikke udført farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra tilgængelige data for toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Reproduktionstoksicitet

I et reproduktionstoksicitets-studie i rotter af et lægemiddel, der indeholdt lige store koncentrationer af doxylaminhydrogensuccinat og pyridoxinhydrochlorid, blev maternel toksicitet kun observeret ved eksponeringer, der anses for langt over den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for klinisk anvendelse. Udviklingstoksicitet (herunder nedsat prænatal levedygtighed og reduceret føtal kropsvægt pr. kuld, reduceret føtal ossifikation i forreste distale lemmer) forekom kun ved tilstedeværelse af maternel toksicitet (ved doser fra 60 gange den maksimale anbefalede humane baseret på mg/m2). Ingen teratogene virkninger er rapporteret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumtrisilicat

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Overtræk

Hypromellose (E 464)

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Talkum (E 553b)

Silica, kolloid vandfri

Natriumhydrogencarbonat (E500)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Triethylcitrat

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Rød jernoxid

Simeticon emulsion

Voksbehandling

Carnaubavoks

Trykfarve

Shellak (E904)

Allura rød AC aluminiumlak (E129)

Propylenglycol (E1520)

Indigocarmin aluminumlak (E132)

Simeticon

Ammoniumhydroxid 28% (E527)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af OPA/aluminium/PVC/Aluminium

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 40 og 60 tabletter med modificeret udløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L

Avenida Miralcampo 7

Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66650

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. marts 2025