

**STANOWISKO ZESPOŁU EKSPERTÓW
POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGÓW I POŁOŻNIKÓW
W ZAKRESIE STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO BONJESTA®
DO LECZENIA NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U KOBIET W CIĄŻY**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w składzie:

1. Prof. dr n. med. Piotr Sieroszewski
2. Prof. dr n. med. Hubert Huras
3. Prof. dr n. med. Mirosław Wielgoś
4. Prof. Dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski
5. Prof. dr n. med. Mariusz Zimmer
6. Prof. dr n. med. Agnieszka Seremak - Mrozikiewicz

dokonał analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy, doświadczeń własnych oraz dokumentacji produktowej produktu leczniczego Bonjesta®. Stanowisko przedstawia aktualny stan wiedzy na ww. temat. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych, istotnych doniesień naukowych.

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, na podstawie dokonanej analizy piśmiennictwa podkreśla, że przypadki wystąpienia w okresie ciąży dolegliwości związanych z porannymi nudnościami zgłasza 50-80% kobiet, przy czym, na wymioty i odruchy wymiotne uskarża się około 50% z nich [1]., należy jednak podkreślić że nie wszystkie ciężarne mogą wspominać o tym problemie, traktując go jako typowy objaw ciąży.

Należy mieć zatem na uwadze, że grupa ta może być znacząco większa, tym bardziej, że dolegliwości te w istotny sposób obniżają jakość życia kobiety [2,3,4].

U części ciężarnych nudności i wymioty mają charakter stałych, utrzymujących się na podobnym poziomie dolegliwości, jednak mogą mieć również charakter postępujący.

W przypadku łagodnych nudności i wymiotów ciążowych, pomocna może okazać się zmiana stylu życia, wprowadzenie zmian w sposobie odżywiania oraz stosowanie doraźnych środków alternatywnych, łagodzących niedogodności, do których należą preparaty zawierające m.in. imbir lub rumianek. Pomocna może okazać się również akupunktura czy masaże [5,6,7,8].

W cięższych przypadkach niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (HG - hyperemesis gravidarum) dostępne są bezpieczne i skuteczne metody leczenia, jednak kluczową rolę w podejmowaniu decyzji kiedy i jak rozpocząć leczenie, w tym ewentualną hospitalizację- odgrywa fakt i stopień nasilenia objawów. Jednak zawsze należy różnicować nudności i wymioty związane z ciążą, od nudności i wymiotów, u których podłoża leżą inne przyczyny zdrowotne [9].

Dla lepszego obrazowania i precyzyjniejszej klasyfikacji opracowano wskaźnik nasilenia nudności i wymiotów w ciąży, znany jako typowa dla ciąży kwantyfikacja wymiotów i nudności (PUQE - Pregnancy-Unique

Quantification of Emesis), gdzie podstawą pomiarów jest ocena stopnia jakości życia i nasilenia objawów - w pierwszym trymestrze ciąży[10].

Tabela 1. Ankieta - Unikalna ocena ilościowa wymiotów i nudności [11].

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

Typowe objawy nudności i wymiotów pojawiają się w grupie kobiet ciężarnych zazwyczaj jeszcze przed 9 tygodniem ciąży. W razie pojawienia się tego typu objawów, po raz pierwszy, dopiero po 9 tygodniu ciąży- należy dokonać dokładnej analizy oraz wykluczyć możliwości występowania innych przyczyn charakteryzujących się analogicznymi dolegliwościami (Tabela 2).

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

➤ Problemy żołądkowo-jelitowe

- Zapalenie żołądka i jelit
- Achalazja, gastropareza
- Choroby dróg żółciowych
- Zapalenie wątroby
- Niedrożność jelit
- Choroba wrzodowa
- Zapalenie trzustki
- Zapalenie wyrostka robaczkowego
- Choroby układu moczowo-płciowego
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Mocznicza
- Skręt jajnika
- Kamienie nerkowe
- Czynniki metaboliczne
- Cukrzycowa kwasica ketonowa
- Porfiria
- Choroba Addisona
- Nadczynność tarczycy
- Nadczynność przytarczyc
- Zaburzenia neurologiczne
- Guz rzekomy mózgu
- Zmiany przedsionkowe
- Migrenowe bóle głowy
- Guzy ośrodkowego układu nerwowego
- Limfocytowe zapalenie przysadki
- Czynniki psychologiczne
- Stany związane z ciążą
- Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży
- Stan przedrzucawkowy

PREPARATY ŁĄCZĄCE DOKSYLAMINĘ I WITAMINĘ B6 (PIRYDOKSYNA) A ICH WPLYW NA ŁAGODZENIE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW W GRUPIE KOBIET CIĘŻARNYCH

Pirydoksyna jako metabolizowana w wątrobie forma witaminy B6, charakteryzuje się łatwością wchłaniania z jelita cienkiego i wykazuje dużą efektywność w redukcji nudności [12].

Główny metabolit pirydoksyny jest kofaktorem wielu enzymów włączonych w metabolizm białek, węglowodanów, kwasów nukleinowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, neurotransmiterów i porfiryń.

Natomiast Doksyłamina, to lek antyhistaminowy (antagonista receptorów H1), dobrze wchłaniany w przewodzie pokarmowym, wykazujący działanie uspokajające, nasenne i łagodzące objawy reakcji alergicznych – np. siennego nieżytu nosa, pokrzywki i innych. Lek stosowany w dużych dawkach wykazuje również działanie przeciwocholinergiczne.

Doksyłamina i pirydoksyna stosowane niezależnie wykazują aktywność przeciw nudnościom oraz wymiotom, jednak w wielu badaniach oceniających grupę ciężarnych i możliwości łagodzenia dolegliwości o nasileniu umiarkowanym, wykazano znaczny wzrost korzyści z połączenia obu tych składników [13, 14].

W latach 1958 - 1983 w Stanach Zjednoczonych dostępny był lek stanowiący połączenie pirydoksyny (10 mg) i doksyłaminy (10 mg), szeroko przepisywany ciężarnym z NVP (około 25-30% wszystkich ciężarnych).

Analiza hospitalizacji ciężarnych w tamtym okresie sugeruje, że stosowanie tych preparatów w leczeniu nudności i wymiotów ciążyowych, skutkowało znacznie mniejszą liczbą hospitalizacji, których podłożem były wymioty stopnia ciężkiego [15].

SKUTECZNOŚĆ ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA KOMBINACJI PIRYDOKSYNA/DOKSYLAMINA W LECZENIU NUDNOŚCI I WYMIOTÓW CIĄŻOWYCH

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

W wieloośrodkowym, randomizowanym kontrolowanym badaniu z 2016 roku analizowano grupę 131 ciężarnych w 7-14 tc. z NVP (wynik PUQE ≥ 6), leczonych połączeniem pirydoksyny (10 mg) oraz doksylaminy (10 mg) w dawce 2-4 tabletek przez 14 dni. Stosowanie kombinacji doksylaminy/pirydoksyny wykazywało lepszy efekt w łagodzeniu objawów NVP w porównaniu z placebo, w analizie wykazano zarówno zmniejszenie nasilenia NVP, jak również poprawę samopoczucia ciężarnych już po kilku dniach stosowania leczenia w stosunku do grupy placebo. Znaczna większość kobiet przyjmujących kombinację doksylaminy i pirydoksyny zgłosiła także chęć kontynuacji leczenia [14, 16].

W randomizowanym badaniu kontrolnym analizowano kobiety z nadmiernymi wymiotami i ciężką postacią NVP we wcześniejszej ciąży. Jedna grupa prewencyjnie rozpoczęła przyjmowanie kombinacji pirydoksyny/doksylaminy po uzyskaniu pozytywnego testu ciążyowego, natomiast druga grupa przyjmowała kombinację leków dopiero w momencie pojawienia się pierwszych objawów NVP. Odnotowano 2,5-krotnie mniej średnio-ciężkich przypadków NVP u kobiet z grupy pierwszej w porównaniu do grupy kontrolnej (15,4 vs. 39,13%, $p=0,05$) [17].

Niektóre badania sugerują również skuteczność kombinacji pirydoksyny/doksylaminy w leczeniu nie tylko stopnia łagodnego i umiarkowanego NVP, ale również stopnia ciężkiego [18], a badania kanadyjskie sugerują wręcz spadek (z powodu ciężkich wymiotów) częstości hospitalizacji kobiet ciężarnych [19, 20].

Podobne wyniki uzyskano w badaniach pochodzących z Kanady, gdzie po 30 latach stosowania połączenia witaminy B (pirydoksyna) (10 mg) oraz doksylaminy (10 mg) zasugerowano podawanie więcej niż 4 tabletki/dobę, co wydaje się konieczne do osiągnięcia efektów terapeutycznych u kobiet z ciężkimi objawami NVP, 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 tabletek/dobę. Wykazano ponadto korzyści ze stosowania połączenia doksylaminy i pirydoksyny profilaktycznie w przypadku ciężkich porannych mdłości u kobiet, które doświadczyły silnych nudności i wymiotów podczas poprzednich ciąż [21].

W dostępnych badaniach wykazano bezpieczeństwo dla płodu przy stosowaniu doksylaminy i pirydoksyny u ciężarnych z NVP. W kilku analizach nie obserwowano różnic statystycznie istotnych w częstości

występowania wad wrodzonych płodu, włączając wady serca, kończyn, rozszczep podniebienia, defekty układu moczowo-płciowego [22,23].

Nie obserwowano również wpływu stosowania kombinacji pirydoksyny i doksyłaminy na rozwój układu nerwowego u dzieci [24, 25]. W dużym badaniu w populacji 312 dzieci w wieku 8 lat wskazano również, że ciężarne z HG (hyperemesis gravidarum) mają 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 oraz brak powiązania ze znacznym nasileniem skutków niepożądanych u ciężarnych. W badaniu Koren i wsp. (131 ciężarnych z NVP, 7-14 tc., wynik PUQE ≥ 6 , leczonych połączeniem pirydoksyny (10 mg) oraz doksyłaminy (10 mg) w dawce 2-4 tabletek przez 14 dni, grupa placebo 125 ciężarnych) nie wykazano związku z ze zwiększonym wystąpieniem działań niepożądanych włączając depresję, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u ciężarnych to senność i zmęczenie, które wystąpiły u 28% kobiet, przyjmujących kombinację pirydoksyna/doksyłamina [27]. W innych badaniach u ciężarnych odnotowano działania niepożądane o małym nasileniu, jak senność, bóle i zawroty głowy, suchość w ustach [28].

Połączenie witaminy B6 (pirydoksyna) z lekami z grupy doksyłamin, o opóźnionym uwalnianiu, zostało zatwierdzone do leczenia nudności i wymiotów ciężarnych przez amerykańską organizację Food and Drug Administration (FDA) w roku 2013 [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 oraz ocena ich bezpieczeństwa przez FDA podkreśla 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 ciążowych samą witaminą B6 (pirydoksyna) lub skojarzeniem witaminą B6 (pirydoksyna) z doksyłaminą jest bezpieczne i skuteczne, przez co powinno być traktowane jako farmakoterapia pierwszego rzutu [11].

BONJESTA®

PRZEZNACZENIE: LECZENIE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U KOBIET W CIĄŻY

SKŁAD: 20 mg wodorobursztynianu doksyłaminy i 20 mg chlorowodorku pirydoksyny.

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu składająca się z:

- rdzenia z powłoką dojelitową, zawierającego 10 mg wodorobursztynianu doksyłaminy i 10 mg chlorowodorku pirydoksyny oraz
- wielowarstwowej otoczki o natychmiastowym uwalnianiu zawierającej 10 mg wodorobursztynianu doksyłaminy i 10 mg chlorowodorku pirydoksyny.

jest przeznaczona do objawowego leczenia nudności i wymiotów kobiet w ciąży (ang. nausea and vomiting of pregnancy, NVP), które nie reagują na nefarmakologiczne metody leczenia.

Produkt dostępny wyłącznie na receptę.

Zalecana dawka produktu leczniczego Bonjesta®:

1. Dzień pierwszy- jedna tabletka (20 mg + 20 mg) przed snem
2. Dzień drugi i kolejne - jedna tabletka (20 mg + 20 mg) przed snem
3. Dzień trzeci (jeśli jak dotąd dawka -jedna tabletka (20 mg + 20 mg) przed snem nie zapewnił łagodzenia objawów) należy rozważyć poniższy schemat:
 - jedna tabletka (20 mg + 20 mg) rano
 - jedna tabletka (20 mg + 20 mg) przed snem

- Produkt leczniczy Bonjesta® należy przyjmować regularnie.

- Maksymalna zalecana dawka dobową to dwie tabletki po 20 mg + 20 mg., zgodnie ze wskazaniami producenta

- Zalecane dawkowanie: jedna tabletka rano i jedna przed snem

Biorąc pod uwagę obserwacje kliniczne, zalecane przez Ekspertów dawkowanie jest zgodne z zaleceniami producenta - jedna tabletka przed snem i jedna tabletka rano.

Produkt leczniczy **Bonjesta®** nie może być traktowany jako środek przeznaczony do stosowania doraźnego [30].

Dobowa dawka 40mg/40 mg osiągana za pomocą dwóch tabletek na dobę (rano i wieczorem) od trzeciego dnia, była stosowana przez 60% kobiet w badaniach klinicznych [30].

Działanie wodorobursztynianu doksylaminy w połączeniu z chlorowodorkiem pirydoksyny - składników analizowanego produktu leczniczego **Bonjesta®** , zostało dobrze udokumentowane i udowodnione. Znaczenie w zapobieganiu występowania nudności i wymiotów u ciężarnych u których obserwuje się zmniejszoną reakcję na nefarmakologiczne metody leczenia zostało poparte badaniami. Pozostałe składniki zawarte w preparacie są dopuszczone do stosowania w okresie ciąży.

Z uwagi na możliwe interakcje z lekami antycholinergicznymi, które mogą nasilać toksyczność ze względu na ich dodatkowe działanie antycholinergiczne oraz z innymi substancjami i innymi produktami leczniczymi produkt leczniczy **Bonjesta®** powinien być stosowany wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Produkt leczniczy **Bonjesta®** może powodować senność, zwłaszcza w ciągu pierwszych dni leczenia, dlatego należy zwrócić uwagę na kwestię prowadzenia samochodu. Dawki nie powinny być przekraczane, a sposób dawkowania ściśle przestrzegany.

Podsumowanie

Produkt leczniczy **Bonjesta**[®] może mieć duży wpływ na poprawę jakości życia pacjentek dotkniętych objawami nudności i wymiotów 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 łagodnym stopniu, które nie utrudniają normalnego funkcjonowania, zazwyczaj nie wymagają interwencji ani leczenia farmakologicznego, natomiast w przypadku ekstremalnie ciężkich objawów, tzw. 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 więc wyodrębnić grupę pacjentek niewymagających interwencji lekarskiej jak i grupę pacjentek wymagających hospitalizacji.

Według opinii Ekspertów istnieje zatem duża grupa ciężarnych u których można zastosować leki poprawiające jakość życia, niwelujące nudności i wymioty i ułatwiające codzienne funkcjonowanie.

Produkt leczniczy **Bonjesta**[®] jako preparat o potwierdzonych wyżej zaletach, bezpieczny do stosowania w czasie ciąży, zdecydowanie należy zalecić do stosowania właśnie tej grupie kobiet ciężarnych.

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. (Systematic Review)
2. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186, 220-227. (Level II-2)
3. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:e149-60. (Level III)
4. O'Brien B, Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth* 1992;19:138-143. (Level III)
5. Davis M. Nausea and vomiting of an evidence-based review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2004;18(4):312-328. doi: 10.1097/00005237-200410000-00002.
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
7. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014;13:20,2891-13-20.
8. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review. *JAMA.* 2016;316:1392-401.
9. Brent R. Medical, social, and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 186, 262-266. (Level III)
10. Koren G, Piwko C, Ahn E, Boskovic R, Maltepe C, Einarson A, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25:241-4. (Level II-3)
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 Sep;173(3 Pt 1):881-4. doi: 10.1016/0002-9378(95)90359-3
 13. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, Moineddin R, Thorpe K. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. 2018 Jan 17;13(1):e0189978. doi: 10.1371/journal.pone.0189978. eCollection 2018.
 14. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, Mattison DR, Matok I. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016, 16(1):371. doi: 10.1186/s12884-016-1172-9.
 15. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health* 1995;86:66–70. (Level III)
 16. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, 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;203:571.e1–7. (Level I)
 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.
 18. Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects. II: ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003, 67(2), 88-97. doi: 10.1002/bdra.10034.
 19. Bishai R, Mazzotta P, Atanackovic G, Levichek Z, Pole M, Magee LA, 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.
 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, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001 Aug;41(8):842-5.
 22. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*. 1994, 50(1), 27–37. doi: 10.1002/tera.1420500105.
 23. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. 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.
 24. Nulman I, Rovet J, Barrera M, Knittel-Keren D, Feldman BM, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and Diclectin. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):45-50, 50.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.005.
 25. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis(R)/Diclectin (R)) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs* 2014;16: 199–211. (Level III)
 26. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, Macgibbon K, Mullin PM. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Jun;189:79-84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.028.
 27. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, 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. (Level I)
 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. eCollection 2014.
 29. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med* 2014;370: 1081–3. (Level III)
 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bonjesta