

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Embagn 10 mg/10 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 10 mg di doxilamina idrogeno succinato e 10 mg di piridossina cloridrato.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 0,008 mg di rosso allura AC lacca di alluminio (E129). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente (compressa)

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda con un'immagine rosa di una donna incinta su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Embagn è indicato per il trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza (NVP) in donne che non rispondono a una gestione conservativa.

Limiti di impiego: L'associazione doxilamina/piridossina non è stata studiata in caso di iperemesi gravidica (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose iniziale raccomandata è di due compresse prima di coricarsi (Giorno 1). Se tale dose consente di controllare i sintomi il giorno successivo, la paziente può continuare ad assumere due compresse prima di coricarsi. Se tuttavia i sintomi persistono fino al pomeriggio del Giorno 2, la paziente deve proseguire con la dose consueta di due compresse prima di coricarsi (Giorno 2) e il Giorno 3 deve assumere tre compresse (una compressa al mattino e due compresse prima di coricarsi). Se queste tre compresse non controllano adeguatamente i sintomi al Giorno 3, la paziente può assumere quattro compresse iniziando il Giorno 4 (una compressa al mattino, una compressa a metà pomeriggio e due compresse prima di coricarsi).

La dose massima raccomandata è di quattro compresse (una al mattino, una a metà pomeriggio e due prima di coricarsi) al giorno.

Embagn deve essere assunto come prescrizione quotidiana e non al bisogno. La necessità continua di Embagn deve essere rivalutata man mano che la gravidanza procede.

Per prevenire un improvviso ritorno di nausea e vomito, sintomi della gravidanza, si raccomanda una diminuzione graduale della dose di Embagyn al momento dell'interruzione della somministrazione.

#### Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, si raccomanda prudenza a causa della potenziale riduzione del metabolismo, è possibile adeguare il dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, si raccomanda prudenza a causa del potenziale accumulo di metaboliti, è possibile adeguare il dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Embagyn non è raccomandato per l'uso in bambini al di sotto di 18 anni di età, a causa della mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Embagyn deve essere somministrato a stomaco vuoto con un bicchiere d'acqua (vedere paragrafo 4.5). Le compresse gastroresistenti devono essere deglutite intere e non devono essere schiacciate, divise o masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Uso concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di potenti inibitori degli isoenzimi CYP450.

Porfiria.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Questo medicinale può causare sonnolenza a causa delle proprietà anticolinergiche della doxilamina idrogeno succinato, un antistaminico (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di questo medicinale non è raccomandato se la paziente sta assumendo simultaneamente depressivi del sistema nervoso centrale (SNC), incluso l'alcol (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale ha proprietà anticolinergiche e pertanto deve essere usato con cautela in pazienti con: aumento della pressione intraoculare, glaucoma ad angolo stretto, ulcera peptica stenotante, ostruzione pilorica-duodenale e ostruzione del collo vescicale, poiché gli effetti anticolinergici di questo medicinale possono peggiorare queste condizioni.

Questo medicinale deve essere usato con cautela anche in pazienti con asma o altri disturbi respiratori, come bronchite cronica ed enfisema polmonare. È stato dimostrato che gli antistaminici riducono il volume delle secrezioni bronchiali e ne aumentano la viscosità, rendendo più difficile l'espettorazione bronchiale. Ciò può causare ostruzione respiratoria,

che potrebbe peggiorare tali condizioni. Risulta quindi necessario porre particolare attenzione in questi pazienti.

Questo medicinale deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica o renale. Non ci sono dati disponibili. Tuttavia, il metabolismo della doxilamina e della piridossina può essere teoricamente ridotto in presenza di compromissione epatica. Inoltre, in presenza di compromissione renale potrebbe prodursi un accumulo teorico di metaboliti.

Questo medicinale contiene piridossina cloridrato, un analogo della vitamina B6; pertanto, assunzioni aggiuntive di vitamina B6 dalla dieta e da integratori devono essere valutate.

C'è un'esperienza limitata sull'uso dell'associazione doxilamina/piridossina nei casi di iperemesi gravidica. Queste pazienti devono essere trattate da uno specialista. Per prevenire la progressione a iperemesi gravidica si raccomanda un trattamento precoce dei sintomi correlati alla nausea mattutina tipica in gravidanza. Si deve usare cautela in pazienti con iperemesi gravidica, poiché questa associazione non è stata studiata in questi casi (vedere paragrafo 4.1).

Reazioni di fotosensibilità: Anche se non è stata rilevata con la doxilamina, è stata osservata una maggiore sensibilità cutanea alla luce solare, con fotodermatite, con l'assunzione di alcuni antistaminici; pertanto, si deve evitare l'esposizione solare durante il trattamento.

Medicinali ototossici: Antistaminici sedativi della classe dell'etanolamina come la doxilamina potrebbero mascherare i segni indicativi di danno causati da medicinali ototossici come aminoglicosidi antibatterici, carboplatino, cisplatino, cloroquina ed eritromicina, per citarne alcuni.

Si deve prestare attenzione nel caso di pazienti epilettici, in quanto gli antistaminici sono stati talvolta associati a reazioni di ipereccitabilità con effetto paradossale, anche a dosi terapeutiche.

A causa della riduzione della sudorazione causata dagli effetti anticolinergici, gli antistaminici possono aggravare i sintomi di disidratazione e i colpi di calore.

Devono essere adottate particolari precauzioni nei pazienti con sindrome del QT lungo, in quanto diversi antistaminici possono prolungare il citato intervallo QT, anche se questo effetto non è stato osservato specificamente con la doxilamina a dosi terapeutiche.

Ipotassiemia o altri squilibri elettrolitici.

Il rischio di abuso e di dipendenza dalla doxilamina è basso. La comparsa di segni indicativi di abuso o dipendenza deve essere monitorata con attenzione, specialmente in pazienti con una storia di disturbi da uso di farmaco.

#### *Interferenza con test allergici cutanei*

Gli antistaminici possono sopprimere la risposta istaminica cutanea agli estratti di allergeni e la loro somministrazione deve essere interrotta alcuni giorni prima di effettuare i test cutanei.

Con l'uso di doxilamina idrogeno succinato/piridossina cloridrato sono stati segnalati test di screening delle urine falsi positivi per metadone, oppiacei e fenciclidina fosfato (PCP) (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene rosso allura AC lacca di alluminio (E129), che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### Interazioni note o teoriche con antistaminici della classe delle etanolamine:

- Agenti anticolinergici (antidepressivi triciclici, I-MAO, neurolettici): possono potenziare la tossicità a causa dell'aggiunta dei loro effetti anticolinergici.
- Sedativi (barbiturici, benzodiazepine, agenti antipsicotici, analgesici oppioidi): possono potenziare l'azione ipnotica.
- Medicinali antipertensivi con effetto sedativo sul sistema nervoso centrale (soprattutto alfa-metildopa) in quanto possono potenziare l'effetto sedativo se somministrati insieme agli antistaminici.
- Alcol: in alcuni studi è stata rilevata una maggiore tossicità, con capacità intellettiva e psicomotoria alterata. Il meccanismo non è stato definito.
- Sodio oxibato come combinazione non raccomandata con doxilamina a causa del suo importante effetto depressivo centrale.
- Medicinali ototossici: Antistaminici sedativi della classe dell'etanolamina come la doxilamina potrebbero mascherare i segni indicativi di danno causati da medicinali ototossici come aminoglicosidi antibatterici.
- Medicinali con effetto fotosensibilizzante: L'uso concomitante di antistaminici con altri medicinali fotosensibilizzanti come amiodarone, chinidina, imipramina, doxepina, amitriptilina, griseofulvina, clorfenamina, piroxicam, furosemide, captopril, per citarne alcuni, può causare effetti fotosensibilizzanti aggiuntivi.
- Dato che vari agenti antistaminici possono prolungare l'intervallo QT, nonostante tale effetto non sia stato osservato con la doxilamina a dosi terapeutiche, l'uso concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo deve essere evitato (ad esempio medicinali antiaritmici, alcuni antibiotici, alcuni antimalarici, alcuni antistaminici, alcuni medicinali antilipemici o alcuni agenti neurolettici).
- L'uso concomitante degli inibitori del citocromo P-450 deve essere evitato (ad esempio derivati azolici o macrolidi).
- L'uso concomitante di medicinali che causano squilibri elettrolitici come ipopotassiemia o ipomagnesiemia (ad es. alcuni diuretici) deve essere evitato.

Gli effetti anticolinergici della doxilamina, un componente di questo medicinale, possono portare a falsi negativi nei test cutanei di ipersensibilità con gli estratti di antigeni. Si raccomanda di interrompere il trattamento alcuni giorni prima di iniziare il test.

##### Interazioni note o teoriche con piridossina

- Riduce l'effetto della levodopa anche se ciò non si verifica in caso di co-somministrazione con un inibitore della dopa decarbossilasi.
- È stata descritta una riduzione nei livelli plasmatici di alcuni antiepilettici come fenobarbitale e fenitoina.
- Alcuni medicinali come idroxizina, isoniazide o penicillamina possono interferire con la piridossina e aumentare il fabbisogno di vitamina B6.

## Cibo

Uno studio sugli effetti del cibo ha dimostrato che il ritardo nell'inizio dell'azione di questo medicinale può essere ulteriormente posticipato e che può avvenire una riduzione dell'assorbimento se le compresse vengono assunte con il cibo. Pertanto, questo medicinale deve essere assunto a stomaco vuoto con un bicchiere d'acqua (vedere paragrafo 4.2).

## Interferenza con screening delle urine per metadone, oppiacei e PCP

Con l'uso di doxilamina idrogeno succinato/piridossina cloridrato possono verificarsi test di screening delle urine falsi positivi per metadone, oppiacei e PCP. I test di conferma, come la spettrometria di massa gascromatografica (GC-MS), devono essere utilizzati per confermare l'identità della sostanza in caso di risultato positivo del test immunologico.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Questo medicinale è destinato all'uso nelle donne in gravidanza.

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di gravidanza) indica assenza di malformazioni e di tossicità feto/neonatale per doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato.

### Allattamento

Il peso molecolare della doxilamina idrogeno succinato è sufficientemente basso da potersi attendere un passaggio nel latte materno. Eccitazione, irritabilità e sedazione sono state riportate in lattanti presumibilmente esposti a doxilamina idrogeno succinato attraverso il latte materno. I lattanti con apnea o altre sindromi respiratorie possono essere particolarmente vulnerabili agli effetti sedativi di questo medicinale, con il risultato di un peggioramento dell'apnea o delle condizioni respiratorie.

La piridossina cloridrato/metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non sono state segnalate reazioni avverse in neonati presumibilmente esposti a piridossina cloridrato attraverso il latte materno.

Poiché i neonati possono essere più sensibili agli effetti degli antistaminici e a irritabilità ed eccitazione paradossa, non si può escludere un rischio per neonati/lattanti. Questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere/astenersi dalla terapia con questo medicinale tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Questo medicinale può causare sonnolenza e visione offuscata soprattutto nei primi giorni di trattamento. Le donne devono evitare di svolgere attività che richiedono una completa prontezza mentale, come guidare veicoli o usare macchinari pesanti, durante l'uso di questo medicinale, fino a quando non vengono autorizzate a farlo dal loro medico.

## 4.8 Effetti indesiderati

### a. Riepilogo del profilo di sicurezza

Le informazioni sulle reazioni avverse derivano da studi clinici e dall'esperienza post-marketing in tutto il mondo.

C'è stata una vasta esperienza clinica riguardo all'uso di questa associazione di medicinali (doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato). In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo della durata di 15 giorni sono state incluse 261 donne con nausea e vomito in gravidanza, di cui 128 trattate con placebo e 133 con doxilamina idrogeno succinato/piridossina cloridrato. L'età gestazionale media al momento dell'arruolamento era di 9,3 settimane; l'intervallo di gestazione era fra 7 e 14 settimane. L'incidenza degli eventi avversi emersi dal trattamento è stata simile sia per il gruppo trattato, sia per il gruppo placebo. La reazione avversa riportata con maggiore frequenza ( $\geq 5\%$  e superiore al tasso con il placebo) è stata la sonnolenza.

### b. Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza degli studi clinici e/o sull'uso post-marketing con questo medicinale e con altri medicinali simili contenenti gli stessi principi attivi.

Gli effetti indesiderati vengono rappresentati in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA con l'uso delle seguenti convenzioni per la frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); molto rara ( $<1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La frequenza delle reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing non può essere determinata poiché queste derivano da report spontanei. Di conseguenza, la frequenza di queste reazioni avverse è indicata come "non nota".

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Effetto indesiderato</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia emolitica	Rara
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità	Non nota
Disturbi psichiatrici	stato confusionale	Non comune
	agitazione	Rara
	ansia, disorientamento, insonnia, irritabilità, incubi	Non nota
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza	Molto comune
	capogiro	Comune
	tremore, convulsioni	Rara
	cefalea, emicrania, parestesia, iperattività psicomotoria	Non nota
Patologie dell'occhio	diplopia, glaucoma	Non comune
	visione offuscata, compromissione della visione	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	Non comune
	vertigini	Non nota

Patologie cardiache	palpitazioni, tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	ipotensione ortostatica	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	aumentata secrezione bronchiale	Comune
	dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	bocca secca	Comune
	nausea, vomito	Non comune
	distensione addominale, dolore addominale, stipsi, diarrea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	reazioni di fotosensibilità	Non comune
	iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare	Non nota
Patologie renali e urinarie	disuria, ritenzione urinaria	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza	Comune
	astenia, edema periferico	Non comune
	fastidio al torace, malessere	Non nota

#### c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Può verificarsi sonnolenza grave se questo medicinale viene assunto insieme a deprimenti del SNC, incluso l'alcol (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gli effetti anticolinergici di questo medicinale possono essere prolungati e potenziati dagli inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I possibili effetti avversi anticolinergici associati all'uso di antistaminici come classe in generale includono: secchezza di bocca, naso e gola; disuria; ritenzione urinaria; vertigini, disturbi visivi, visione offuscata, diplopia, tinnito; labirintite acuta; insonnia; tremori, nervosismo; irritabilità; e discinesia facciale. Si sono verificati costrizione toracica, addensamento delle secrezioni bronchiali, respiro sibilante, congestione nasale, sudorazione, brividi, mestruazioni precoci, psicosi tossica, cefalea, svenimento e parestesia.

Raramente sono state riportate agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia in pochi pazienti trattati con alcuni antistaminici. In pazienti trattati con antistaminici si sono anche verificati aumento dell'appetito e/o aumento di peso.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Questo medicinale è una formulazione a rilascio ritardato; pertanto, i segni e i sintomi possono non manifestarsi immediatamente.

## Sintomi

I segni e i sintomi di sovradosaggio possono comprendere irrequietezza, secchezza della bocca, pupille dilatate, sonnolenza, vertigini, confusione mentale e tachicardia.

A dosi tossiche, la doxilamina mostra effetti anticolinergici, compresi convulsioni, rabdomiolisi, insufficienza renale acuta, aritmie, torsione di punta e morte.

## Gestione

In caso di sovradosaggio, il trattamento comprende lavaggio gastrico o carbone attivo, irrigazione dell'intero intestino e trattamento sintomatico. La gestione deve essere conforme alle linee guida di trattamento stabilite.

## Popolazione pediatrica

Sono stati riportati casi di morte da sovradosaggio di doxilamina in bambini. I casi di sovradosaggio erano caratterizzati da coma, crisi convulsive da grande male e arresto cardiorespiratorio. I bambini sembrano essere a maggior rischio di arresto cardiorespiratorio. È stata riportata una dose tossica per i bambini superiore a 1,8 mg/kg. Un bambino di 3 anni è morto 18 ore dopo aver ingerito 1.000 mg di doxilamina idrogeno succinato. Tuttavia, non c'è correlazione fra la quantità di doxilamina ingerita, il livello plasmatico di doxilamina e la sintomatologia clinica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico, codice ATC: R06AA59.

#### Meccanismo d'azione

Questo medicinale fornisce l'azione di due composti non correlati fra loro. La doxilamina idrogeno succinato (un antistaminico) e la piridossina cloridrato (vitamina B6) forniscono un'attività antinausea e antiemetica.

La doxilamina idrogeno succinato è un derivato dell'etanolamina, un antistaminico di prima generazione che blocca in modo competitivo, reversibile e non specifico i recettori H1. È anche un antagonista non specifico che blocca altri recettori come i recettori muscarinici centrali o periferici. L'azione antiemetica della doxilamina è anche associata al blocco dei recettori H1 e colinergici centrali, nonostante il meccanismo di azione sia sconosciuto.

La piridossina cloridrato, una vitamina idrosolubile, è convertita in piridossale, piridossamina, piridossale-5'-fosfato e piridossamina-5'-fosfato. Sebbene il piridossale-5'-fosfato sia il principale metabolita antiemetico, anche gli altri metaboliti contribuiscono all'attività biologica.

Il meccanismo d'azione dell'associazione doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato per trattare la nausea e il vomito da gravidanza non è stato stabilito.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale sono state confrontate con placebo in uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco su 261 donne adulte di età pari o superiore a 18 anni. L'età gestazionale media al momento dell'arruolamento era di 9,3 settimane;



l'intervallo di gestazione era fra 7 e 14 settimane. Due compresse di questo medicinale sono state somministrate prima di coricarsi al Giorno 1. Se i sintomi di nausea e vomito persistevano fino al pomeriggio del Giorno 2, si prescriveva alla donna di assumere la consueta dose di due compresse prima di coricarsi quella sera e, iniziando dal Giorno 3, di assumere una compressa al mattino e due prima di coricarsi. Sulla base della valutazione dei sintomi rimanenti durante la visita clinica al Giorno 4 ( $\pm 1$  giorno), si poteva prescrivere alla donna di assumere un'ulteriore compressa a metà pomeriggio. Sono state assunte al massimo quattro compresse (una al mattino, una a metà pomeriggio e due prima di coricarsi) al giorno.

Durante il periodo di trattamento, il 19% delle pazienti trattate con il medicinale è rimasto a due compresse al giorno, il 21% a tre compresse al giorno, e il 60% ha assunto quattro compresse al giorno.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale al Giorno 15 del punteggio di Quantificazione Unica dell'Emesi in Gravidanza (PUQE). Il punteggio PUQE comprende il numero di episodi giornalieri di vomito, il numero di conati giornalieri e la durata della nausea giornaliera in ore, per un punteggio totale dei sintomi valutato fra 3 (nessun sintomo) e 15 (più gravi).

Allo stadio basale, il punteggio PUQE medio era 9,0 nel braccio trattato e 8,8 nel braccio placebo. C'è stata una diminuzione media (miglioramento dei sintomi di nausea e vomito) di 0,9 (intervallo di confidenza al 95% da 0,2 a 1,2 con valore p di 0,006) dallo stadio basale nel punteggio PUQE al Giorno 15 con questo medicinale a confronto con placebo (vedere tabella 1).

**Tabella 1 – Variazione dallo stadio basale nell'endpoint primario, punteggio di Quantificazione Unica dell'Emesi in Gravidanza (PUQE) al giorno 15\***

Punteggio PUQE **	Doxilamina idrogeno succinato + Piridossina cloridrato	Placebo	Differenza del trattamento [intervallo di confidenza 95%]
Stadio basale	9,0 $\pm$ 2,1	8,8 $\pm$ 2,1	
Variazione dallo stadio basale al Giorno 15	-4,8 $\pm$ 2,7	-3,9 $\pm$ 2,6	-0,9 [-1,2, -0,2]

\* Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione portata a termine.

\*\* Il punteggio di Quantificazione Unica dell'Emesi in Gravidanza (PUQE) comprende il numero di episodi giornalieri di vomito, il numero di conati giornalieri e la durata della nausea giornaliera in ore, per un punteggio totale dei sintomi valutato fra 3 (nessun sintomo) e 15 (più gravi). Lo stadio basale è stato definito come punteggio PUQE completato alla visita di arruolamento.

In letteratura, la sicurezza e l'efficacia di Embagyn sono state dimostrate in studi clinici, studi di coorte e metaanalisi. La vasta esperienza post-marketing e le numerose pubblicazioni continuano a supportare la valutazione positiva del rapporto beneficio-rischio di questo medicinale nel trattamento di NVP in donne incinte.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di nausea e vomito in gravidanza (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di questo medicinale è stata caratterizzata in donne adulte sane non incinte. I risultati di farmacocinetica di doxilamina e piridossina, compresi i metaboliti della

vitamina B<sub>6</sub>, piridossale, piridossale-5'-fosfato, piridossamina e piridossamina-5'-fosfato, sono riassunti nelle tabelle da 2 a 5.

### Assorbimento

Uno studio in aperto a dose singola (due compresse) e a dosi multiple (quattro compresse al giorno) è stato condotto per valutare la sicurezza e il profilo farmacocinetico di questo medicinale somministrato a donne adulte sane non incinte. Le dosi singole (due compresse prima di coricarsi) sono state somministrate nei Giorni 1 e 2. Le dosi multiple (una compressa al mattino, una nel pomeriggio e due prima di coricarsi) sono state somministrate nei Giorni 3-18.

I campioni di sangue per le analisi farmacocinetiche sono stati prelevati prima e dopo la dose nei Giorni 2 e 18 e anche solo pre-dose prima di coricarsi (minima) nei Giorni 9, 10, 11, 16, 17 e 18.

Doxilamina e piridossina vengono assorbite nel tratto gastrointestinale, prevalentemente al livello del digiuno.

Le C<sub>max</sub> di doxilamina e piridossina vengono raggiunte entro rispettivamente 7,5 e 5,5 ore (vedere tabella 2).

**Tabella 2 – Farmacocinetica dopo somministrazione di dose singola e dosi multiple di Embagyn in donne adulte sane non incinte**

	Dose singola			Dosi multiple		
	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)
<b>Doxilamina</b>	1 280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
<b>Piridossina</b>	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
<b>Piridossale</b>	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1 587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
<b>Piridossale-5'-fosfato</b>	1 536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6 099,7 ± 1 383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
<b>Piridossamina</b>	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
<b>Piridossamina-5'-fosfato</b>	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

La somministrazione di dosi multiple ha determinato un aumento delle concentrazioni di doxilamina nonché aumenti della C<sub>max</sub> e della AUC<sub>0-last</sub> di assorbimento. Il tempo di raggiungimento della concentrazione massima non è influenzato da dosi multiple. L'indice di accumulo medio è maggiore di 1,0 e suggerisce che la doxilamina si accumula a seguito di dosaggi multipli (vedere tabella 3).

Sebbene non sia stato osservato accumulo per la piridossina, l'indice di accumulo medio per ogni metabolita (piridossale, piridossale-5'-fosfato e piridossamina-5'-fosfato e piridossamina-5'-fosfato) è maggiore di 1,0 a seguito di somministrazione di dosi multiple. Il tempo di raggiungimento della concentrazione massima non è influenzato da dosi multiple (vedere tabella 2).

**Tabella 3 – Farmacocinetica della doxilamina e della piridossina a seguito di somministrazione di dose singola e di dosi multiple di Embagyn a donne adulte sane non incinte**

		AUC <sub>0-last</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)
<b>Doxilamina</b> Media±DS N=18	<b>Singola</b>	911,4 ± 205,6	1 280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	10,1 ± 2,1
	<b>Multipla</b>	3 661,3 ± 1 279,2	3 721,5 ± 1 318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6	11,9 ± 3,3
<b>Piridossina</b> Media±DS N=18	<b>Singola</b>	39,3 ± 16,5	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	0,5 ± 0,2
	<b>Multipla</b>	59,3 ± 33,9	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3	0,5 ± 0,1

La somministrazione di cibo ritarda l'assorbimento sia di doxilamina, sia di piridossina. Questo ritardo è associato ad una riduzione delle concentrazioni di picco di doxilamina, ma l'entità dell'assorbimento non è influenzata (vedere tabella 4).

L'effetto del cibo sulla concentrazione di picco e sull'entità dell'assorbimento del componente piridossina è più complesso perché anche i metaboliti piridossale, piridossamina, piridossale-5'-fosfato e piridossamina-5'-fosfato contribuiscono all'attività biologica. Il cibo riduce significativamente la biodisponibilità di piridossina e piridossale abbassando le loro C<sub>max</sub> e AUC di circa il 50% rispetto alla condizione di digiuno. Al contrario, il cibo aumenta leggermente la C<sub>max</sub> del piridossale-5'-fosfato e l'entità dell'assorbimento. Come per piridossamina e piridossamina-5'-fosfato, la velocità e l'entità dell'assorbimento sembrano diminuire a stomaco pieno.

**Tabella 4 - Farmacocinetica della doxilamina e della piridossina a seguito di somministrazione di Embagyn in condizioni di digiuno e a stomaco pieno a donne adulte sane non incinte**

		AUC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)
<b>Doxilamina</b> Media±DS N=42	<b>A digiuno</b>	1 407,2 ± 336,9	1 447,9 ± 332,2	94,9 ± 18,4	5,1 ± 3,4	12,6 ± 3,4
	<b>A stomaco pieno</b>	1 488,0 ± 463,2	1 579,0 ± 422,7 <sup>a</sup>	75,7 ± 16,6	14,9 ± 7,4	12,5 ± 2,9 <sup>a</sup>
<b>Piridossina</b> Media±DS N=42	<b>A digiuno</b>	33,8 ± 13,7	39,5 ± 12,9 <sup>c</sup>	35,5 ± 21,4	2,5 ± 0,9	0,4 ± 0,2 <sup>c</sup>
	<b>A stomaco pieno</b>	18,3 ± 14,5	24,2 ± 14,0 <sup>b</sup>	13,7 ± 10,8	9,3 ± 4,0	0,5 ± 0,2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> N=37; <sup>b</sup> N=18; <sup>c</sup> N=31

### Distribuzione

La piridossina è altamente legata alle proteine, primariamente all'albumina. Il suo principale metabolita attivo piridossale-5'-fosfato (PLP) rappresenta almeno il 60% delle concentrazioni circolanti di vitamina B<sub>6</sub>.

### Biotrasformazione

La doxilamina viene metabolizzata nel fegato attraverso la N-dealchilazione nei suoi principali metaboliti, N-desmetildoxilamina e N,N-didesmetildoxilamina.

La piridossina è un profarmaco metabolizzato principalmente nel fegato.

## Eliminazione

I principali metaboliti della doxilamina, N-desmetildoxilamina e N,N-didesmetildoxilamina, vengono escreti dai reni.

L'emivita terminale di eliminazione di doxilamina e piridossina è rispettivamente di 12,6 ore e 0,4 ore (vedere tabella 5).

**Tabella 5 – Emivita terminale di eliminazione ( $T_{1/2el}$ ) per Embagyn somministrato come dose singola di due compresse in condizioni di digiuno in donne adulte sane non incinte**

	$t_{1/2el}$ (h)
Doxilamina	12,6 ± 3,4
Piridossina	0,4 ± 0,2
Piridossale	2,1 ± 2,2
Piridossale-5'-fosfato	81,6 ± 42,2
Piridossamina	3,1 ± 2,5
Piridossamina-5'-fosfato	66,5 ± 51,3

*Compromissione epatica:* Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica.

*Compromissione renale:* Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base dei dati disponibili di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

#### Tossicità della riproduzione

In uno studio di tossicità riproduttiva nei ratti con un medicinale contenenti uguali concentrazioni di doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato, la tossicità materna è stata osservata solo a esposizioni considerate sufficientemente superiori rispetto all'esposizione umana massima, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico. La tossicità sullo sviluppo (inclusa ridotta vitalità prenatale e ridotto peso corporeo fetale per figliata, ridotta ossificazione fetale negli arti distali anteriori) si è verificata solo in presenza di tossicità materna (a dosi da 60 volte la dose massima raccomandata per l'uomo in base a  $mg/m^2$ ). Non sono stati riportati effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Magnesio trisilicato

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

#### Rivestimento

Ipromellosa (E464)

Macrogol (400) (E1521)

Macrogol (8000) (E1521)

Copolimero di acido metacrilico ed etil-acrilato (1:1)

Talco (E553b)  
Silice colloidale anidra  
Sodio idrogeno carbonato (E500)  
Sodio laurilsolfato (E487)  
Trietilcitrato  
Simeticone emulsione  
Titanio diossido (E171)  
Polisorbato 80 (E433)  
Cera  
Cera Carnauba  
Inchiostro di stampa  
Gommalacca (E904)  
Rosso allura AC lacca di alluminio (E129)  
Glicole propilenico (E1520)  
Indigotina, lacca di alluminio (E132)  
Simeticone

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

42 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio.

Confezioni da 10, 20, 30, 40, 50 e 60 compresse gastroresistenti. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Exeltis Italia S.r.l.  
Via Lombardia, 2/A  
20068 Peschiera Borromeo (MI)  
Italia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

048743013 - "10 mg/10 mg compresse gastroresistenti" 20 compresse in blister  
OPA/AI/PVC/AI  
048743025 - "10 mg/10 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister  
OPA/AI/PVC/AI  
048743037 - "10 mg/10 mg compresse gastroresistenti" 40 compresse in blister  
OPA/AI/PVC/AI  
048743049 - "10 mg/10 mg compresse gastroresistenti" 10 compresse in blister  
OPA/AI/PVC/AI  
048743052 - "10 mg/10 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister  
OPA/AI/PVC/AI  
048743064 - "10 mg/10 mg compresse gastroresistenti" 50 compresse in blister  
OPA/AI/PVC/AI

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**