

Xonvea (Doxylaminsuccinat og pyridoxin)

Præparatanmeldelse: IRF har vurderet Xonvea mod graviditetskvalme og anbefaler ikke rutinemæssigt brugen, da præparatet koster betydeligt mere end behandlingsalternativer uden at være markant bedre.

IRF's samlede vurdering

Sundhedsstyrelsen (Indsatser for Rationel Farmakoterapi, IRF) vurderer, at Xonvea ikke bør benyttes regelmæssigt. Xonvea indeholder B6-vitamin og et antihistamin. Prisen er ugunstig sammenlignet med kombinationsbehandling med B6-vitamin og antihistamin. Ved maksimal dosering af Xonvea er dosis af B-vitamin lavere end anbefalingerne fra DSOG. Xonvea har vist et mindre fald på skalaen for graviditetskvalme, men det er usikkert om denne forskel er klinisk relevant. Derudover fremstår Xonvea ikke som værende markant bedre end alternativerne til behandling, da de har lignende effekter sammenlignet med placebo.

Baggrund

Godkendt indikation

Xonvea er godkendt til behandling af graviditetskvalme og -opkastning hos kvinder, der ikke responderer på konservativ behandling.

Virkningsmekanisme

Pyridoxin er B6-vitamin hvis rolle ikke er fuldkommen klarlagt, men har i forsøg vist at bedre symptomer i graviditetskvalme i kombination med doxylamin.

Doxylaminsuccinat er et 1. generations-antihistamin, som binder H1-receptorer i hjernen og udøver sin kvalmestillende effekt her.

Effekt af Xonvea

I Xonveas produktresumé lægges der særlig vægt på ét studie (pivotal-studie) fra 2010, hvor deltagerne fik målt deres PUQE-score (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis), for at kvantificere reduktionen af graviditetskvalme og -opkastninger. PUQE-score vurderes itre subjektive symptom-domæner, hvor der kan scores op til 5 point, og en maksimal samlet score på 15. Der var 261 deltagere i studiet, som havde en baselineværdi på 8,9 for både placebo og interventionsgruppe. I dette studie finder de en behandlingsforskel mellem Xonvea og placebo på -0,9 (-1,2 til -0,2)¹.

Xonvea indeholder 10 mg pyridoxin og 10 mg doxylaminsuccinat.

Effekt af behandlingsalternativer

Dansk Selskab for Obstetrisk og Gynækologi (DSOG) har en guideline om graviditetskvalme². I denne guideline er effekten af pyridoxin fremhævet fra to randomiserede forsøg. De to forsøg havde hhv. 31/28 og 167/169 forsøgsdeltagere (pyridoxin/placebo). I begge studier måles på en Visual Analog Skala (VAS) med op til 10 point. I det lille forsøg var forskellen på omkring 1 point, og i det store studie så man en mulig klinisk relevant forskel på op mod 3,5 point. DSOG anbefaler ca. 25 mg pyridoxin tre gange dagligt, maksimal dosis på 100 mg.

Bevisførelsen for den kvalmestillende effekt hos gravide af antihistaminer stammer primært fra forsøg med doxylamin og den kvalmestillende effekt antages at være en klasseeffekt for antihistaminer med overvejende H1-receptorblokerende virkning. DSOG anbefaler meclozin 25 mg to gange dagligt eller cyclizin 50 mg tre gange dagligt.

Behandlingsvejledninger om graviditetskvalme

DSOGs guideline beskriver behandlingsstrategien. Ved mild kvalme og opkast (PUQE 3-6) bør indledningsvist behandles konservativt, hvor den gravide opfordres til rigeligt væskeindtag over dagen og små hyppige måltider. Akupunktur og akupressur har vist god effekt ved kemoterapi-induceret og postoperativ kvalme, men resultaterne er mere blandende i forhold graviditetskvalme. DSOG nævner også, at der er risiko for publikationsbias ved dette, da de kun finder enkelte studier, som ikke finder effekt af akupunktur, og at der også findes mange studier, der finder effekt af placebo-akupunktur. Ved utilfredsstillende effekt kan tillæg af et kvalmestillende lægemiddel overvejes. Her anbefaler DSOG som 1. valg pyridoxin evt. sammen med et antihistamin med overvejende H1-receptorblokerende virkning, som 2. valg anbefales promethazin, metoclopramid eller ondansetron.

Ved moderat kvalme og opkast (PUQE-score > 7) og et vægttab < 5% af den prægravide vægt bør ambulantly hospitalsbehandling overvejes. Ved svære symptomer (PUQE-score > 12) og vægttab > 5% af den prægravide vægt bør indlæggelse til behandling med IV væske, thiamin og antiemetika overvejes.

Det er vigtigt at have fokus på seponering af antiemetika, fx ved gestationsalder 16+, hvor symptomerne typisk er spontant aftaget².

I DSOG's guideline anbefales dagligt indtag af pyridoxin på 75 mg, op mod en maksimal dosis på 100 mg dagligt. I Xonvea er indholdet 10 mg pyridoxin pr. tablet, og selv ved maksimalbehandling med 4 tabletter dagligt, er døgndosis fortsat under, hvad der anbefales i guidelinen. Betydningen heraf er dog ukendt, idet evidensgrundlaget for forskellig dosering af pyridoxin mod graviditetskvalme og -opkastning er sparsomt.

Overvejelser før behandling

Inden behandling startes, udregnes den gravides PUQE-score. PUQE-scoren udregnes ud fra tre spørgsmål:

1. Hvor lang tid har du følt dig forkvalmet i løbet af de sidste 24 timer?
2. Hvor mange gange har du kastet op i løbet af de sidste 24 timer?
3. Har du haft opkastbevægelser (uden der kommer noget med op) i løbet af de sidste 24 timer?

Spørgsmålene besvares med en rangering fra 1-5, hvor 1 repræsenterer det mindste. Den samlede score er et udtryk for symptombelastning. Ved en samlet score > 7 bør den gravides tilstand konfereres med obstetrisk afdeling. Et detaljeret skema kan findes i DSOG's behandlingsvejledning².

Vurder ud fra den samlede score om den gravide kan forsøge konservativ behandling, om der skal tillægges farmakologisk intervention eller om den gravide bør henvises/konfereres med relevant afdeling.

Graviditet og amning

Xonvea er beregnet til gravide kvinder, og der findes en stor mængde data for gravide kvinder, som indikerer, at der ikke er nogen øget risiko for misdannelser eller føtotoksicitet ved brug af doxylaminsuccinat og pyridoxin².

Dosis og administration

Anbefalet startdosis er to tabletter ved sengetid (dag 1). Hvis denne dosis kontrollerer symptomerne tilstrækkeligt den næste dag, fortsættes denne dosis. Hvis symptomerne står på hen over eftermiddagen på dag 2, fortsættes med to tabletter ved sengetid (dag 2) og på dag 3 øges til tre tabletter (en tablet om morgenen og

to tabletter ved sengetid). Hvis disse tre tabletter ikke kontrollerer symptomerne i tilstrækkelig grad på dag 3, øges dosis til fire tabletter startende på dag 4 (en tablet om morgenen, en tablet midt på eftermiddagen og to tabletter ved sengetid). Se vejledende skema op til maksimal dosering. Xonvea bør tages på tom mave for at sikre bedst absorption¹.

Dosisvejledning for Xonvea ved graviditetskvalme				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Morgen			1	1
Eftermiddag				1
Aften	2	2	2	2

Bivirkninger og forsigtighedsregler

De hyppigste bivirkninger er døsighed, som findes hos over 10%. Træthed, svimmelhed og mundtørhed findes hos mellem 1-10%. Der er rapporteret andre bivirkninger, men frekvensen af disse er ikke kendt.

Mundtørhed og svimmelhed er velkendte antikolinerge bivirkninger, hvilket er hyppigt set blandt ældre antihistaminer. Antikolinerge effekter omfatter bl.a., men ikke kun: Svimmelhed, hukommelsesbesvær, mundtørhed, kvalme, urinretention³. Særlig opmærksomhed bør udvises, hvis den gravide i forvejen får lægemidler med antikolinerg effekt.

Samtidig brug af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret.

Interaktioner

Xonvea kan pga. sit indhold af antihistamin forstærke CNS-deprimerende effekter af fx alkohol, sovemidler eller beroligende midler, og kombinationen bør undgås.

Desuden har Xonvea vist interferens ved urinscreeninger, hvor der kan forekomme falsk-positive prøver for metadon, opiater og PCP.

Særlige forhold

Som nyt markedsført medicin, er der for Xonvea skærpet indberetningspligt⁴ de første to år på markedet, frem til d. 09-01-25. Det betyder, at alle formodede bivirkninger samt alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen indenfor 15 dage.

Der er ikke foretaget nogle direkte komparative studier, der sammenligner Xonvea direkte med den nuværende vanlige behandling.

Pris og tilskud

Xonvea fås i en pakning indeholdende 20 tabletter, til 217,85 kroner⁵. I tabel 1 er Xonvea stillet op mod behandlingsalternativer, med udgangspunkt i DSOGs guideline. Her kan det ses, at Xonvea er dyrere end alternativerne med ca. 10 kr. dagligt ved laveste behandlingsbehov.

Xonvea er blevet behandlet af medicintilskudsnet, og Lægemiddelstyrelsen har besluttet, at Xonvea ikke tildeles generelt tilskud, fordi prisen ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi⁶.

Indholdsstof	Navn	Daglig vedligeholdelsesdosis	Pris for daglig vedligeholdelsesbehandling	Tilskud
Pyridoxin (Vit. B6)	Vitamin B6 (Naturdrogeriet)*	66 mg	3,3 kr.	Nej
Meclozin	Postafen	50 mg	9,96 kr.	Nej

Cyclizin	Marzine	150 mg	7,83 kr.	Nej
Diphenhydramin ⁺	Benylan	28 mg	31,9 kr.	Nej
Billigste kombineret behandling	-	-	11,13 kr.	
Doxylaminsuccinat og pyroxidin	Xonvea	20+20-40+40 mg	21,78 kr. – 43,56 kr.	Nej

* Pris indhentet d. 03.08.23, <https://www.natur-drogeriet.dk/produkter/kosttilskud/vitaminer/b6-vitamin-22-mg-100-stk>

⁺ Findes kun som mikstur

Referencer

1. Xonvea. www.produktresume.dk. Tilgået d. 21-03-23
2. Hyperemesis Gravidarum. Guideline. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 2021
3. Sundhedsstyrelsen. Antikolinerge lægemidler [Internet]. [henvist d. 20-12-22]. Tilgængelig hos: <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/rationel-farmakoterapi/medicingennemgang/antikolinerge-laegemidler>
4. Indenrigs- og Sundhedsministeriet: Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2015/1823>
5. Medicinpriser.dk, Xonvea, d. 03-08-23
6. Lægemiddelstyrelsen. Xonvea får ikke generelt eller klausuleret tilskud. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~media/3B16DBE9BFA24CB4A1FB3914955C16BD.ashx>