

1. LEGEMIDLETS NAVN

Embagyn 20 mg / 20 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 20 mg doksylaminhydrogensuksinat og 20 mg pyridoksinhydroklorid. Embagyn består av en enterodrasjert kjerne som inneholder 10 mg doksylaminhydrogensuksinat og 10 mg pyridoksinhydroklorid, og en komponent (flere lag) med øyeblikkelig frisetting som inneholder 10 mg doksylaminhydrogensuksinat og 10 mg pyridoksinhydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 0,008 mg Allurarød AC aluminiumslake (E129), et azo-fargestoff.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting

Rosa, rund, filmdrasjert tablett med et rosa bilde av en gravid kvinne på den ene siden og bokstaven «D» på den andre siden. Tabletten er ca. 9 mm i diameter og 4 mm i tykkelse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Embagyn er indisert for symptomatisk behandling av svangerskapskvalme og -oppkast hos gravide kvinner ≥ 18 år som ikke responderer på konservativ behandling (f.eks. livsstils- og kostholdsendringer).

Bruksbegrensninger: Kombinasjonen doksylamin/pyridoksin har ikke blitt undersøkt ved tilfeller av hyperemesis gravidarum (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose for Embagyn er én tablett (20 mg / 20 mg) ved leggetid på dag 1 og dag 2. Dersom symptomene ikke er tilstrekkelig kontrollert på dag 2, kan dosen økes på dag 3 til én tablett (20 mg / 20 mg) om morgenen og én tablett (20 mg / 20 mg) ved leggetid (totalt to tabletter per dag). Maksimalt anbefalt dose er to tabletter daglig; én om morgenen og én ved leggetid (gir en maksimal daglig dose på 40 mg / 40 mg). Embagyn skal tas som en daglig behandling som foreskrevet og ikke ved behov. Fortsatt behov for Embagyn bør revurderes underveis i graviditeten.

Noen kvinner kan oppnå symptomkontroll ved bruk av intermediære doser på 30 mg / 30 mg. Denne dosen kan ikke oppnås med Embagyn 20 mg / 20 mg. Det finnes andre formuleringer med doksylaminhydrogensuksinat/pyridoksinhydroklorid som gir større fleksibilitet for dosejustering i henhold til symptomenes alvorlighetsgrad. Ved bruk av Embagyn 20 mg / 20 mg tabletter med modifisert frisetting består den maksimale anbefalte døgndosen (40 mg / 40 mg) av kun to tabletter daglig.

For å forebygge plutselig tilbakefall av svangerskapskvalme og -oppkast anbefales gradvis nedtrapping av Embagyn før behandlingen avsluttes helt.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det bør imidlertid utvises forsiktighet på grunn av potensial for nedsatt metabolisme, og dosejustering er en mulighet (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det bør imidlertid utvises forsiktighet på grunn av potensial for akkumulering av metabolitter, og dosejustering er en mulighet (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Embagyn anbefales ikke til bruk hos barn under 18 år på grunn av mangel på kliniske data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Embagyn skal tas på tom mage sammen med et glass vann (se pkt. 4.5). For å bevare de magesyreresistente egenskapene skal enterotablettene svelges hele og må ikke knuses, deles eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Samtidig bruk med monoaminoksidasehemmere (MAOI-er) eller bruk av Embagyn i inntil 14 dager etter seponering av MAOI-er (se pkt. 4.5)
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet kan forårsake somnolens på grunn av de antikolinerge egenskapene til doksyaminhydrogensuksinat, som er et antihistamin (se pkt. 4.8).

For kvinner som samtidig bruker CNS-dempende midler, inkludert alkohol, anbefales det å unngå bruk av dette legemidlet (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet har antikolinerge egenskaper, og det skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har økt intraokulært trykk, trangvinklet glaukom, magesår med stenose, pyloroduodenal obstruksjon og blærehalsobstruksjon da den antikolinerge effekten av dette legemidlet kan forverre disse tilstandene.

Dette legemidlet skal også brukes med forsiktighet hos pasienter som lider av astma eller andre luftveissykdommer, som for eksempel kronisk bronkitt og lungeemfysem. Det er vist at antihistaminer reduserer volumet av bronkieslim og øker slimets viskositet, noe som gjør det vanskeligere å hoste opp slim fra bronkiene. Dette kan medføre luftveisobstruksjon som kan forverre disse tilstandene. Derfor bør det utvises forsiktighet hos denne pasientgruppen.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data. Metabolismen til doksyamin og pyridoksin kan imidlertid i teorien bli redusert ved nedsatt leverfunksjon. I teorien kan det også forekomme akkumulering av metabolitter ved nedsatt nyrefunksjon.

Embagyn inneholder pyridoksinhydroklorid, en vitamin B6-analog, og derfor bør ekstra inntak via kosthold og vitamin B6-tilskudd vurderes.

Kombinasjonen doksyamin/pyridoksin har ikke blitt undersøkt ved tilfeller av hyperemesis gravidarum, og det må derfor utvises forsiktighet. Disse pasientene skal behandles av en spesialist. Tidlig behandling av symptomer relatert til morgenkvalme som ofte ses ved graviditet, er anbefalt for å forhindre utvikling til hyperemesis gravidarum (se pkt. 4.1).

Fotosensitivitetsreaksjoner: Ved bruk av visse antihistaminer er det observert økt sensitivitet for sollys, inkludert tilfeller av fotodermatitt. Selv om dette ikke er observert ved bruk av doksyamin, bør man likevel unngå soling under behandlingen.

Ototoksiske medikamenter: Sederende antihistaminer i gruppen etanolaminer, som f.eks. doksyamin, kan maskere faresignalene knyttet til skade forårsaket av ototoksiske legemidler, slik som blant annet antibakterielle aminoglykosider, karboplatin, cisplatin, klorokin og erytromycin.

Det bør utvises forsiktighet hos epileptiske pasienter siden antihistaminer noen ganger har blitt assosiert med paradoksale hypereksitabilitetsreaksjoner, selv ved terapeutiske doser.

På grunn av redusert svetting forårsaket av antikolinerge effekter, kan antihistaminer forverre symptomer på dehydrering og heteslag.

Det bør tas spesielle forholdsregler hos pasienter med lang QT-syndrom fordi flere antihistaminer kan forlenge QT-intervallet, selv om denne effekten ikke har vært observert spesifikt ved bruk av doksyamin ved terapeutiske doser.

Det skal vurderes hvorvidt pasienter med hypokalemi eller andre elektrolyttforstyrrelser bør behandles.

Risikoen for misbruk og legemiddelavhengighet ved bruk av doksyamin er lav. Forekomst av tegn som tyder på misbruk eller avhengighet skal overvåkes nøye, særlig hos pasienter som tidligere har hatt avhengighetssykdom.

Det har vært rapporter om falskt positivt resultat i urinprøver ved testing for metadon, opiater og fensyklidinofosfat (PCP) ved bruk av doksyaminhydrogensuksinat/pyridoksinhydroklorid (se pkt. 4.5).

Interferens med allergitesting av hud

Antihistaminer kan hemme den kutane histaminresponsen på allergenekstrakter, og behandlingen med antihistaminer bør stanses flere dager før testing av hud.

Dette legemidlet inneholder allurarød AC aluminiumslake (E129), et azo-fargestoff, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kjente eller teoretisk mulige interaksjoner med antihistaminer i gruppen etanolaminer:

- Antikolinergika (trisykliske antidepressiva, MAOI, nevroleptika): kan forsterke toksisiteten på grunn av sine antikolinerge effekter. Monoaminoksidasehemmere (MAOI-er) forlenger og intensiverer de antikolinerge effektene av antihistaminer, og samtidig behandling med MAOI-er eller bruk av Embagyn i inntil 14 dager etter seponering av MAOI-er er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- Sedativer (barbiturater, benzodiazepiner, antipsykotika, opioide analgetika): kan forsterke den sederende effekten.

- Samtidig bruk med CNS-dempende midler, inkludert alkohol, hypnotika og beroligende legemidler anbefales ikke. Kombinasjonen kan forårsake kraftig døsighet (se pkt. 4.8).
- Antihypertensiva med sederende effekt på sentralnervesystemet (spesielt alfa-metyldopa) anbefales ikke fordi de kan forsterke den sederende effekten hvis de administreres samtidig med antihistaminer.
- Alkohol: økt toksisitet, sammen med endret intellektuell og psykomotorisk kapasitet, har vært rapportert i enkelte studier. Denne mekanismen er ikke fastslått.
- Natriumoksybat er ikke anbefalt i kombinasjon med doksyamin på grunn av sin betydelige hemmende effekt på sentralnervesystemet.
- Ototoksiske legemidler: Sederende antihistaminer i gruppen etanolaminer, som f.eks. doksyamin, kan maskere faresignalene knyttet til skade forårsaket av ototoksiske legemidler, slik som antibakterielle aminoglykosider.
- Fotosensibiliserende legemidler: Samtidig bruk av antihistaminer og andre fotosensibiliserende legemidler, som f.eks. amiodaron, kinidin, imipramin, doksepin, amitriptylin, griseofulvin, klorfeniramin, piroksikam, furosemid og kaptopril, kan medføre ekstra fotosensibiliserende effekter.
- Siden det finnes flere antihistaminer som kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av legemidler som forlenger QT-intervallet unngås (f.eks. antiarytmika, visse antibiotika, visse legemidler mot malaria, visse antihistamine legemidler, visse lipidsenkende legemidler eller visse nevroleptika).
- På grunn av mangel på data skal samtidig bruk med alle potente hemmere av CYP450-isoenzymer som en forsiktighetsregel unngås (f.eks. azolderivater eller makrolider).
- Samtidig bruk av legemidler som kan forårsake elektrolyttforstyrrelser, slik som hypokalemi og hypomagnesemi (f.eks. visse diuretika), skal unngås.

Den antikolinerge effekten av doksyamin, en av komponentene i dette legemidlet, kan medføre falske negative resultater ved hudtesting av hypersensitivitet med antigene ekstrakter. Det anbefales å stanse behandlingen flere dager før testen igangsettes.

Kjente eller teoretisk mulige interaksjoner med pyridoksin

- Reduserer effekten av levodopa. Dette skjer imidlertid ikke så lenge det også administreres en hemmer av dopadekarboksylase.
- Reduserte plasmanivåer av visse antiepileptika, som fenobarbital og fenytoin, er sett.
- Visse legemidler som hydroksyzin, isoniazid og penicillamin kan påvirke pyridoksin og øke behovet for vitamin B6.

Matvarer

En studie av mat/effekt har vist at når tablettene tas sammen med mat kan det forekomme ytterligere forsinkelse i inntreden av effekt av dette legemidlet samt redusert absorpsjon (se pkt. 5.2). Derfor skal dette legemidlet tas på tom mage sammen med et glass vann (se pkt. 4.2).

Interferens med urinprøver som tester for metadon, opiater og PCP

Falske positive urinprøver som tester for metadon, opiater og PCP kan forekomme ved bruk av doksyaminhydrogensuksinat/pyridoksinhydroklorid. Bekreftende tester, som f.eks. GC-MS (Gas Chromatography Mass Spectrometry), skal benyttes for å bekrefte identiteten til substansen ved en eventuell positiv immunoanalyse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dette legemidlet er beregnet for bruk av gravide kvinner.

En stor mengde data på gravide kvinner, inkludert to metaanalyser med over 168 000 pasienter og 18 000 eksponeringer for doksyamin/pyridoksin-kombinasjonen i første trimester, indikerer verken misdannelser eller toksisitet hos fostre eller nyfødte ved bruk av doksyaminhydrogensuksinat og pyridoksinhydroklorid.

Amming

Den molekylære vekten av doksylaminhydrogensuksinat er så lav at legemidlet er forventet å gå over i morsmelk. Det er rapportert om opphisselse, irritabilitet og sedasjon hos diende spedbarn som antas å ha blitt eksponert for doksylaminhydrogensuksinat via morsmelk. Spedbarn med apné eller andre respirasjonssyndromer kan være spesielt sårbare for de sedative effektene av dette legemidlet, noe som kan føre til en forverring av tilstanden.

Pyridoksinhydroklorid/metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er ikke rapportert om bivirkninger hos spedbarn som antas å ha blitt eksponert for pyridoksinhydroklorid via morsmelk hos mennesker.

Nyfødte og spedbarn kan være mer følsomme for effektene av antihistaminer og for paradoksal irritabilitet og opphisselse, og en risiko for nyfødte/spedbarn kan derfor ikke utelukkes. Dette legemidlet er ikke anbefalt under amming.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med dette legemidlet skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data for mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Embagyn har moderat til stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Embagyn kan forårsake somnolens og tåkesyn, særlig de første dagene av behandlingen (se pkt. 4.8). Kvinner skal unngå å delta i aktiviteter som krever full mental oppmerksomhet, f.eks. å kjøre eller betjene store maskiner, mens de bruker Embagyn, inntil legen gir dem klarsignal til å delta i slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Informasjon om bivirkninger er utledet fra kliniske studier og global erfaring etter markedsføring.

Det finnes omfattende klinisk erfaring knyttet til bruk av Embagyn (kombinasjonen av doksylaminhydrogensuksinat og pyridoksinhydroklorid). I en dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert studie som varte i 15 dager og inkluderte 261 kvinner med svangerskapskvalme og -oppkast, var den hyppigst rapporterte bivirkningen ($\geq 5\%$ og overgikk forekomst ved placebo) somnolens (128 ble behandlet med placebo og 133 med doksylaminhydrogensuksinat/pyridoksinhydroklorid).

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring ved bruk av dette legemidlet og andre tilsvarende legemidler med samme virkestoff.

Bivirkninger er klassifisert i henhold til MedDRA organklasser og i henhold til følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkningsfrekvensen rapportert etter markedsføring kan ikke fastslås, ettersom bivirkningene er observert ved spontanrapportering. Derfor er frekvens for alle disse bivirkningene registrert som «ikke kjent».

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	hemolytisk anemi	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhet	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	forvirringstilstand	Mindre vanlige
	opphisselse	Sjeldne
	angst, desorientering, insomni, irritabilitet, mareritt	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	somnolens	Svært vanlige
	svimmelhet	Vanlige
	tremor, anfall	Sjeldne
	hodepine, migræne, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Ikke kjent
Øyesykdommer	diplopi, glaukom	Mindre vanlige
	tåkesyn, nedsatt syn	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	Mindre vanlige
	vertigo	Ikke kjent
Hjertesykdommer	palpitasjoner, takykardi	Ikke kjent
Karsykdommer	ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	økt bronkiesekresjon	Vanlige
	dyspné	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	munntørhet	Vanlige
	kvalme, oppkast	Mindre vanlige
	abdominal distensjon, abdominale smerter, forstoppelse, diaré	Ikke kjent
Hud- og underhuds-sykdommer	fotosensitivitetsreaksjon	Mindre vanlige
	hyperhidrose, pruritus, utslett, makulopapuløst utslett	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	dysuri, urinretensjon	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue	Vanlige
	asteni, perifert ødem	Mindre vanlige
	ubehag i brystet, malaise	Ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kraftig døsighet kan forekomme dersom Embagyn tas sammen med CNS-dempende midler, inkludert alkohol (se pkt. 4.4 og 4.5).

Antikolinerge effekter av Embagyn kan bli modifisert og intensivert av monoaminoksidasehemmere (MAOI-er) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Mulige negative antikolinerge effekter assosiert med bruken av antihistaminer generelt, inkluderer: tørhet i munn og nese og svelg, dysuri, urinretensjon, vertigo, synsforstyrrelser, tåkesyn, diplopi, tinnitus, akutt labyrintitt, insomni, tremor, nervøsitet, irritabilitet og ansiktsdyskinesi. Det har forekommet tetthet i brystet, fortykket bronkiesekresjon, hvesing, nesetetthet, svetting, frysninger, tidlig mens, toksisk psykose, hodepine, svakhet og parestesi.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni hos noen få pasienter som fikk visse antihistaminer. Det forekom også økt appetitt og/eller vektøkning hos pasienter som fikk antihistaminer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Embagyn er en formulering med modifisert frisetting, og det kan derfor være at tegn og symptomer ikke vil merkes umiddelbart.

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering kan inkludere rastløshet, munntørrehet, utvidede pupiller, søvnighet, vertigo, mental forvirring og takykardi.

Ved toksiske doser har doksylamin antikolinerge effekter, inkludert anfall, rabdomyolyse, akutt nyresvikt, arytmier, torsade de pointe og død.

Behandling

Ved overdosering består behandlingen av aktivert kull, skylling av hele tarmen og symptomatisk behandling. Behandlingen bør være i samsvar med etablerte retningslinjer for behandling.

Pediatrisk populasjon

Det er rapportert om dødsfall på grunn av doksylaminoverdose hos barn. Tilfellene av overdose har vært karakterisert av koma, grand mal-anfall og kardiorespiratorisk stans. Barn virker å ha høyere risiko for kardiorespiratorisk stans. Det er rapportert om en toksisk dose for barn på mer enn 1,8 mg/kg. Et barn på 3 år døde 18 timer etter å ha inntatt 1000 mg doksylaminhydrogensuksinat. Det finnes imidlertid ingen korrelasjon mellom mengden inntatt doksylamin, doksylaminnivå i plasma og klinisk symptomatologi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihistaminer til systemisk bruk, ATC-kode: R06AA59

Virkningsmekanisme

Embagyn har virkningen til to urelaterte stoffer. Doksylaminhydrogensuksinat (et antihistamin) og pyridoksinhydroklorid (vitamin B6) har kvalmedepende og antiemetisk aktivitet.

Doksylaminhydrogensuksinat er et etanolamin-derivat og er et førstegenerasjons antihistamin med kompetitiv, reversibel og uspesifikk blokkerende virkning på H1-reseptorer.

Doksylaminhydrogensuksinat er også en uspesifikk antagonist som blokkerer andre reseptorer, som f.eks. sentrale eller perifere muskarinerge reseptorer. Den antiemetiske effekten av doksylamin er også assosiert med blokkering av sentrale kolinerge og H1-reseptorer, men denne virkningsmekanismen er ukjent.

Pyridoksinhydroklorid, et vannløselig vitamin, konverteres til pyridoksal, pyridoksamin, pyridoksal 5'-fosfat og pyridoksamin 5'-fosfat. Selv om pyridoksal 5'-fosfat er den viktigste aktive antiemetiske metabolitten, bidrar også de andre metabolittene til den biologiske aktiviteten.

Virkningsmekanismen til kombinasjonen av doksylaminhydrogensuksinat og pyridoksinhydroklorid for å behandle svangerskapskvalme og -oppkast har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av kombinasjonen av doksylaminhydrogensuksinat og pyridoksinhydroklorid ble sammenlignet med placebo i en dobbeltblindet randomisert multisenterstudie som inkluderte 261 voksne kvinner i alderen 18 år og eldre. Gjennomsnittlig svangerskapsalder ved studieopptak var 9,3 uker, i gestasjonsområdet 7–14 uker.

Effektstudien er gjennomført med en enterotablettformulering med 10 mg doksylamin og 10 mg pyridoksin. Selv om frisettingsmønsteret for Embagyn 20 mg / 20 mg med modifisert frisetting (med en komponent med øyeblikkelig frisetting og en enterodrasjert komponent) er forskjellig fra frisettingsmønsteret til formuleringen med 10 mg / 10 mg enterotablett med doksylamin og pyridoksin, ble det observert sammenlignbare eksponeringer (90 % KI innenfor 80–125 %) for AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for doksylamin og pyridoksal 5'-fosfat etter administrasjon av den samme daglige dosen, og derfor støtter resultatene fra effektstudien med 10 mg / 10 mg enterotablett også tablettformuleringen med Embagyn 20 mg / 20 mg.

To enterotabletter (10 mg / 10 mg) ble administrert ved leggetid på dag 1. Dersom symptomene på kvalme og oppkast vedvarte til ettermiddagen på dag 2, ble kvinnen instruert om å ta sin vanlige dose med to tabletter ved leggetid den kvelden, og deretter én tablett om morgenen og to tabletter ved leggetid samme dag fra dag 3. Basert på en evaluering av gjenværende symptomer under klinikkbesøk på dag 4 (± 1 dag), kan det være at kvinnen har fått beskjed om å ta en ekstra tablett midt på ettermiddagen. Det ble tatt maksimalt fire tabletter per dag (én om morgenen, én midt på ettermiddagen og to ved leggetid) opptil en maksimal daglig dose på 40 mg doksylamin og 40 mg pyridoksin.

I løpet av behandlingsperioden fikk 60 % av pasientene behandlet med legemidlet, den maksimale daglige dosen på 40 mg doksylamin og 40 mg pyridoksin.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline på dag 15 i PUQE-score (Pregnancy Unique Quantification of Emesis). En PUQE-score inkluderer antall daglige oppkastepisoder, antall daglige brekningsepisoder og varighet av daglig kvalme målt i timer. Dette gir en total symptomscore som går fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlige symptomer).

Ved baseline var gjennomsnittlig PUQE-score 9,0 i gruppen som fikk preparatet og 8,8 i placebo-gruppen. Det var en gjennomsnittlig reduksjon fra baseline på 0,9 (95 % konfidensintervall 0,2 til 1,2 med p-verdi 0,006) (forbedring i kvalme- og oppkastsymptomer) i PUQE-score på dag 15 hos de som fikk preparatet sammenlignet med de som fikk placebo (se tabell 1).

Tabell 1 - Endring fra baseline for primært endepunkt, PUQE-score (Pregnancy Unique Quantification of Emesis) på dag 15*

PUQE-score**	Doksylaminhydrogensuksinat + pyridoksinhydroklorid	Placebo	Behandlingsforskjell [95 % konfidensintervall]
Baseline	9,0 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 2,1	
Endring fra baseline på dag 15	-4,8 $\pm$ 2,7	-3,9 $\pm$ 2,6	-0,9 [-1,2; -0,2] §

* Intent-to-Treat-populasjon med LOCF (Last Observation Carried Forward)

** En PUQE-score inkluderte antall daglige oppkastepisoder, antall daglige brekningsepisoder og varighet av daglig kvalme målt i timer. Dette gir en total symptomscore som går fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlige symptomer). Baseline ble definert som PUQE-score på tidspunktet for første studiebesøk.

§ Beregnet Cohens d effektstørrelse = 0,34. Forskjellen i gjennomsnittlig reduksjon i PUQE-score er vurdert som en «middels stor effekt» i henhold til Cohens d effektstørrelse (på 0,34) der $>0,20$ = middels effekt.

I litteraturen er sikkerhet og effekt av kombinasjonen av doksylaminhydrogensuksinat og pyridoksinhydroklorid vist i behandlingen av svangerskapskvalme og -oppkast hos gravide kvinner.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Embagyn hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. (Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til Embagyn er karakterisert basert på friske, ikke-gravide voksne kvinner i en enkeltdosestudie (én tablett) og en flerdosestudie (to tabletter per dag fra dag 1 til 11).

Absorpsjon

Doksylamin og pyridoksin absorberes via mage-tarm-kanalen, hovedsakelig i jejunum.

Når preparatet er formulert som en tablett med modifisert frisetting, ble median maksimal plasmakonsentrasjon av doksylamin og pyridoksin etter administrasjon av en enkeltdose oppnådd innen henholdsvis 4,5 og 0,5 timer.

Administrasjon av flere doser resulterte i:

- Økte konsentrasjoner av doksylamin i tillegg til en økning i C_{max} med 1,8 og i AUC med 2,0. Tid til maksimal konsentrasjon ble redusert ved bruk av flere doser, fra gjennomsnittlig 20,0 timer (i området 2,00–23,0) til 3,5 timer (i området 1,00–20,0). Gjennomsnittlig akkumuleringsindeks var 1,99, og det tyder på at doksylamin akkumuleres etter flere doser.
- Selv om det ikke ble observert akkumulering for pyridoksin, var gjennomsnittlig akkumuleringsindeks for den viktigste aktive metabolitten pyridoksal 5'-fosfat 2,61 etter administrasjon av flere doser. Tid til maksimal konsentrasjon ble noe påvirket ved bruk av flere doser, fra gjennomsnittlig 21,0 timer (i området 15,0–23,9) til 15 timer (i området 2,00–24,0).

I en enkeltdose overkrysningsstudie av mat/effekt som ble gjennomført med 23 friske, premenopausale kvinner fant man følgende:

- Administrasjon av et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold forsinket absorpsjonen av doksylamin, pyridoksin og pyridoksin-metabolitter. Denne forsinkelsen ble assosiert med lavere maksimale konsentrasjoner av doksylamin, pyridoksin og pyridoksal.
- Absorpsjonsgraden for pyridoksin ble redusert. Effekten mat har på den maksimale konsentrasjonen og absorpsjonsgraden for pyridoksin-komponenten er mer kompleks fordi pyridoksin-metabolitter slik som pyridoksal, pyridoksamin, pyridoksal 5'-fosfat og pyridoksamin 5'-fosfat også bidrar til biologisk aktivitet.
- Inntak av mat reduserer biotilgjengeligheten for pyridoksin signifikant og reduserer dets C_{max} og AUC med henholdsvis cirka 67 % og 37 %, sammenlignet med fastende tilstand. Mat påvirket derimot ikke C_{max} og AUC for den viktigste aktive metabolitten pyridoksal 5'-fosfat.

Distribusjon

Doksylamin har lav proteinbinding (ubundet fraksjon på 28,7 % hos rotte), høy permeabilitet og er ikke et substrat for P-glykoprotein, noe som fører til bred distribusjon i vev. Doksylamin passerer blod-hjerne-barrieren og har høy affinitet for H1-reseptorer.

Pyridoksin har høy proteinbinding, primært til albumin. Dets metabolitter, pyridoksal og pyridoksal 5'-fosfat, er henholdsvis delvis og nesten fullstendig bundet til albumin i plasma. Hovedmetabolitten pyridoksal 5'-fosfat (PLP) utgjør minst 60 % av sirkulerende vitamin B6-konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Doksylamin metaboliseres i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450-enzymene CYP2D6, CYP1A2 og CYP2C9, og omdannes til hovedmetabolittene N-desmetyl-doksylamin og

N,N-didesmetyldoksylamin. Pyridoksin er et prodrug som primært metaboliseres i leveren, med en høy førstepassasje-effekt. Den metabolske prosessen for pyridoksin er kompleks, og det dannes primære og sekundære metabolitter, i tillegg til at det foregår interkonvertering tilbake til pyridoksin. Pyridoksin og dets metabolitter, pyridoksal, pyridoksamin, pyridoksal 5'-fosfat og pyridoksamin 5'-fosfat, bidrar til biologisk aktivitet.

Eliminasjon

Hovedmetabolittene til doksylamin, N-desmetyl-doksylamin og N,N-didesmetyldoksylamin, utskilles via nyrene.

Den viktigste eliminasjonsveien for pyridoksin-derivatene er nyrene (rapportert å være 74 % av en intravenøs dose på 100 mg pyridoksin), og de skilles hovedsakelig ut som den inaktive formen 4-pyridoksinsyre.

Når preparatet er formulert som en tablett med modifisert frisetting, er den terminale halveringstiden for doksylamin og pyridoksin etter administrasjon av en enkeltdose henholdsvis 12,43 og 0,27 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på tilgjengelige data på toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

I en reproduksjonstoksisitetsstudie med rotter ved bruk av et preparat som inneholder lik konsentrasjon av doksylaminhydrogensuksinat og pyridoksinhydroklorid, ble maternal toksisitet kun sett hos rotter som ble eksponert for doser langt over den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer liten klinisk relevans.

Utviklingstoksisitet (inkludert nedsatt prenatal levedyktighet, redusert fostervekt per kull og redusert ossifisering av fremre distale lemmer) forekom kun ved tilstedeværelse av maternal toksisitet (ved doser fra 60 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker basert på mg/m²). Ingen teratogene effekter er rapportert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumtrisilikat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, vannfri og kolloidal

Drasjering

Hypromellose (E464)
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Talkum (E553b)
Silika, vannfri og kolloidal
Natriumhydrogenkarbonat (E500)

Natriumlaurylsulfat (E487)
Trietylsitrat
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Rødt jernoksid
Simetikonemulsjon

Voks

Karnaubavoks

Trykkfarge

Skjellakk (E904)
Allurarød AC aluminiumslake (E129)
Propylenglykol (E1520)
Indigokarmin aluminiumslake (E132)
Simetikon
Ammoniumhydroksid (28 %) (E527)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av OPA/aluminium/PVC/aluminium.

Pakningsstørrelser på 10, 20, 30, 40 og 60 tabletter med modifisert frisetting. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Exeltis Healthcare S.L
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 21-14255

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

10.05.2023