

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie stosowania produktu leczniczego Xonvea® do leczenia nudności i wymiotów u kobiet w ciąży

Xonvea® as a medicine used in treatment pregnant women
with nausea and vomiting – the Polish Society of Gynecologists
and Obstetricians Experts Opinion

Piotr Sieroszewski¹, Hubert Huras², Mirosław Wielgoś³, Sebastian Kwiatkowski⁴,
Mariusz Zimmer⁵, Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz⁶

¹I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

³I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁴Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁵II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w składzie:

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski
prof. dr hab. n. med. Hubert Huras
prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski
prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2021 roku dokonał analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy, doświadczeń własnych oraz dokumentacji produktu leczniczego Xonvea®. Stanowisko przedstawia aktualny na dzień przeprowadzenia analizy stan wiedzy na ww. temat. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych, istotnych doniesień naukowych.

NUDNOŚCI I WYMIOTY U KOBIET W CIĄŻY

Obecnie dostępne dane wskazują, że poranne nudności (NVP, *nausea and vomiting of pregnancy*) wnikają ciążę w 50–80%, a wymioty i odruchy wymiotne występują u około 50% kobiet ciężarnych [1].

Dolegliwości te mogą zatem w znaczący sposób obniżyć jakość życia kobiety [2, 3], jednak nie wszystkie

ciężarne mają świadomość konieczności zgłaszania powyższych objawów podczas rutynowych wizyt ginekologicznych, traktując je jako typowy objaw ciąży [4].

U części kobiet nudności i wymioty mają charakter stałych, utrzymujących się na podobnym poziomie dolegliwości, mogą mieć również charakter postępujący, co negatywnie wpływa na jakość życia ciężarnych. W przypadku łagodnych nudności i wymiotów ciążyowych

Adres do korespondencji: Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: asm@data.pl

pomocna może być zmiana stylu życia, diety oraz stosowanie łagodzących środków alternatywnych, łagodzących niedogodności, do których należą preparaty zawierające imbir, rumianek, akupunktura lub masaże [5].

Korzystne działanie w zmniejszaniu objawów nudności stopnia łagodnego zaobserwowano, stosując preparaty imbiru. Stosowanie preparatów imbiru przez 1 tydzień u ciężarnych z małym nasileniem objawów obniża częstość nudności i wymiotów w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [6].

Wyniki niektórych badań klinicznych z randomizacją lub bez wykazały, że imbir łagodził w pewnym stopniu nudności, jednak nie wszystkie wykazały, że zmniejsza częstość i nasilenie wymiotów [7, 8].

W cięższych przypadkach niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (HG, hyperemesis gravidarum) dostępne są stosunkowo bezpieczne i skuteczne metody leczenia, a zgłaszane przez kobietę nasilenie objawów odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji, czy, kiedy i jak rozpocząć leczenie, w tym również hospitalizację ciężarnej [9].

Istotne jest odróżnienie nudności i wymiotów w ciąży od nudności i wymiotów, u których podłoża leżą inne przyczyny. Dla lepszego obrazowania i klasyfikacji, na podstawie pomiarów jakości życia i oceny nasilenia objawów w pierwszym trymestrze, został opracowany wskaźnik nasilenia nudności i wymiotów ciąży, znany jako unikalna kwantyfikacja wymiotów i nudności (PUQE, *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis*) [10] (tab. 1 [11]).

Typowe objawy związane z NVP pojawiają się u dotkniętych nimi ciężarnych zazwyczaj przed 9 tygodniem ciąży. W razie pojawienia się tego typu objawów po raz pierwszy dopiero po 9 tygodniu ciąży, należy dokładnie rozważyć inne możliwe przyczyny (tab. 2) [11].

PREPARATY ŁĄCZĄCE DOKSYLAMINĘ I WITAMINĘ B6 (PIRYDOKSYNA) A NUDNOŚCI I WYMIOTY W GRUPIE CIĘŻARNYCH

Pirydoksyna jest formą witaminy B6, która łatwo wchłania się z jelita cienkiego, a następnie jest metabolizowana w wątrobie. Główny metabolit pirydoksyny jest kofaktorem wielu enzymów włączonych w metabolizm białek, węglowodanów, kwasów nukleinowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, neurotransmitterów i porfiryn. To szerokie spektrum działania pirydoksyny może się również wiązać z działaniem przeciwwymiotnym, ale dokładny mechanizm jej działania w zmniejszeniu nudności i wymiotów pozostaje niejasny. Pirydoksyna wykazuje dużą efektywność szczególnie w redukcji nasilenia nudności [12].

Doksylamina, lek antyhistaminowy (antagonista receptorów H1), wykazuje działanie uspokajające, na-

Tabela 1. Ankieta oceniająca wskaźnik PUQE [11]

Zakreśl odpowiedź, która najlepiej pasuje do Twojej sytuacji od początku ciąży
<p>1. Jak długo średnio w ciągu dnia odczuwasz nudności?</p> <p>a) wcale (1) b) 1 godzina lub mniej (2) c) 2–3 godziny (3) d) 4–6 godzin (4) e) więcej niż 6 godzin (5)</p> <p>2. Ile razy średnio w ciągu dnia wymiotujesz?</p> <p>a) 7 lub więcej razy (5) b) 5–6 razy (4) c) 3–4 razy (3) d) 1–2 razy (2) e) nie wymiotowałam (1)</p> <p>3. Ile razy przeciętnie w ciągu dnia masz odruchy wymiotne, pozbawione treści pokarmowej?</p> <p>a) brak (1) b) 1–2 razy (2) c) 3–4 razy (3) d) 5–6 razy (4) e) 7 lub więcej (5)</p>
<p>Całkowity wynik (suma odpowiedzi 1, 2 i 3):</p> <p>1. Łagodny NVP – 6 lub mniej 2. Umiarkowany NVP – 7–12 3. Ciężki NVP – 13 lub więcej</p>

NVP – nausea and vomiting of pregnancy

senne, łagodzi objawy siennego nieżytu nosa, pokrzywki i innych reakcji alergicznych. Lek stosowany w dużych dawkach wykazuje również działanie przeciwcholinergiczne. Doksylamina jest dobrze wchłaniana w przewodzie pokarmowym.

Doksylamina i pirydoksyna niezależnie wykazują aktywności łagodzące nudności oraz aktywność przeciwwymiotną. W wielu badaniach wykazano korzystny wpływ połączenia doksylaminy i pirydoksyny w zmniejszeniu nudności i wymiotów o umiarkowanym nasileniu u kobiet ciężarnych [13, 14]. W latach 1958–1983 w Stanach Zjednoczonych dostępny był lek stanowiący połączenie pirydoksyny (10 mg) i doksylaminy (10 mg), szeroko przepisywany ciężarnym z NVP (około 25–30% wszystkich ciężarnych). Analiza hospitalizacji ciężarnych w tym okresie sugeruje, że stosowanie tych preparatów w leczeniu spektrum NVP ciążyowych skutkowało znacznie mniejszą liczbą przyjęć do szpitala z powodu ciężkich wymiotów [15].

SKUTECZNOŚĆ ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA POŁĄCZENIA PIRYDOKSYNY I DOKSYLAMINY U CIĘŻARNYCH

Skuteczność kliniczna stosowania u ciężarnych z NVP kombinacji pirydoksyna/doksylamina wykazana została w dobrze udokumentowanych badaniach.

Tabela 2. Choroby mogące być przyczyną nudności i wymiotów u kobiet w ciąży (poza NPV) [11]

Problemy żołądkowo-jelitowe
Zapalenie żołądka i jelit
Achalazja gastropareza
Choroba dróg żółciowych
Zapalenie wątroby
Niedrożność jelit
Choroba wrzodowa
Zapalenie trzustki
Zapalenie wyrostka robaczkowego
Choroby układu moczowo-płciowego
Odmiedniczkowe zapalenie nerek
Mocznica
Skřęt jajnika
Kamienie nerkowe
Warunki metaboliczne
Cukrzyca kwasica ketonowa
Porfirię
Choroba Addisona
Nadczynnořć tarczycy
Nadczynnořć przytarczyc
Zaburzenia neurologiczne
Guz rzekomy mózgu
Zmiany przedsionkowe
Migrenowe bóle głowy
Guzy ořrodkowego układu nerwowego
Limfocytowe zapalenie przysadki
Warunki psychologiczne
Stany związane z ciążą
Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży
Stan przedrzucawkowy

W wieloořrodkowym, kontrolowanym badaniu z randomizacją z 2016 roku analizowano grupę 131 cięźarnych w 7–14 tygodniu ciąży z NVP (wynik PUQE ≥ 6), leczonych połączeniem pirydoksyny (10 mg) oraz doksyłaminy (10 mg) w dawce 2–4 tabletek przez 14 dni. Stosowanie kombinacji doksyłamina/pirydoksyna wykazywało lepszy efekt w łagodzeniu objawów NVP w porównaniu z placebo. W analizie wykazano zmniejszenie nasilenia NVP, jak również poprawę samopoczucia cięźarnych już po kilku dniach stosowania leczenia w stosunku do grupy placebo. Znaczna większość kobiet przyjmujących kombinację doksyłaminy i pirydoksyny zgłosiła także chęć kontynuacji leczenia [14, 16]. W innym badaniu kontrolnym z randomizacją analizowano przypadki kobiet z nadmiernymi wymiotami i ciężką postacią NVP we wcześniejszej ciąży. Jedna grupa prewencyjnie rozpoczęła przyjmowanie kombinacji pirydoksyna/doksyłamina po uzyskaniu pozytywnego testu cięźowego, natomiast druga grupa przyjmowała kombinację leków dopiero w momencie pojawienia się pierwszych objawów NVP. Odnotowano 2,5-krotnie mniej przypadków Źrednio-cięźkich przypadków NVP u kobiet

z grupy pierwszej w porównaniu z grupą kontrolną (15,4 vs. 39,13%, $p = 0,05$) [17].

W niektórych badaniach sugeruje się również skuteczność kombinacji pirydoksyna/doksyłamina w leczeniu nie tylko NVP stopnia łagodnego i umiarkowanego, ale również stopnia ciężkiego [18]. W badaniach kanadyjskich obserwowano zmniejszenie częstości hospitalizacji cięźarnych z powodu ciężkich wymiotów po zastosowaniu kombinacji pirydoksyny [19, 20].

Podobne wyniki pokazano w badaniach pochodzących z Kanady, gdzie po 30 latach stosowania połączenia pirydoksyna/doksyłamina zasugerowano podawanie więcej niż 4 tabl./dobę, co wydaje się konieczne do osiągnięcia efektów terapeutycznych u kobiet z ciężkimi objawami NVP oraz kobiet z nadwagą lub otyłością. Co istotne, w prospektywnym badaniu obserwacyjnym nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad rozwojowych płodu związanych z ekspozycją na wyższe niż standardowe dawkowanie 4 tabl./dobę. Wykazano ponadto korzyści ze stosowania połączenia doksyłaminy/pirydoksyny profilaktycznie w przypadku ciężkich porannych nudności u kobiet, u których występowała ciężka postać NVP podczas poprzednich ciąż [21].

W dostępnych badaniach wykazano bezpieczeństwo dla płodu przy stosowaniu doksyłaminy i pirydoksyny u cięźarnych z NVP. W kilku analizach nie obserwowano różnic statystycznie istotnych w częstości występowania wad wrodzonych płodu, włączając wady serca, kończyn, rozszczep podniebienia oraz defekty układu moczowo-płciowego [22, 23].

Nie obserwowano wpływu stosowania kombinacji pirydoksyna/doksyłamina na rozwój układu nerwowego u dzieci [24, 25]. W dużym badaniu w populacji 312 dzieci w wieku 8 lat wskazano, że cięźarne z HG wykazują znacznie zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z opóźnieniem neurorozwojowym. Warto więc zwrócić uwagę na korzyść włączenia leczenia kombinacją pirydoksyna/doksyłamina już przy umiarkowanym nasileniu wymiotów, żeby nie dopuścić do rozwoju postaci bardzo nasilonych [26].

W badaniach wskazuje się również na dobrą tolerancję takiego połączenia leków oraz brak powiązania ze znacznym nasileniem skutków niepożądanych u cięźarnych. W badaniu Koren i wsp. [27] (131 cięźarnych z NVP, 7–14 tc., wynik PUQE ≥ 6 , 2–4 tabl. przez 14 dni, grupa przyjmująca placebo 125 cięźarnych) nie wykazano związku ze zwiększonym występowaniem działań niepożądanych u cięźarnych, włączając depresję, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u cięźarnych to senność i zmęczenie, wystąpiły one u 28% kobiet, które przyjmowały kombinację pirydoksyna/doksyłamina [27]. W badaniach u cięźarnych

odnotowano działania niepożądane o małym nasileniu, jak senność, bóle i zawroty głowy, suchość w ustach [28].

Połączenie witaminy B6 (pirydoksyna) z lekami z grupy doksylamin, o opóźnionym uwalnianiu, zostało zatwierdzone do leczenia nudności i wymiotów ciężarnych przez amerykańską organizację *Food and Drug Administration* (FDA) w 2013 roku [29].

Po przeprowadzeniu badań klinicznych fazy III w 2016 roku (5 stanów USA, 261 kobiety w 7–14 tc. z rozpoznaniem NVP) zatwierdzono również wersję leku o przedłużonym uwalnianiu.

Ponowne wprowadzenie połączenia tych dwóch substancji do stosowania od pierwszego trymestru ciąży i skojarzenie jej z kategorią A według FDA podkreśla jej korzystny profil bezpieczeństwa i wzmacnia zalecenie stosowania ich jako leczenia pierwszego rzutu w farmakologicznym leczeniu NVP.

Na podstawie publikacji *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) leczenie nudności i wymiotów ciążyowych samą witaminą B6 (pirydoksyna) lub skojarzeniem witaminą B6 (pirydoksyna) z doksylaminą jest bezpieczne i skuteczne i powinno być traktowane jako farmakoterapia pierwszego rzutu [11].

Produkt leczniczy Xonvea® zawierający:

- 10 mg wodorobursztynianu doksylaminy,
- 10 mg chlorowodoru pirydoksyny

jest przeznaczony do objawowego leczenia kobiet z NVP, które nie reagują na niefarmakologiczne metody leczenia.

Produkt dostępny wyłącznie na receptę.

Zarejestrowane opakowania zawierają 10, 20, 30, 40, 50, 60 tabletek dojelitowych o opóźnionym uwalnianiu.

Maksymalna zalecana dawka dobową to cztery tabletki, w dawkach podzielonych, zgodnie ze wskazaniami producenta (dwie przed snem, jedna rano i jedna po południu). Biorąc pod uwagę obserwacje kliniczne, zalecana przez Ekspertów dawka początkowa to dwie tabletki przed snem i jedna tabletką rano. W przypadku braku skuteczności zalecane uzupełnianie w godzinach popołudniowych o kolejną tabletkę. Sugerowany minimalny czas stosowania 5–7 dni.

W zależności od sytuacji klinicznej dawka preparatu powinna być dostosowana indywidualnie — zwłaszcza u pacjentek otyłych.

Produkt leczniczy Xonvea® jest przeznaczony do stosowania ciągłego i nie należy go traktować jako środek możliwy do stosowania doraźnego [30].

Analizowany produkt leczniczy Xonvea® zawiera składniki o udowodnionym działaniu (wodorobursztynian doksylaminy w połączeniu z chlorowodorkiem pirydoksyny), mające poparte badaniami znaczenie w zapobieganiu występowania nudności i wymiotów u ciężarnych u których obserwuje się zmniejszoną reakcją na nie-

farmakologiczne metody leczenia. Pozostałe składniki zawarte w preparacie są dopuszczone do stosowania w okresie ciąży.

Z uwagi na możliwe interakcje z innymi substancjami i innymi produktami leczniczymi produkt leczniczy Xonvea® powinien być stosowany wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawki nie powinny być przekraczane, a sposób dawkowania ściśle przestrzegany. Produkt leczniczy Xonvea® może mieć duży wpływ na poprawę jakości życia pacjentek dotkniętych objawami nudności i wymiotów w grupie ciężarnych i może być stosowany jako preparat pierwszego rzutu. Z uwagi jednak na możliwe interakcje z innymi substancjami oraz opisywane działania na ośrodkowy układ nerwowy (senność), należy brać to pod uwagę, wykonując codzienne czynności.

Nudności i wymioty, o ile nie występują z dużym nasileniem uniemożliwiającym normalne funkcjonowanie, nie wymagają interwencji i wdrożenia leczenia farmakologicznego. Natomiast w przypadku ekstremalnie ciężkich objawów, tak zwanych niepowściągliwych wymiotów ciężarnych, wymagana jest hospitalizacja, podczas której stosuje się uzupełnienie płynów wyrównujących zaburzenia elektrolitowe, jak również wdraża się leczenie farmakologiczne niwelujące powyższe objawy.

Można zatem wyodrębnić grupę pacjentek niewymagających interwencji lekarskiej i grupę pacjentek wymagających hospitalizacji.

Według opinii Ekspertów istnieje jednocześnie duża grupa ciężarnych, u których można zastosować leki poprawiające jakość życia, niwelujące nudności i wymioty i ułatwiające codzienne funkcjonowanie. Należy do nich produkt leczniczy Xonvea® o potwierdzonych wyżej zalecanych, bezpieczny do stosowania w czasie ciąży.

Piśmiennictwo

1. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD007575. DOI: [10.1002/14651858.CD007575.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007575.pub4). (Systematic Review).
2. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5 Suppl Understanding): S220–S227, doi: [10.1067/mob.2002.122605](https://doi.org/10.1067/mob.2002.122605), indexed in PubMed: [12011890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011890/).
3. Piwko C, Koren G, Babashov V, et al. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013; 20: e149–160.
4. O'Brien B, Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth*. 1992; 19(3): 138–143, doi: [10.1111/j.1523-536x.1992.tb00671.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-536x.1992.tb00671.x), indexed in PubMed: [1388440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1388440/).
5. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidencebased review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004; 18(4): 312–328, doi: [10.1097/00005237-200410000-00002](https://doi.org/10.1097/00005237-200410000-00002), indexed in PubMed: [15646303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15646303/).

6. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med.* 2009; 15(3): 243–246, doi: [10.1089/acm.2008.0406](https://doi.org/10.1089/acm.2008.0406), indexed in Pubmed: [19250006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19250006/).
7. Viljoen E, Visser J, Koen N, et al. A systematic review and metaanalysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014; 13: 20, doi: [10.1186/1475-2891-13-20](https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-20), indexed in Pubmed: [24642205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642205/).
8. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA.* 2016; 316(13): 1392–1401, doi: [10.1001/jama.2016.14337](https://doi.org/10.1001/jama.2016.14337), indexed in Pubmed: [27701665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701665/).
9. Brent R. Medical, social, and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(5 Suppl Understanding): S262–S266, doi: [10.1067/mob.2002.122603](https://doi.org/10.1067/mob.2002.122603), indexed in Pubmed: [12011898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011898/).
10. Koren G, Piwko C, Ahn E, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 25(3): 241–244, doi: [10.1080/01443610500060651](https://doi.org/10.1080/01443610500060651), indexed in Pubmed: [16147725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16147725/).
11. ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists Number 189, January 2018 (Replaces Practice Bulletin 153, September 2015) Committee on Obstetric Practice – This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics in collaboration with Susan M. Ramin, MD.
12. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(3 Pt 1): 881–884, doi: [10.1016/0002-9378\(95\)90359-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90359-3), indexed in Pubmed: [7573262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573262/).
13. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, et al. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0189978, doi: [10.1371/journal.pone.0189978](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189978), indexed in Pubmed: [29342163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342163/).
14. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylaminepyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 371, doi: [10.1186/s12884-016-1172-9](https://doi.org/10.1186/s12884-016-1172-9), indexed in Pubmed: [27881103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881103/).
15. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health.* 1995; 86: 66–70.
16. 1Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(6): 571.e1–571.e7, doi: [10.1016/j.ajog.2010.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.030), indexed in Pubmed: [20843504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843504/).
17. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013: 809787, doi: [10.1155/2013/809787](https://doi.org/10.1155/2013/809787), indexed in Pubmed: [23476657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23476657/).
18. Kutcher JS, Engle A, Firth J, et al. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003; 67(2): 88–97, doi: [10.1002/bdra.10034](https://doi.org/10.1002/bdra.10034), indexed in Pubmed: [12769504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769504/).
19. Bishai R, Mazzotta P, Atanackovic G, et al. Critical appraisal of drug therapy for nausea and vomiting of pregnancy: II. Efficacy and safety of diclectin (doxylamine-B6). *Can J Clin Pharmacol.* 2000; 7(3): 138–143, indexed in Pubmed: [11044759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044759/).
20. Neutel I, Johansen HI. Variation in rates hospitalization for excessive vomiting in pregnancy by Bendectin/Diclectin use in Canada. Nausea and vomiting of pregnancy. State of the art. Toronto: The Motherisk Program. 2000, 54-59.
21. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(8): 842–845, doi: [10.1177/00912700122010735](https://doi.org/10.1177/00912700122010735), indexed in Pubmed: [11504271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504271/).
22. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, et al. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology.* 1994; 50(1): 27–37, doi: [10.1002/tera.1420500105](https://doi.org/10.1002/tera.1420500105), indexed in Pubmed: [7974252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7974252/).
23. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(8): 842–845, doi: [10.1177/00912700122010735](https://doi.org/10.1177/00912700122010735), indexed in Pubmed: [11504271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504271/).
24. Nulman I, Rovet J, Barrera M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin. *J Pediatr.* 2009; 155(1): 45–50, doi: [10.1016/j.jpeds.2009.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.005), indexed in Pubmed: [19394042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394042/).
25. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs.* 2014; 16(3): 199–211, doi: [10.1007/s40272-014-0065-5](https://doi.org/10.1007/s40272-014-0065-5), indexed in Pubmed: [24574047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574047/).
26. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, et al. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 189: 79–84, doi: [10.1016/j.ejogrb.2015.03.028](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.028), indexed in Pubmed: [25898368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25898368/).
27. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 59, doi: [10.1186/s12884-015-0488-1](https://doi.org/10.1186/s12884-015-0488-1), indexed in Pubmed: [25884778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884778/).
28. Nuangchamnong N, Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *Int J Womens Health.* 2014; 6: 401–409, doi: [10.2147/IJWH.S46653](https://doi.org/10.2147/IJWH.S46653), indexed in Pubmed: [24748822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748822/).
29. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, et al. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med.* 2014; 370(12): 1081–1083, doi: [10.1056/NEJMp1316042](https://doi.org/10.1056/NEJMp1316042), indexed in Pubmed: [24645939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645939/).
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xonvea®.