

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bonjesta 20 mg/20 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 20 mg di doxilamina idrogeno succinato e 20 mg di piridossina cloridrato. Bonjesta è compreso di un nucleo con rivestimento enterico contenente 10 mg di doxilamina idrogeno succinato e 10 mg di piridossina cloridrato e un rivestimento multistrato a rilascio immediato contenente 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), un colorante azoico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

Compressa rosa, rotonda, rivestita con film con l'immagine rosa di una donna incinta su un lato e la lettera "D" sull'altro. La dimensione della compressa è di circa 9 mm di diametro e 4 mm di spessore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bonjesta è indicato per il trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza (NVP) in donne in gravidanza ≥ 18 anni di età che non rispondono a una gestione conservativa (cioè cambiamento dello stile di vita e della dieta).

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 di Bonjesta è di una compressa (20mg/20mg) prima di coricarsi al Giorno 1 e al Giorno 2. Se i sintomi non sono adeguatamente controllati al Giorno 2, la dose può essere aumentata al Giorno 3 a una compressa aggiuntiva (20 mg/20 mg) al mattino e una compressa (20 mg/20 mg) prima di coricarsi (per un totale di due compresse al giorno).

La dose massima raccomandata è di due compresse al giorno, una al mattino e una prima di coricarsi (per una dose massima giornaliera di 40 mg/40 mg). Bonjesta deve essere assunto come prescrizione quotidiana e non al bisogno. La necessità continua di Bonjesta deve essere rivalutata man mano che la gravidanza procede.

Alcune donne possono raggiungere il controllo dei sintomi a dosi intermedie di 30 mg/30 mg. Questa dose non è raggiungibile con Bonjesta 20 mg/20 mg. Sono disponibili altre formulazioni di doxilamina idrogeno succinato/piridossina cloridrato che forniscono una maggiore flessibilità per regolare la dose in base alla gravità dei sintomi. Con Bonjesta 20 mg/20 mg formulazione in compresse a rilascio modificato, la dose massima giornaliera raccomandata di 40 mg/40 mg consiste di sole due compresse al giorno.

Per prevenire un improvviso ritorno di nausea e vomito, sintomi della gravidanza, si raccomanda una diminuzione graduale della dose di Bonjesta 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

Bonjesta 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.

Bonjesta 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 per preservare le proprietà gastroresistenti.

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) o uso di Bonjesta fino a 14 giorni dopo l'interruzione degli I-MAO (vedere paragrafo 4.5).

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 stenosante, 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.

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

L'associazione doxilamina/piridossina non è stata studiata nei casi di iperemesi gravidica; pertanto, occorre prestare attenzione. 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 (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.

Deve essere valutata l'idoneità del trattamento di pazienti con ipopotassiemia o altri disturbi 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.

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

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.

Questo medicinale contiene rosso allura AC lacca di alluminio (E129), un colorante azoico, 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. Gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) prolungano e intensificano gli effetti anticolinergici degli antistaminici e il trattamento concomitante con IMAO o l'uso di Bonjesta fino a 14 giorni dopo la cessazione degli IMAO è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
- Sedativi (barbiturici, benzodiazepine, agenti antipsicotici, analgesici oppioidi): possono potenziare l'azione ipnotica.
- Non è raccomandato l'uso concomitante con depressori del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi alcol, sedativi ipnotici e tranquillanti. La combinazione può provocare grave sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).
- Medicinali antipertensivi con effetto sedativo sul sistema nervoso centrale (in particolare 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 intellettuale 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, clorfeniramina, 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).
- A causa della mancanza di dati, l'uso concomitante con tutti i potenti inibitori degli isoenzimi CYP450 deve essere evitato come misura precauzionale (ad es. 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 idrossizina, 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 (vedere paragrafo 5.2). 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, comprese due meta-analisi con oltre 168.000 pazienti e 18.000 esposizioni all'associazione doxilamina/piridossina durante il primo trimestre, non indica malformazioni né tossicità fetale/neonatale di 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.

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 paradosse, 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

Bonjesta ha un'influenza da moderata a notevole sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Bonjesta può causare sonnolenza e visione offuscata, soprattutto durante i primi giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Le donne devono evitare di svolgere attività che richiedono una completa prontezza mentale, come guidare veicoli o usare macchinari pesanti, durante l'uso di Bonjesta, 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 dell'associazione di Bonjesta (doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato). La reazione avversa riportata con maggiore frequenza ($\geq 5\%$ e superiore al tasso con il placebo) è stata la sonnolenza in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo della durata di 15 giorni, che ha coinvolto 261 donne con nausea e vomito durante la gravidanza (128 trattate con placebo e 133 con doxilamina idrogeno succinato/piridossina cloridrato).

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".

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
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, crisi convulsiva	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	bocca secca	Comune

gastrointestinali	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 Bonjesta viene assunto insieme a depressivi del SNC, incluso l'alcol (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gli effetti anticolinergici di Bonjesta possono essere modificati e intensificati 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

Bonjesta è una formulazione a rilascio modificato; 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 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 ad alto 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

Bonjesta 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 attivo 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 dell'associazione doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato 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.

Lo studio di efficacia è stato condotto con una formulazione in compresse gastroresistenti da 10 mg/10 mg di doxilamina e piridossina. Anche se lo schema di rilascio della formulazione in compresse a rilascio modificato da 20 mg/20 mg (con un rilascio immediato e un componente gastroresistente) (Bonjesta) è diverso dallo schema di rilascio della formulazione in compresse gastroresistenti da 10 mg/10 mg di doxilamina e piridossina, esposizioni comparabili (IC 90% entro 80-125%) per AUC, C_{max} e C_{min} sono state mostrate per doxilamina e piridossale 5'-fosfato dopo la somministrazione della stessa dose giornaliera e quindi i risultati dello studio di efficacia con la formulazione in compresse gastroresistenti da 10 mg/10 mg supporta anche la formulazione in compresse da 20 mg/20 mg di Bonjesta

Due compresse gastroresistenti da 10 mg/10 mg 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 per una dose massima giornaliera di 40 mg di doxilamina e 40 mg di piridossina.

Durante il periodo di trattamento, il 60% delle pazienti trattate con il medicinale ha assunto la dose massima giornaliera di 40 mg di doxilamina e 40 mg di piridossina.

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 con il medicinale 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 il 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.

§ Coefficiente d di Cohen calcolato = 0,34. La differenza nella riduzione del punteggio PUQE medio è considerata un "effetto medio" secondo il coefficiente d di Cohen (di 0,34) dove $>0,20$ = effetto medio.

In letteratura, la sicurezza e l'efficacia dell'associazione doxilamina idrogeno succinato e piridossina cloridrato sono state dimostrate nel trattamento di NVP in donne incinte.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bonjesta non sono state stabilite nella popolazione pediatrica. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Bonjesta è stata caratterizzata in donne adulte sane non incinte in uno studio a dose singola (una compressa) e in uno studio a dose multipla (due compresse al giorno dal Giorno 1 al Giorno 11).

Assorbimento

La doxilamina e la piridossina vengono assorbite nel tratto gastrointestinale, principalmente nel digiuno.

Quando formulato come compressa a rilascio modificato, dopo la somministrazione di una dose singola, la concentrazione plasmatica mediana di picco di doxilamina e di piridossina è stata raggiunta rispettivamente entro 4,5 e 0,5 ore.

La somministrazione di dosi multiple è risultata in:

- Aumento delle concentrazioni di doxilamina e aumento della C_{max} di 1,8 e dell'AUC di assorbimento di 2,0. Il tempo per raggiungere la concentrazione massima è stato ridotto con le dosi multiple, da una media di 20,0 ore (intervallo di 2,00-23,0) a 3,50 ore (intervallo di 1,00-20,0). L'indice medio di accumulo era 1,99, suggerendo che la doxilamina si accumula a seguito di dosi multiple.
- Sebbene non sia stato osservato alcun accumulo per la piridossina, l'indice di accumulo medio per il principale metabolita attivo piridossale 5'-fosfato è stato di 2,61 dopo la somministrazione di dosi multiple. Il tempo per raggiungere la concentrazione massima è stato leggermente influenzato dalle dosi multiple, da una media di 21,0 ore (intervallo di 15,0-23,9) a 15,0 ore (intervallo di 2,00-24,0).

In uno studio clinico crossover, a dose singola, sugli effetti del cibo, condotto su 23 donne sane in premenopausa:

- La somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi e di calorie ha ritardato l'assorbimento di doxilamina, piridossina e dei metaboliti della piridossina. Questo ritardo è stato associato a concentrazioni di picco più basse di doxilamina, piridossina e piridossale.
- Il grado di assorbimento della piridossina era diminuito. L'effetto del cibo sulla concentrazione di picco e sul grado di assorbimento del componente piridossina è più complesso perché anche i metaboliti della piridossina come piridossale, piridossamina, piridossale 5'-fosfato e piridossamina 5'-fosfato contribuiscono all'attività biologica.
- Il cibo ha ridotto significativamente la biodisponibilità della piridossina, abbassandone la C_{max} e l'AUC rispettivamente di circa il 67% e il 37%, rispetto alle condizioni di digiuno. Al contrario, il cibo non ha influenzato la C_{max} e l'AUC del principale metabolita attivo piridossale 5'-fosfato.

Distribuzione

La doxilamina ha un basso legame con le proteine (frazione non legata del 28,7% nel ratto), è altamente permeabile e non è un substrato della glicoproteina P, determinando un'ampia distribuzione nei tessuti. La doxilamina attraversa la barriera emato-encefalica e ha un'elevata affinità per i recettori H1.

La piridossina è altamente legata alle proteine, primariamente all'albumina. I suoi metaboliti, piridossale e piridossale 5'-fosfato, sono rispettivamente parzialmente e quasi completamente legati all'albumina nel plasma. Il suo principale metabolita attivo piridossale 5'-fosfato (PLP) rappresenta almeno il 60% delle concentrazioni circolanti di vitamina B₆.

Biotrasformazione

La doxilamina viene metabolizzata principalmente nel fegato dagli enzimi CYP2D6, CYP1A2 e CYP2C9 del citocromo P450, nei suoi principali metaboliti N-desmetil-doxilamina e N,N-didesmetildoxilamina. La piridossina è un profarmaco metabolizzato principalmente nel fegato, con un elevato effetto di primo passaggio. Lo schema metabolico della piridossina è complesso, con la formazione di metaboliti primari e secondari insieme all'interconversione a piridossina. La piridossina e i suoi metaboliti, piridossale, piridossamina, piridossale 5'-fosfato e piridossamina 5'-fosfato contribuiscono all'attività biologica.

Eliminazione

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

L'eliminazione renale è anche la principale via di escrezione per i derivati del metabolismo della piridossina (riportati come il 74% di una dose endovenosa di 100 mg di piridossina), principalmente come forma inattiva acido 4-piridossico.

Quando formulato come compressa a rilascio modificato, dopo la somministrazione di una dose singola, l'emivita di eliminazione terminale della doxilamina e della piridossina è rispettivamente di 12,43 e 0,27 ore.

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/m²). 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)
Copolimero di acido metacrilico ed etil-acrilato (1:1)
Talco (E553b)
Silice colloidale anidra
Sodio idrogeno carbonato (E500)
Sodio laurilsolfato (E487)
Trietilcitrato
Alcol polivinilico-parz. idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Ossido di ferro rosso

Simeticone emulsione

Cera

Cera Carnauba

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)

Rosso allura AC lacca di alluminio (E129)

Glicole propilenico (E1520)

Indigotina, lacca di alluminio (E132)

Simeticone

Idrossido di ammonio 28% (E527)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

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 o 40 compresse a rilascio modificato. 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

050532011 - "20 Mg + 20 Mg Compresse A Rilascio Modificato" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
050532023 - "20 Mg + 20 Mg Compresse A Rilascio Modificato" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
050532035 - "20 Mg + 20 Mg Compresse A Rilascio Modificato" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
050532047 - "20 Mg + 20 Mg Compresse A Rilascio Modificato" 40 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco