

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 15,41 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 119,1 mg λακτόζης (μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκιο ζελατίνης σε κόκκινο κεραμιδί χρώμα, μεγέθους 1, το οποίο φέρει τυπωμένη με λευκή μελάνη την ένδειξη «DMQ / 20-10».

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NUEDEXTA ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος (PBA) σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4). Η αποτελεσματικότητά έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του NUEDEXTA είναι 15 mg/9 mg μία φορά την ημέρα. Το συνιστώμενο πρόγραμμα τιτλοποίησης περιγράφεται στη συνέχεια:

- Εβδομάδα 1 (ημέρες 1-7):  
Ο ασθενής πρέπει να λάβει ένα καψάκιο NUEDEXTA 15 mg/9 mg μία φορά την ημέρα, το πρωί, για τις 7 πρώτες ημέρες.
- Εβδομάδες 2-4 (ημέρες 8-28):  
Ο ασθενής πρέπει να λάβει ένα καψάκιο NUEDEXTA 15 mg/9 mg, δύο φορές την ημέρα, μία φορά το πρωί και μία το βράδυ, ανά 12ωρο, για 21 ημέρες.
- Από την εβδομάδα 4 και μετά:  
Εάν η κλινική απόκριση στο NUEDEXTA 15 mg/9 mg είναι επαρκής, πρέπει να συνεχίζεται η δόση που λαμβάνεται τις εβδομάδες 2-4.

Εάν η κλινική απόκριση στο NUEDEXTA 15 mg/9 mg είναι ανεπαρκής, πρέπει να συνταγογραφείται το NUEDEXTA 23 mg/9 mg, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία το πρωί και μία το βράδυ, ανά 12ωρο.

Η μέγιστη ημερήσια δόση από την εβδομάδα 4 και μετά είναι 23 mg/9 mg NUEDEXTA δύο φορές την ημέρα.

Εάν οι ασθενείς παραλείψουν κάποια δόση, δεν πρέπει να λάβουν επιπρόσθετη δόση, αλλά να λάβουν την επόμενη προγραμματισμένη δόση την προβλεπόμενη ώρα. Εντός του ίδιου 24ώρου δεν πρέπει να ληφθούν περισσότερα από 2 καψάκια σε διάστημα 12 ωρών μεταξύ κάθε δόσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Στις κλινικές μελέτες δεν περιλήφθηκε επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών ώστε να εξακριβωθεί με βεβαιότητα το κατά πόσον η απόκρισή τους είναι διαφορετική από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Από μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού προέκυψε ότι η φαρμακοκινητική σε ασθενείς  $< 65$  ετών είναι παρόμοια με αυτήν σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Δεδομένης, ωστόσο, μιας ανοδικής τάσης που σημειώθηκε στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους συγκεκριμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (στάδιο Child-Hugh C) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του φαρμάκου έναντι της ιατρικής ανάγκης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Γονότυπος CYP2D6*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μη λειτουργικό ένζυμο CYP2D6, οι οποίοι αποκαλούνται και ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου CYP2D6, αποκαλούμενους και ως ασθενείς με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα, βλ. παράγραφο 5.2. Σε περίπτωση ανεπαρκούς κλινικής απόκρισης, βλ. συνιστώμενο πρόγραμμα τιτλοποίησης δόσης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του NUEDEXTA στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη συμπτωματική θεραπεία του ψευδορρομηκικού συναισθήματος.

### Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Εάν λαμβάνονται δύο καψάκια ανά 24ωρο, πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ τους διάστημα 12 ωρών. Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτταροπενίας προκαλούμενης από κινιδίνη, κινίνη, μεφλοκίνη, ηπατίτιδας, μυελοκαταστολής ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο (βλ. παράγραφο 4.4.)

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κινιδίνη, κινίνη ή μεφλοκίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με παρατεταμένο διάστημα QT, συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή με ιστορικό που υποδεικνύει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με θειοριδαζίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο επιμηκύνει σημαντικά το διάστημα QT και μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6. Η αλληλεπίδραση με το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει αυξημένη επίδραση στο διάστημα QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό χωρίς εμφυτευμένο βηματοδότη ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) ή που έχουν λάβει ΜΑΟΙ εντός των τελευταίων 14 ημερών, λόγω κινδύνου σοβαρής και πιθανώς θανατηφόρας αλληλεπίδρασης με τα φάρμακα, περιλαμβανομένου του συνδρόμου σεροτονίνης. Η θεραπεία με ΜΑΟΙ δεν πρέπει να ξεκινά πριν παρέλθουν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με NUEDEXTA (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το NUEDEXTA είναι κατάλληλο μόνο για τη θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος και όχι άλλων αιτιών συναισθηματικής αστάθειας. Το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα αποτελεί συνέπεια εγκεφαλικού τραύματος ή νευρολογικών παθήσεων που προσβάλλουν τον εγκέφαλο και εκδηλώνεται με επεισόδια ακούσιας και ανεξέλεγκτης συναισθηματικής έκφρασης από μορφή γέλιου ή/και κλάματος, τα οποία είναι ασύμβατα ή δυσανάλογα προς τη συναισθηματική κατάσταση ή διάθεση του ασθενούς. Προτού ξεκινήσει η θεραπεία με NUEDEXTA, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αξιολόγηση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος. Πρωτεύοντα ρόλο στη διάγνωση διαδραματίζουν η ύπαρξη υποκείμενης νευρολογικής πάθησης που είναι γνωστό ότι προκαλεί ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και η επιβεβαιωμένη ανακολούθια ή δυσαναλογία μεταξύ των επεισοδίων συναισθηματικής έκφρασης και της συναισθηματικής κατάστασης ή διάθεσης του ασθενούς.

##### Θρομβοκυτταροπενία

Εάν η κινιδίνη χορηγηθεί σε υψηλότερη δόση από αυτή που περιέχει το NUEDEXTA, μπορεί να προκαλέσει ανοσο-θρομβοκυτταροπενία η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή θανατηφόρα. Ο κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας σε σχέση με τη χαμηλότερη δόση κινιδίνης στο NUEDEXTA δεν είναι γνωστός. Πριν ή ταυτόχρονα με τη θρομβοκυτταροπενία μπορεί να εκδηλωθούν μη ειδικά συμπτώματα όπως ελαφριά ζάλη, ρίγος, πυρετός, ναυτία και έμετος. Εάν εμφανιστεί θρομβοκυτταροπενία, η θεραπεία με το NUEDEXTA πρέπει να διακόπτεται αμέσως, εκτός εάν είναι σαφές ότι η θρομβοκυτταροπενία δεν σχετίζεται με το φάρμακο. Ομοίως, οι ευαισθητοποιημένοι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν εκ νέου θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, διότι ενδέχεται να επανεμφανιστούν επεισόδια θρομβοκυτταροπενίας πιο γρήγορα και σε σοβαρότερη μορφή από ό,τι τα αρχικά. Επίσης, το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν πιθανολογείται η εμφάνιση ανοσο-θρομβοκυτταροπενίας λόγω δραστικών ουσιών με παρόμοια δομή, όπως η κινίνη και η μεφλοκίνη, διότι ενδέχεται να εκδηλωθεί διασταυρούμενη ευαισθησία. Η σχετιζόμενη με την κινιδίνη θρομβοκυτταροπενία συνήθως υποχωρεί, μολονότι όχι πάντα, μερικές ημέρες αφότου διακοπεί η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος που προκαλεί την ευαισθητοποίηση.

##### Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η κινιδίνη χορηγούμενη σε υψηλότερες δόσεις έχει επίσης συσχετισθεί με ένα προσομοιάζον στον λύκο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από πολυαρθρίτιδα και ενίοτε από θετική αντίδραση με τα αντιπυρηνικά αντισώματα. Άλλες αντιδράσεις περιλαμβάνουν εξάνθημα, βρογχόσπασμο, λεμφαδενοπάθεια, αιμολυτική αναιμία, αγγειίτιδα, ραγοειδίτιδα, αγγειοοίδημα, ακοκκιοκυττάρωση, σύνδρομο ξηρότητας, μυαλγία, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων των σκελετικών μυών στον ορό και πνευμονίτιδα. Η δεξτρομεθορφάνη μπορεί επίσης να συσχετισθεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως η κνίδωση, το αγγειοοίδημα και η δύσπνοια.

### Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με κινιδίνη έχει αναφερθεί ηπατίτιδα, περιλαμβανομένης της κοκκιωματώδους ηπατίτιδας, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Ένα από τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να είναι ο πυρετός, ενώ μπορούν επίσης να εμφανιστούν θρομβοκυτταροπενία ή άλλες ενδείξεις υπερευαισθησίας. Η θεραπεία με NUEDEXTA πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ηπατίτιδας, εκτός εάν είναι σαφές ότι η ηπατίτιδα δεν σχετίζεται με τη θεραπεία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η ηπατίτιδα υποχωρεί μόλις διακοπεί η χορήγηση κινιδίνης.

### Καρδιακές επιδράσεις

Το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QTc και, κατά συνέπεια, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να διορθώνεται τυχόν υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία, ενώ, κατά τη διάρκειά της, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου και μαγνησίου στον ορό, εφόσον κάτι τέτοιο υποδεικνύεται από τις κλινικές ενδείξεις. Κατά την έναρξη της θεραπείας με NUEDEXTA σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT, πρέπει να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για την εξέταση του διαστήματος QT στην έναρξη και 2 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε κατάσταση νηστείας (περίπου στον χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης κινιδίνης ( $T_{max}$ )). Σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνονται ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό μη φυσιολογικού διαστήματος QT, ασθενείς υπό ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT και ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) ή/και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ΔΑΚ). Υπερτροφία και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ασθενείς με χρόνια υπέρταση, γνωστή στεφανιαία νόσο ή ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6 (βλ. παρακάτω) αποτελεί δυνητικά ιδιαίτερο παράγοντα ανησυχίας. Η ταυτόχρονη λήψη θειοριδαζίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του NUEDEXTA σε συνδυασμό με φλεκαϊνίδη, χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη. Η επίδραση του συνδυασμού αυτού στο διάστημα QTc του ασθενούς πρέπει να αξιολογείται με ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και μετά τη χορήγηση της δόσης.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να αξιολογείται εκ νέου σε περίπτωση που οι παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QTc μεταβληθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NUEDEXTA. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα τα οποία υποδεικνύουν καρδιακή αρρυθμία, π.χ. συγκοπή ή αίσθημα παλμών, η θεραπεία με NUEDEXTA πρέπει να διακόπτεται εν αναμονή της περαιτέρω εξέτασης του ασθενούς.

### Ταυτόχρονη χορήγηση υποστρωμάτων/αναστολέων CYP2D6

Η κινιδίνη του NUEDEXTA αναστέλλει το ένζυμο CYP2D6 σε ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρείται γενετική έλλειψη ή μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου αυτού (για τους «ασθενείς με περιορισμένη ικανότητα μεταβολισμού του CYP2D6» βλ. «Φαρμακογονιδιοματική» στην παράγραφο 5.2.). Λόγω της επίδρασης αυτής στο CYP2D6, η συσσώρευση των ουσιών του αρχικού φαρμάκου ή/και η αδυναμία σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη μπορούν να επηρεάσουν την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα με το NUEDEXTA και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.5). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται από τον μεταβολισμό του CYP2D6, ιδίως εκείνα με σχετικά στενό θεραπευτικό δείκτη, πρέπει, γενικά, να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NUEDEXTA, γεγονός για το οποίο πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς. Εάν κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκου που αποτελεί υπόστρωμα του CYP2D6, η δόση του υποστρώματος του CYP2D6 πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη φαρμακοκινητική του υποστρώματος (βλ. παράγραφο 4.5). Σημαντικό σκέλος της αξιολόγησης της κατάστασης των ασθενών για τους οποίους προτείνεται θεραπεία με NUEDEXTA αποτελεί η επανεξέταση της αγωγής που λαμβάνουν την εκάστοτε χρονική στιγμή.

### Σύνδρομο σεροτονίνης

Κατά τον συνδυασμό του NUEDEXTA με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος «συνδρόμου σεροτονίνης» λόγω φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης. Στα συμπτώματα του

συνδρόμου σεροτονίνης περιλαμβάνονται αλλαγές στην ψυχική κατάσταση, υπέρταση, ανησυχία, μυόκλονος, υπερθερμία, υπεραντανακλαστικότητα, διαφόρηση, ρίγος και τρόμος. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν συμπτώματα αυτού του είδους. Ο συνδυασμός με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. δεσιπραμίνη, νοτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη) μεταβολίζονται από το CYP2D6 και, κατά συνέπεια, βρίσκονται σε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την κινιδίνη. Δεδομένων των φαρμακοδυναμικών και των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, η ταυτόχρονη χορήγηση NUEDEXTA και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών δεν συστήνεται λόγω του αυξημένου κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Ζάλη

Το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για τη μείωση του κινδύνου των πτώσεων, ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό πτώσεων ή με κινητικές δυσκολίες οι οποίες επηρεάζουν τη βάδιση.

#### Αντιχολινεργικές επιδράσεις της κινιδίνης

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης σε περίπτωση που πάσχουν από μυασθένεια gravis και άλλες παθήσεις οι οποίες ενδέχεται να επηρεάζονται δυσμενώς από αντιχολινεργικές επιδράσεις.

#### Κατάχρηση του φαρμάκου και εξάρτηση

Η δεξτρομεθορφάνη είναι χαμηλής συγγένειας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA και αγωνιστής των υποδοχέων σίγμα-1, ο οποίος δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ζώα ή σε ανθρώπους ως προς το ενδεχόμενο κατάχρησης, ανοχής ή σωματικής εξάρτησης. Πάντως, έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάχρησης της δεξτρομεθορφάνης κυρίως από εφήβους.

Λόγω της πιθανότητας κατάχρησης της δεξτρομεθορφάνης, οι γιατροί πρέπει να ελέγχουν εάν οι ασθενείς έχουν ιστορικό χρήσης απαγορευμένων ουσιών και να τους υποβάλλουν σε προσεκτική παρακολούθηση για τον εντοπισμό ενδείξεων εσφαλμένης χρήσης ή κατάχρησης (π.χ. ανάπτυξη ανοχής, αυξήσεις δόσης, συμπεριφορά εξάρτησης).

Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η διατήρηση της μακροχρόνιας κλινικής επίδρασης του NUEDEXTA στον ασθενή σε σύγκριση με την ανοχή του, ώστε να εξακριβώνεται ότι το προϊόν παραμένει επωφελές για τον ασθενή.

#### Προειδοποίηση σχετικά με τη λακτόζη

Το NUEDEXTA περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή με κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI)

Το NUEDEXTA δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), όπως φαινελζίνη και μοκλοβεμίδη, ή σε ασθενείς που έχουν λάβει MAOI κατά τις 14 προηγούμενες ημέρες, λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Αναστολείς του ενζύμου CYP3A4

Η κινιδίνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα της κινιδίνης στο πλάσμα, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QTc. Οι ισχυροί και μέτριοι αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NUEDEXTA. Αυτοί περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται στους, αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη,

ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, φοσαμπρεναβίρη, χυμός γκρέιπφρουτ και βεραπαμίλη. Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 κρίνεται αναγκαία, συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφικής εξέτασης (ΗΚΓ) του διαστήματος QT πριν από τη χορήγηση NUEDEXTA και σε επακόλουθο κατάλληλο ή κατάλληλα χρονικά σημεία.

#### Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων

Η κινιδίνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, λειχηνόχορτο/υπερικόν το διάτρητον) μπορούν να επιταχύνουν τον μεταβολισμό της κινιδίνης, με αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις κινιδίνης στο πλάσμα και, κατ' επέκταση, μειωμένη αναστολή του CYP2D6. Κάτι τέτοιο μπορεί να συνεπάγεται χαμηλότερες, ενδεχομένως υποθεραπευτικές, συγκεντρώσεις δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα και μείωση της αποτελεσματικότητας του NUEDEXTA.

#### Υποστρώματα CYP2D6

Η κινιδίνη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Κατά συνέπεια, η θεραπεία με NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και συσσώρευση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία υπόκεινται εκτεταμένο μεταβολισμό από το ένζυμο CYP2D6. Στα υποστρώματα CYP2D6 συγκαταλέγονται ορισμένοι βήτα αποκλειστές, όπως η μετοπρολόλη, αντιψυχωσικοί παράγοντες όπως η χαλοπεριδόλη, η περφαιναζίνη και η αριπιπραζόλη, αντικαταθλιπτικές ουσίες όπως η νορτριπυλίνη, η ιμιπραμίνη, η αμιτριπυλίνη και η δεσιπραμίνη, ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας ταμοξιφαίνη και ο αναστολέας του μεταφορέα της νοραδρεναλίνης ατομοξετίνη. Η θειοριδαζίνη, η οποία είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP2D6 το οποίο επιμηκύνει ομοίως το διάστημα QT, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση φλεκαϊνίδης, χλωροπρομαζίνης ή αλοπεριδόλης, οι οποίες είναι υποστρώματα του CYP2D6 τα οποία επιμηκύνουν ομοίως το διάστημα QT, πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην περίπτωση προφαρμάκων των οποίων η δράση οφείλεται σε μεταβολίτες που παράγονται από το ένζυμο CYP2D6 (για παράδειγμα η κωδεΐνη και η υδροκωδόνη, των οποίων η αναλγητική και αντιβηχική δράση φαίνεται να οφείλεται στη μορφίνη και στην υδρομορφόνη αντιστοίχως), η αποτελεσματικότητά τους ενδέχεται να μειώνεται σημαντικά από το NUEDEXTA, εξαιτίας της αναστολής του CYP2D6 και, κατ' επέκταση, εξαιτίας του ατελούς σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη.

Οι αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με τη δεσιπραμίνη και την παροξετίνη έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με υψηλότερη δόση συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/ κινιδίνη 26 mg) από ό,τι στο παρόν φαρμακευτικό προϊόν. Τα αποτελέσματα της μελέτης περιγράφονται στη συνέχεια. Δεν έχουν διερευνηθεί συστηματικά άλλες αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με τα υποστρώματα CYP2D6.

#### Δεσιπραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6)

Το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό δεσιπραμίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6. Διενεργήθηκε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού της υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg) και της δεσιπραμίνης 25 mg. Η δόση του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης είχε ως αποτέλεσμα οκταπλάσια περίπου επίπεδα δεσιπραμίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η ταυτόχρονη χορήγηση NUEDEXTA και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών δε συστήνεται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παροξετίνη (υπόστρωμα και αναστολέας CYP2D6)

Ο εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) παροξετίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6 και παράλληλα αποτελεί ισχυρό αναστολέα του CYP2D6. Στο πλαίσιο μελέτης αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, σε παροξετίνη σταθεροποιημένης κατάστασης προστέθηκε η υψηλότερη δόση του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg). Η έκθεση στην παροξετίνη ( $AUC_{0-24}$ ) αυξήθηκε κατά 1,7 φορές και η  $C_{max}$  αυξήθηκε κατά 1,5 φορά. Εάν το NUEDEXTA και η παροξετίνη συνταγογραφούνται ταυτόχρονα, η

αρχική δόση της παροξετίνης πρέπει να μειώνεται. Η δόση παροξετίνης μπορεί επακολούθως να προσαρμόζεται βάσει της κλινικής απόκρισης. Δεν συνιστάται, ωστόσο, δόση άνω των 35 mg/ημέρα.

#### Ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA (μεμαντίνη)

Τόσο η δεξτρομεθορφάνη όσο και η μεμαντίνη είναι ανταγωνιστές του υποδοχέα της Ν-μεθυλ-D-ασπαρτάμης (NMDA), γεγονός το οποίο μπορεί θεωρητικά να συνεπάγεται προσθετική επίδραση στους υποδοχείς NMDA και ενδεχομένως αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διενεργήθηκε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg) και της μεμαντίνης 20 mg/ημέρα. Δεν επήλθε σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης και της δεξτροφάνης στο πλάσμα πριν και μετά τη χορήγηση της μεμαντίνης, ούτε παρατηρήθηκε επίδραση στη συγκέντρωση της μεμαντίνης στο πλάσμα πριν και μετά τη χορήγηση του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης. Η συγκέντρωση της κινιδίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 20-30% μετά την προσθήκη της μεμαντίνης. Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις.

#### Διγοξίνη και άλλα υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Η κινιδίνη είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης με διγοξίνη, η οποία είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσει έως και διπλασιασμό των επιπέδων διγοξίνης στον ορό. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα NUEDEXTA και, εφόσον κρίνεται αναγκαίο, η δόση της διγοξίνης πρέπει να μειώνεται. Άλλα υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης των οποίων η δόση μπορεί να χρειαστεί μείωση είναι η τικαγρελόρη και η ετεξιλική δαβιγατράνη.

#### Οινόπνευμα

Η χορήγηση του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με οινόπνευμα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με κεντρική δράση τα οποία ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως η υπνηλία και η ζάλη, πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθεται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του NUEDEXTA σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα (αρουραίους και κουνέλια) κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, περιλαμβανομένης της τερατογένεσης και της εμβρυϊκής θνησιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το παρόν φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, διότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο.

##### Θηλασμός

Η κινιδίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ενώ δεν είναι γνωστό εάν η δεξτρομεθορφάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το NUEDEXTA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το NUEDEXTA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα επιδράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως υπνηλία, ζάλη και συγκοπή ή προβλήματα στην όραση (βλ.



παράγραφο 4.8) και συνιστάται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανές σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη εικόνας ασφάλειας

Η ασφάλεια του NUEDEXTA διερευνήθηκε σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων, στην οποία μετείχαν 326 ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση (60%) ή σκλήρυνση κατά πλάκας (40%), καθώς και στο πλαίσιο ανοιχτής φάσης επέκτασης μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, στην οποία μετείχε υποομάδα των ασθενών της μελέτης (253 ασθενείς) επί 84 ακόμη ημέρες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (όπως διάρροια, ναυτία), διαταραχές του νευρικού συστήματος (όπως ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία) και κόπωση.

Για το NUEDEXTA έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυϊκή σπαστικότητα, αναπνευστική καταστολή και μειωμένος κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα.

Δέκα ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, εκ των οποίων ένας λόγω σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (επιδεινούμενη μυϊκή σπαστικότητα).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι σχετίζονται, τουλάχιστον πιθανώς, με τη θεραπεία με NUEDEXTA στο πλαίσιο της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης και της ανοιχτής φάσης επέκτασης της προαναφερθείσας κλινικής μελέτης απαριθμούνται στη συνέχεια ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

- Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )
- Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )
- Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )
- Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )
- Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Σπάνιες	Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Άγχος
	Σπάνιες	Τριγμός των δοντιών, συγχυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, πολύ πρωινή αφύπνιση, επίπεδο συναίσθημα, παραισθήσεις, παρορμητική συμπεριφορά, αδιαφορία, αϋπνία, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία
	Όχι συχνές	Δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, μυϊκή σπαστικότητα, συγκοπή, πτώσεις
	Σπάνιες	Διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, δυσαρθρία, κινητική δυσλειτουργία, παραισθησία, παραπάρεση, καταστολή
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Διπλωπία, θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και	Όχι συχνές	Νόσος από μετακινήσεις, εμβοές

του λαβυρίνθου		
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αίσθημα παλμών, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνιες	Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, αναπνευστική καταστολή, ρινόρροια, χασμουρητό
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια, ναυτία
	Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου, έμετο
	Σπάνιες	Μη φυσιολογικά κόπρανα, δυσπενία, γαστρίτιδα, στοματική υπαισθησία, στοματική παραίσθησία, πρωκταλγία, ξηρή γλώσσα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (GGT, AST, ALT)
	Σπάνιες	Χολολιθίαση, αυξημένη χοληρυθρίνη στο αίμα, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα
	Σπάνιες	Ερύθημα, υπεριδρώσια, υπαισθησία προσώπου, νυχτερινή εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
	Σπάνιες	Μυοσκελετική δυσκαμψία, μυαλγία, αυχεναλγία, άλγος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Πολλακιουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σπάνιες	Σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Όχι συχνές	Εξασθένιση, ευερεθιστότητα
	Σπάνιες	Θωρακική δυσφορία, θωρακικό άλγος, ρίγος, εξάψεις, διαταραχές της βάδισης, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σπάνιες	Κακωση σκελετού

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η αξιολόγηση και η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας βασίζεται στην εμπειρία που έχει αποκομιστεί από τη χρήση των επιμέρους συστατικών, ήτοι της δεξτρομεθορφάνης και της κινιδίνης. Ο μεταβολισμός της δεξτρομεθορφάνης αναστέλλεται από την κινιδίνη και για τον λόγο αυτόν οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερδοσολογίας του NUDEXTA ενδέχεται να είναι πιο σοβαρές ή πιο επίμονες από ό,τι οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερδοσολογίας της μονοθεραπείας με δεξτρομεθορφάνη.

Κατά την ανάπτυξη του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος μελετήθηκαν συνδυασμοί δόσεων δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης οι οποίοι περιείχαν 6πλάσια ποσότητα δεξτρομεθορφάνης και 12πλάσια ποσότητα κινιδίνης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπια έως μέτρια ναυτία, ζάλη και κεφαλαλγία.

### Δεξτρομεθορφάνη

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερδοσολογίας δεξτρομεθορφάνης περιλαμβάνονται η ναυτία, ο έμετος, ο λήθαργος, το κόμα, η αναπνευστική καταστολή, οι σπασμοί, η ταχυκαρδία, η υπερδιέγερση και η τοξική ψύχωση. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αταξία, ο νυσταγμός, η ουστονία, η θαμπή όραση και οι αλλαγές στα μυϊκά αντανακλαστικά. Η δεξτρομεθορφάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης, ο οποίος αυξάνεται συν τοις άλλοις σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ιδίως εάν η δεξτρομεθορφάνη ληφθεί σε συνδυασμό με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

### Κινιδίνη

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες και η υπόταση. Άλλα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν έμετο, διάρροια, εμβοές, απώλεια ακοής σε υψηλές συχνότητες, ίλιγγο, θαμπή όραση, διπλωπία, φωτοφοβία, κεφαλαλγία, σύγχυση και παραλήρημα.

Αν και οι θεραπευτικές δόσεις κινιδίνης για τη θεραπεία της καρδιακής αρρυθμίας ή της ελονοσίας είναι συνήθως τουλάχιστον δεκαπλάσιες από τη δόση κινιδίνης που περιέχεται στο παρόν φαρμακευτικό προϊόν, τα επίπεδα έκθεσης στην κινιδίνη, τα οποία μπορεί να προκύψουν λόγω υπερδοσολογίας του NUDEXTA, είναι πιθανόν να προκαλέσουν δυνητικά θανατηφόρα ταχυκαρδία, περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

### Θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας

#### *Κινιδίνη*

Οι καρδιακές επιδράσεις (πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία -περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου- σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς) αντιμετωπίζονται είτε με άμεση καρδιομετατροπή είτε με άμεση βηματοδότηση υπερκέρρασης. Άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I (προκαϊναμίδη) ή τάξης III θα πρέπει (εάν είναι εφικτό) να αποφεύγονται. Για την αντιμετώπιση της υπότασης και άλλων σημείων και συμπτωμάτων πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα στη συμβατική δόση του 1 g/kg, κάθε 2 έως 6 ώρες, σε μορφή πολτού μαζί με 8 mL/kg νερού βρύσης μπορεί να επιταχύνει τη συστηματική κάθαρση της κινιδίνης, όμως το μέτρο αυτό πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση ιλεού. Δεν έχει καταδειχθεί το όφελος μεθόδων όπως η οξίνιση των ούρων και η διαπίδυση. Η χορήγηση φαρμάκων που καθυστερούν την κάθαρση της κινιδίνης (σιμετιδίνη, αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, θειαζιδικά διουρητικά) πρέπει να διακόπτεται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητα.

#### *Δεξτρομεθορφάνη*

Για την αντιμετώπιση περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεξτρομεθορφάνης πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Ενδέχεται να είναι σκόπιμη η πλύση στομάχου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για το νευρικό σύστημα, κωδικός ATC: N07XX59

Η υδροβρωμιούχος δεξτρομεθορφάνη είναι το φαρμακολογικώς δραστικό συστατικό που επενεργεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η θειική κινιδίνη είναι ένας ειδικός αναστολέας του εξαρτώμενου από το ένζυμο CYP2D6 οξειδωτικού μεταβολισμού και χρησιμοποιείται για την αύξηση της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας της δεξτρομεθορφάνης.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο επακριβής μηχανισμός της θεραπευτικής επίδρασης της δεξτρομεθορφάνης σε ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα δεν είναι γνωστός. Η κινιδίνη αυξάνει τα επίπεδα δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα αναστέλλοντας ανταγωνιστικά το κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6), το οποίο καταλύει την κύρια οδό βιομετασχηματισμού της δεξτρομεθορφάνης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η δεξτρομεθορφάνη είναι αγωνιστής των υποδοχέων σίγμα-1 και μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA. Επίσης, παρουσιάζει συγγένεια προς τον μεταφορέα σεροτονίνης (SERT) και προς τον υποδοχέα 5-HT<sub>1B/D</sub>. Μέσω της πρόσδεσής της στους υποδοχείς NMDA, σίγμα-1, SERT και 5-HT<sub>1B/D</sub>, η δεξτρομεθορφάνη θεωρείται ότι έχει τροποποιητική επίδραση στη νευροδιαβίβαση μέσω της γλουταμάτης, των μονοαμινών (περιλαμβανομένης της σεροτονίνης), καθώς και στη λειτουργία των διαύλων ιόντων.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης στη θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος καταδείχθηκε στο πλαίσιο τριών τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων, διπλών τυφλών, πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας. Επιλέξιμοι ασθενείς ήταν αυτοί στους οποίους διαγνώστηκε ψευδοπρομηκικό συναίσθημα βάσει της εμφάνισης επεισοδίων ακούσιας και ανεξέλεγκτης συναισθηματικής έκφρασης υπό μορφή γέλιου ή/και κλάματος, τα οποία ήταν ασύμβατα ή δυσανάλογα προς τη συναισθηματική κατάσταση ή διάθεση των ασθενών.

Σε όλες τις μελέτες, τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν «Ο αριθμός επεισοδίων γέλιου και κλάματος» (επεισόδια ψευδοπρομηκικού συναισθήματος) και οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων στην κλίμακα αστάθειας του Κέντρου Νευρολογικών Μελετών (CNS-LS), η οποία είναι ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο επτά ερωτήσεων που συμπληρώνεται από τον ερωτώμενο και παρέχει έναν ποσοτικό δείκτη της συχνότητας και της σοβαρότητας του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος. Οι βαθμολογίες στην κλίμακα CNS-LS κυμαίνονται από 7, η οποία είναι η κατώτερη και υποδεικνύει την απουσία συμπτωμάτων, έως 35, η οποία είναι η ανώτερη.

- Βασική μελέτη (07-AVR-123)

Στη συγκεκριμένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, 326 συμμετέχοντες με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν NUEDEXTA 15 mg / 9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) ή εικονικό φάρμακο (n=109) επί 12 εβδομάδες.

Οι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 25 έως 80 ετών με μέσο όρο ηλικίας τα 51 έτη. Περίπου 74% ανήκαν στην καυκάσια φυλή, 4% στη μαύρη φυλή, 1% στην ασιατική φυλή και 19% ήταν κεντρο- και νοτιο-αμερικανικής προέλευσης. Το 60% των συμμετεχόντων έπασχαν από υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση και το 40% από υποκείμενη σκλήρυνση κατά πλάκας. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν εμφανίσει κλινικά σημαντικά συμπτώματα ψευδοπρομηκικού συναισθήματος με βαθμολογία τουλάχιστον 13 στην κλίμακα CNS-LS.

Η μέση ημερήσια συχνότητα επεισοδίων ψευδοπρομηκικού συναισθήματος στην έναρξη (η οποία υπολογίστηκε βάσει του συνολικού αριθμού επεισοδίων που αναφέρθηκαν έως και 7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας) ήταν 4,7 επεισόδια στην ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 επεισόδια στην ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 15 mg/9 mg και 4,5 επεισόδια στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα CNS-LS κατά την έναρξη ήταν 19,8 για την ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 23 mg /9 mg, 21,0 για την ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 15 mg /9 mg και 19,9 για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των δεδομένων σε μακροπρόθεσμο χρονικό ορίζοντα, σε 253 συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τη φάση της διπλής τυφλής μελέτης δόθηκε η δυνατότητα να συμμετάσχουν σε ανοιχτή φάση επέκτασης στο πλαίσιο της οποίας τους χορηγήθηκε NUEDEXTA 23 mg /9 mg για ακόμη 84 ημέρες.

Η συχνότητα των επεισοδίων ψευδοπρομηκικού συναισθήματος, όπως μετρήθηκε βάσει του «Αριθμού επεισοδίων» σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας με NUEDEXTA, παρουσίασε καθόλη τη διάρκεια της μελέτης σημαντική μείωση της τάξης του 47% και 49% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αντιστοίχως ( $p < 0,0001$  για αμφοτέρους τις συγκρίσεις).

Οι μέσες βαθμολογίες στην κλίμακα CNS-LS, οι οποίες υπολογίστηκαν με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ήταν σημαντικά μειωμένες στο τέλος της θεραπείας σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μείωση κατά 8,2 βαθμούς στην ομάδα του NUEDEXTA 23 mg /9 mg, κατά 7,5 βαθμούς στην ομάδα του NUEDEXTA 15 mg /9 mg και κατά 5,7 βαθμούς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η τιμή  $p$  ήταν ίση με 0,0002 για την ομάδα του NUEDEXTA 23 mg /9 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και ίση με 0,008 για την ομάδα του NUEDEXTA 15 mg /9 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Κατά την ανοιχτή φάση της μελέτης, διάρκειας 12 εβδομάδων (κατά την οποία όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν NUEDEXTA 23 mg / 9 mg), διαπιστώθηκε διατήρηση της επίδρασης που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση.

- Μελέτες με συνδυασμούς υψηλότερων δόσεων δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης

Διενεργήθηκαν δύο συμπληρωματικές μελέτες φάσης III με συνδυασμό υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης 23 mg/κινιδίνης 26 mg. Η υψηλότερη δόση κινιδίνης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές τις μελέτες αντιστοιχεί σε έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη κατά 1,6 φορές υψηλότερη από ό,τι η έκθεση που προκαλείται με NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

Στην πρώτη μελέτη, η οποία διήρκεσε 4 εβδομάδες, μετείχαν ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση, ενώ στη δεύτερη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων έλαβαν μέρος ασθενείς με υποκείμενη σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε αμφοτέρους τις μελέτες, τόσο ο πρωτεύων δείκτης μέτρησης, δηλαδή η βαθμολογία στην κλίμακα CNS-LS, όσο και ο δευτερεύων δείκτης μέτρησης, δηλαδή ο «αριθμός επεισοδίων γέλιου και κλάματος», παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση με τον συνδυασμό δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

Σε ανοιχτή μελέτη ασφάλειας διάρκειας 12 μηνών, στην οποία χρησιμοποιήθηκε επίσης ο συνδυασμός υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης 23 mg/κινιδίνης 26 mg, μετείχαν 553 ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα σχετιζόμενο με τριάντα τέσσερις διαφορετικές νευρολογικές παθήσεις. Εκτός από αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση και σκλήρυνση κατά πλάκας, το 30% των συμμετεχόντων της μελέτης είχε διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου, τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, νόσου του Πάρκινσον, νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας, πρωτοπαθούς πλάγιας σκλήρυνσης, προϊούσας προμηκικής παράλυσης και προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης. Στο

πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης συλλέχθηκαν μόνο δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια χωρίς να προσδιοριστούν νέες ενδείξεις σχετικά με την ασφάλεια.

- Μελέτες για την αξιολόγηση των καρδιακών επιδράσεων

Η επίδραση του NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (για 7 συνεχόμενες δόσεις) στην επιμήκυνση του διαστήματος QTc αξιολογήθηκε στο πλαίσιο τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής (όχι για τη μοξιφλοξακίνη), διασταυρούμενης ενδεδειγμένης μελέτης του QT, ελεγχόμενης υπό συνθήκες νηστείας με εικονικό φάρμακο και με θετικούς μάρτυρες (400 mg μοξιφλοξακίνης), σε 50 φυσιολογικούς και υγιείς άνδρες και γυναίκες με γονότυπο εκτεταμένης ικανότητας μεταβολισμού του CYP2D6. Οι μέσες μεταβολές στο διάστημα QTcF ήταν 6,8 ms για την ομάδα του NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg και 9,1 ms για τον θετικό μάρτυρα αναφοράς (μοξιφλοξακίνη). Η μέγιστη μέση διαφορά (με άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 95%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από διόρθωση της αρχικής τιμής ήταν 10,2 (12,6) ms. Η συγκεκριμένη δόση δοκιμής είναι επαρκής και αντιπροσωπεύει την έκθεση των ασθενών—σε σταθεροποιημένη συγκέντρωση του φαρμάκου— με φαινότυπο εκτεταμένης ικανότητας μεταβολισμού του CYP2D6.

Οι επιδράσεις των υπερθεραπευτικών δόσεων δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (23 mg /26 mg και 46 mg / 53 mg σε 7 συνεχόμενες δόσεις) στην επιμήκυνση του διαστήματος QTc αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, διπλής τυφλής διασταυρούμενης μελέτης με συμπληρωματικό ανοιχτό σκέλος θετικών μαρτύρων (400 mg μοξιφλοξακίνης) στο οποίο μετείχαν 36 υγιείς εθελοντές. Οι μέγιστες μέσες διαφορές (με άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 95%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από διόρθωση της αρχικής τιμής ήταν 18,2 (14,6) και 18,4 (22,7) ms κατόπιν χορήγησης δόσεων 23 mg /26 mg και 46 mg /53 mg του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης αντιστοίχως. Οι υπερθεραπευτικές δόσεις είναι επαρκείς και αντιπροσωπεύουν την αυξημένη έκθεση στην κινιδίνη λόγω αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και δυσλειτουργιών στα όργανα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το NUEDEXTA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο ψευδοπρομηκικό συναίσθημα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων συνδυασμού NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, οι συμμετέχοντες παρουσίασαν σχεδόν 20πλάσια αύξηση στην έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν δεξτρομεθορφάνη χωρίς κινιδίνη.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις NUEDEXTA 23 mg / 9 mg και NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, επιτεύχθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) περίπου 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση και μέγιστες συγκεντρώσεις κινιδίνης στο πλάσμα περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση.

Σε άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα, οι μέσες τιμές των  $C_{max}$  και  $AUC_{0-12}$  για τη δεξτρομεθορφάνη και τη δεξτρορφάνη αυξήθηκαν παράλληλα με την αύξηση των δόσεων δεξτρομεθορφάνης από 15 mg σε 23 mg, για τη δε κινιδίνη οι μέσες τιμές των  $C_{max}$  και  $AUC_{0-12}$  ήταν παρόμοιες.

Η μέση  $C_{max}$  της κινιδίνης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση NUEDEXTA 15 mg / 9 mg δύο φορές την ημέρα σε συμμετέχοντες με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα αντιστοιχούσε στο 1 έως 3% των θεραπευτικών συγκεντρώσεων που σχετίζονται με την αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα (2 έως 5 µg/mL).

Το NUEDEXTA μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως γευμάτων, καθώς η κατανάλωση τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη και στην κινιδίνη.

#### Κατανομή

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες μετά τη χορήγηση του προϊόντος συνδυασμού κυμαίνεται ουσιαστικά στα ίδια επίπεδα με την πρόσδεση στις πρωτεΐνες μετά τη χορήγηση των επιμέρους συστατικών. Η δεξτρομεθορφάνη προσδέεται στις πρωτεΐνες κατά περίπου 60-70%, η δε κινιδίνη κατά περίπου 80-89%.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η δεξτρομεθορφάνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο CYP2D6 στον βασικό της μεταβολίτη, τη δεξτρορφάνη, η οποία λαμβάνει άμεσα γλυκουρονιδική μορφή και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η κινιδίνη του NUEDEXTA χρησιμεύει στην εκλεκτική αναστολή του εξαρτώμενου από το ένζυμο CYP2D6 οξειδωτικού μεταβολισμού της δεξτρομεθορφάνης, με αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα. Εικάζεται ότι η παρουσία της κινιδίνης ενισχύει τη συμβολή του εξαρτώμενου από το ένζυμο CYP3A4 οξειδωτικού μεταβολισμού στην αποβολή της δεξτρομεθορφάνης.

Μετά τη χορήγηση NUEDEXTA 23 mg/9 mg σε 14 άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα, η ημιζωή αποβολής της δεξτρομεθορφάνης ήταν 18,8 ώρες και της κινιδίνης 9,6 ώρες.

Η κινιδίνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4. Υπάρχουν αρκετοί υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες της κινιδίνης. Ο βασικός μεταβολίτης είναι η 3-υδροξυκινιδίνη, η οποία θεωρείται ότι έχει τουλάχιστον τη μισή φαρμακολογική δραστηριότητα της κινιδίνης όσον αφορά τις καρδιακές επιδράσεις όπως η επιμήκυνση του διαστήματος QT. Τα υφιστάμενα δεδομένα σχετικά με το μέγεθος της επίδρασης των αναστολέων του CYP3A4 στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της κινιδίνης και των μεταβολιτών της, όπως το δυναμικό συσσώρευσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, είναι περιορισμένα.

Όταν το pH των ούρων είναι μικρότερο από 7 το 20% περίπου της χορηγηθείσας κινιδίνης εμφανίζεται αμετάβλητο στα ούρα, όμως το ποσοστό αυτό μειώνεται έως και στο 5% όταν τα ούρα είναι πιο αλκαλικά. Η νεφρική κάθαρση πραγματοποιείται τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης όσο και μέσω ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης, ρυθμίζεται δε μέσω σωληναριακής επαναρρόφησης (εξαρτώμενης από το pH).

#### Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης και της δεξτρορφάνης στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης της δεξτρομεθορφάνης παρουσία σταθερής δόσης κινιδίνης όπως αυτής που περιέχεται στο NUEDEXTA. Οι συγκεντρώσεις της κινιδίνης στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης κινιδίνης.

#### Μελέτες αλληλεπίδρασης με το ένζυμο CYP P450 *in vitro*

Η ικανότητα της δεξτρομεθορφάνης και της κινιδίνης να αναστέλλουν ή να επάγουν το κυτόχρωμα P450 *in vitro* αξιολογήθηκαν σε ανθρώπινα μικροσώματα. Η δεξτρομεθορφάνη δεν ανέστειλε (αναστολή <20%) κανένα από τα υπό δοκιμή ισόενζυμα: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα σε συγκεντρώσεις έως και 5 μΜ. Η κινιδίνη δεν ανέστειλε (αναστολή <30%) τα ένζυμα CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα μικροσώματα σε συγκεντρώσεις έως και 5 μΜ. Η κινιδίνη ανέστειλε το ένζυμο CYP2D6 σε συγκέντρωση ημίσειας ανασταλτικής ισχύος (IC50) μικρότερη από 0,05 μΜ. Η δεξτρομεθορφάνη, όπως και η κινιδίνη, δεν επήγε τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα μικροσώματα σε συγκεντρώσεις έως 4,8 μΜ.

#### Μελέτες αλληλεπίδρασης μεταφορέων *in vitro*

Βάσει των αποτελεσμάτων μελετών αναστολής μεταφορέων, κατά τη θεραπεία με NUEDEXTA δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων οφειλόμενες στην αναστολή της δεξτρομεθορφάνης από τα ένζυμα P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ή BSEP. Έχει διαπιστωθεί ότι η

δεξτρομεθορφάνη είναι ήπιος/μέτριος αναστολέας του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) *in vitro*. Η κλινική σημασία αυτής της διαπίστωσης για φάρμακα τα οποία αποτελούν υποστρώματα των OCT1, όπως η μετφορμίνη, είναι άγνωστη.

Βάσει βιβλιογραφικών παραπομπών, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων οφειλόμενες στην αναστολή της κινιδίνης από τα ένζυμα OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 και MATE2-K.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης σε ηλικιωμένους συμμετέχοντες (ηλικίας >65 ετών) δεν έχει διερευνηθεί συστηματικά, παρότι ο πληθυσμός αυτός συμμετείχε στο κλινικό πρόγραμμα (14% ≥65 ετών, 2% ≥75 ετών).

Από μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 170 συμμετεχόντων (148 συμμετέχοντες <65 ετών και 22 συμμετέχοντες ηλικίας ≥65 ετών) οι οποίοι έλαβαν δεξτρομεθορφάνη 23 mg / κινιδίνη 26 mg προέκυψε παρόμοια φαρμακοκινητική τόσο στους συμμετέχοντες <65 ετών όσο και στους συμμετέχοντες ≥65 ετών.

#### *Φύλο*

Σύμφωνα με ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό βάσει των δεδομένων 109 ασθενών (75 άνδρες, 34 γυναίκες), δεν φαίνονται να υπάρχουν διαφορές λόγω φύλου στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

#### *Φυλή*

Βάσει ανάλυσης της φαρμακοκινητικής ανά φυλή σε πληθυσμό 109 ασθενών (21 από την καυκάσια φυλή, 71 κεντρο- και νοτιοαμερικανικής προέλευσης, 18 από τη μαύρη φυλή), δεν φαίνονται να υπάρχουν διαφορές λόγω φυλής στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη της δόσης συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης 23 mg / κινιδίνης 26 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε 12 συμμετέχοντες με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CLCR) 50-80 mL/min) ή μέτρια (CLCR 30-50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία (6 σε κάθε ομάδα) σε σύγκριση με 9 υγιείς συμμετέχοντες (αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και εύρους βάρους με τους νεφροπαθείς συμμετέχοντες), η φαρμακοκινητική της κινιδίνης ή της δεξτρομεθορφάνης παρουσίασε μικρές διαφορές μεταξύ της ομάδας των ασθενών και της ομάδας των υγιών συμμετεχόντων. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις ήπιας ή μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη της δόσης συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης 23 mg / κινιδίνης 26 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε 12 συμμετέχοντες με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατά Child-Pugh, 6 σε κάθε ομάδα) σε σύγκριση με 9 υγιείς συμμετέχοντες (αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και εύρους βάρους με τους συμμετέχοντες με ηπατική δυσλειτουργία), η AUC, η C<sub>max</sub> και η κάθαρση της δεξτρομεθορφάνης ήταν παρόμοιες στους συμμετέχοντες με μέτρια ηπατοπάθεια και στους υγιείς συμμετέχοντες. Η επίδραση της ήπιας έως μέτριας ηπατοπάθειας στη φαρμακοκινητική της κινιδίνης ήταν μικρή. Η κάθαρση της κινιδίνης δεν επηρεάστηκε, αν και ο όγκος κατανομής ήταν αυξημένος, με αποτέλεσμα την αύξηση της ημιζωής αποβολής. Στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκε η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατά συνέπεια, αν και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμπληρωματικής παρακολούθησης για ανεπιθύμητες ενέργειες. Τυχόν αύξηση της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς, εάν απαιτείται, πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν αξιολογήθηκαν ούτε η δεξτρομεθορφάνη ως μονοθεραπεία ούτε ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.



### *Φαρμακογονιδιωματική*

Η κινιδίνη προορίζεται για την αναστολή του ενζύμου CYP2D6, ούτως ώστε να επιτευχθεί αυξημένη έκθεση των ασθενών στη δεξτρομεθορφάνη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δεξτρομεθορφάνης. Κατά προσέγγιση, το 7-8% των ατόμων καυκάσιας προέλευσης, το 3-6% των αφρικανικής προέλευσης ατόμων της μαύρης φυλής, το 2-3% των ατόμων αραβικής προέλευσης και το 1-2% των ατόμων ασιατικής προέλευσης στερούνται συνήθως της ικανότητας μεταβολισμού των υποστρωμάτων CYP2D6 και χαρακτηρίζονται ως άτομα μειωμένης μεταβολικής ικανότητας. Η κινιδίνη δεν αναμένεται να συμβάλει στην αποτελεσματικότητα του NUCLEDEXTA στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα, όμως είναι πιθανό να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες.

Περίπου το 1-10% των ατόμων καυκάσιας προέλευσης, το 5-30% των αφρικανικής προέλευσης ατόμων της μαύρης φυλής, το 12-40% των ατόμων αραβικής προέλευσης και το 1% των ατόμων ασιατικής προέλευσης εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα μεταβολισμού των υποστρωμάτων CYP2D6 και χαρακτηρίζονται ως άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα. Στους ασθενείς αυτούς, η δεξτρομεθορφάνη μεταβολίζεται ταχέως, με αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεών της, πιθανώς σε υποθεραπευτικά επίπεδα.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο γονοτοξικότητας ή καρκινογόνου δράσης ούτε βλάβη στη γονιμότητα.

Σε εμβρυϊκές και αναπτυξιακές μελέτες τοξικότητας του συνδυασμού υδροβρωμιούχου δεξτρομεθορφάνης/θειικής κινιδίνης (σε αρουραίους και κουνέλια), παρατηρήθηκαν ανωμαλίες όταν χορηγήθηκαν μέτριες και υψηλές δόσεις, μεταξύ των οποίων μειωμένη οστεοποίηση στους αρουραίους στην ελάχιστη δόση, η οποία είναι από 1 έως 50 φορές περίπου υψηλότερη της δόσης των 30/18 mg που χορηγούνται την ημέρα στον άνθρωπο εκφρασμένης σε mg/m<sup>2</sup>. Η δόση που δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα κουνέλια είναι από 2 έως 60 φορές υψηλότερη από την συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Στο πλαίσιο μελέτης για την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη, παρατηρήθηκε ελαφρά καθυστέρηση στην ανάπτυξη των νεογνών όταν χορηγήθηκαν μέτριες και υψηλές δόσεις. Η επιβίωση και το βάρος των νεογνών μειώθηκαν ελαφρώς όταν χορηγήθηκε η χαμηλότερη δόση· συγκεκριμένα η μείωση ήταν από 1 έως 50 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης δόσης των 30/18 mg/kg εκφρασμένης σε mg/m<sup>2</sup> για τον συνδυασμό υδροβρωμιούχου δεξτρομεθορφάνης και θειικής κινιδίνης, αντίστοιχα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Νατριούχος κροσκαρμελόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Μελάνη εκτύπωσης  
Επίστρωση από κόμμεα λάκκας (εστεροποιημένη 20%)  
Προπυλενογλυκόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με ανθεκτικό πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη είναι συσκευασμένη εντός κουτιού.  
Μέγεθος συσκευασίας: 60 καψάκια

Κυψέλη (blister) από διαφανή μεμβράνη με βάση PVC και με σφράγισμα φύλλου αλουμινίου. Κάθε συσκευασία κυψέλης είναι συσκευασμένη εντός θήκης.  
Μέγεθος συσκευασίας: 13 καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/001  
EU/1/13/833/002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NUEDEXTA 23 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 23,11 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 109,2 mg λακτόζης (μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκιο ζελατίνης σε κόκκινο κεραμιδί χρώμα, μεγέθους 1, το οποίο φέρει την ένδειξη «DMQ / 30-10», τυπωμένη με λευκή μελάνη, και τρεις λευκές γραμμές στην περιμέτρου του.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NUEDEXTA ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος (PBA) σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4). Η αποτελεσματικότητα έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του NUEDEXTA είναι 15 mg/9 mg μία φορά την ημέρα. Το συνιστώμενο πρόγραμμα τιτλοποίησης περιγράφεται στη συνέχεια:

- Εβδομάδα 1 (ημέρες 1-7):  
Ο ασθενής πρέπει να λάβει ένα καψάκιο NUEDEXTA 15 mg/9 mg μία φορά την ημέρα, το πρωί, για τις 7 πρώτες ημέρες.
- Εβδομάδες 2-4 (ημέρες 8-28):  
Ο ασθενής πρέπει να λάβει ένα καψάκιο NUEDEXTA 15 mg/9 mg, δύο φορές την ημέρα, μία φορά το πρωί και μία το βράδυ, ανά 12ωρο, για 21 ημέρες.
- Από την εβδομάδα 4 και μετά:  
Εάν η κλινική απόκριση στο NUEDEXTA 15 mg/9 mg είναι επαρκής, πρέπει να συνεχίζεται η δόση που λαμβάνεται τις εβδομάδες 2-4.

Εάν η κλινική απόκριση στο NUEDEXTA 15 mg/9 mg είναι ανεπαρκής, πρέπει να συνταγογραφείται το NUEDEXTA 23 mg/9 mg, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία το πρωί και μία το βράδυ, ανά 12ωρο.

Η μέγιστη ημερήσια δόση από την εβδομάδα 4 και μετά είναι 23 mg/9 mg NUEDEXTA δύο φορές την ημέρα.

Εάν οι ασθενείς παραλείψουν κάποια δόση, δεν πρέπει να λάβουν επιπρόσθετη δόση, αλλά να λάβουν την επόμενη προγραμματισμένη δόση την προβλεπόμενη ώρα. Εντός του ίδιου 24ώρου δεν πρέπει να ληφθούν περισσότερα από 2 καψάκια σε διάστημα 12 ωρών μεταξύ κάθε δόσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Στις κλινικές μελέτες δεν περιλήφθηκε επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών ώστε να εξακριβωθεί με βεβαιότητα το κατά πόσον η απόκρισή τους είναι διαφορετική από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Από μια φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού προέκυψε ότι η φαρμακοκινητική σε ασθενείς  $< 65$  ετών είναι παρόμοια με αυτήν σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Δεδομένης, ωστόσο, μιας ανοδικής τάσης που σημειώθηκε στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους συγκεκριμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (στάδιο Child-Pugh C) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), θα πρέπει να αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του φαρμάκου έναντι της ιατρικής ανάγκης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Γονότυπος CYP2D6*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μη λειτουργικό ένζυμο CYP2D6, οι οποίοι αποκαλούνται και ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου CYP2D6, αποκαλούμενους και ως ασθενείς με υπεραχαιία μεταβολική ικανότητα, βλ. παράγραφο 5.2. Σε περίπτωση ανεπαρκούς κλινικής απόκρισης, βλ. συνιστώμενο πρόγραμμα τιτλοποίησης δόσης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του NUEDEXTA στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη συμπτωματική θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος.

### Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Εάν λαμβάνονται δύο καψάκια ανά 24ωρο, πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ τους διάστημα 12 ωρών. Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Ασθενείς με ιστορικό θρομβοκυτταροπενίας προκαλούμενης από κινιδίνη, κινίνη, μεφλοκίνη, ηπατίτιδας, μυελοκαταστολής ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο (βλ. παράγραφο 4.4.)

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κινιδίνη, κινίνη ή μεφλοκίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με παρατεταμένο διάστημα QT, συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή με ιστορικό που υποδεικνύει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με θειοριδαζίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο επιμηκύνει σημαντικά το διάστημα QT και μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6. Η

αλληλεπίδραση με το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει αυξημένη επίδραση στο διάστημα QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό χωρίς εμφυτευμένο βηματοδότη ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) ή που έχουν λάβει MAOI εντός των τελευταίων 14 ημερών, λόγω κινδύνου σοβαρής και πιθανώς θανατηφόρας αλληλεπίδρασης φαρμάκων, περιλαμβανομένου του συνδρόμου σεροτονίνης. Η θεραπεία με MAOI δεν πρέπει να ξεκινά πριν παρέλθουν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με NUEDEXTA (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το NUEDEXTA είναι κατάλληλο μόνο για τη θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος και όχι άλλων αιτιών συναισθηματικής αστάθειας. Το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα αποτελεί συνέπεια εγκεφαλικού τραύματος ή νευρολογικών παθήσεων που προσβάλλουν τον εγκέφαλο και εκδηλώνεται με επεισόδια ακούσιας και ανεξέλεγκτης συναισθηματικής έκφρασης υπό μορφή γέλιου ή/και κλάματος, τα οποία είναι ασύμβατα ή δυσανάλογα προς τη συναισθηματική κατάσταση ή διάθεση του ασθενούς. Προτού ξεκινήσει η θεραπεία με NUEDEXTA, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αξιολόγηση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος. Πρωτεύοντα ρόλο στη διάγνωση διαδραματίζουν η ύπαρξη υποκείμενης νευρολογικής πάθησης που είναι γνωστό ότι προκαλεί ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και η επιβεβαιωμένη ανακολούθια ή δυσαναλογία μεταξύ των επεισοδίων συναισθηματικής έκφρασης και της συναισθηματικής κατάστασης ή διάθεσης του ασθενούς.

##### Θρομβοκυτταροπενία

Εάν η κινιδίνη χορηγηθεί σε υψηλότερη δόση από αυτή που περιέχει το NUEDEXTA, μπορεί να προκαλέσει ανοσο-θρομβοκυτταροπενία η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή θανατηφόρα. Ο κίνδυνος θρομβοκυτταροπενίας σε σχέση με τη χαμηλότερη δόση κινιδίνης στο NUEDEXTA δεν είναι γνωστός. Πριν ή ταυτόχρονα με τη θρομβοκυτταροπενία μπορεί να εκδηλωθούν μη ειδικά συμπτώματα όπως ελαφριά ζάλη, ρίγος, πυρετός, ναυτία και έμετος. Εάν εμφανιστεί θρομβοκυτταροπενία, η θεραπεία με το NUEDEXTA πρέπει να διακόπτεται αμέσως, εκτός εάν είναι σαφές ότι η θρομβοκυτταροπενία δεν σχετίζεται με το φάρμακο. Ομοίως, οι ευαισθητοποιημένοι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινούν εκ νέου θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, διότι ενδέχεται να επανεμφανιστούν επεισόδια θρομβοκυτταροπενίας πιο γρήγορα και σε σοβαρότερη μορφή από ό,τι τα αρχικά. Επίσης, το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν πιθανολογείται η εμφάνιση ανοσο-θρομβοκυτταροπενίας λόγω δραστικών ουσιών με παρόμοια δομή, όπως η κινίνη και η μεφλοκίνη, διότι ενδέχεται να εκδηλωθεί διασταυρούμενη ευαισθησία. Η σχετιζόμενη με την κινιδίνη θρομβοκυτταροπενία συνήθως υποχωρεί, μολονότι όχι πάντα, μερικές ημέρες αφότου διακοπεί η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος που προκαλεί την ευαισθητοποίηση.

##### Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η κινιδίνη χορηγούμενη σε υψηλότερες δόσεις έχει επίσης συσχετισθεί με ένα προσομοιάζον στον λύκο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από πολυαρθρίτιδα και ενίοτε από θετική αντίδραση με τα αντιπυρηνικά αντισώματα. Άλλες αντιδράσεις περιλαμβάνουν εξάνθημα, βρογχόσπασμο, λεμφαδενοπάθεια, αιμολυτική αναιμία, αγγειίτιδα, ραγοειδίτιδα, αγγειοοίδημα, ακοκκιοκυττάρωση, σύνδρομο ξηρότητας, μυαλγία, αυξημένα επίπεδα των ενζύμων των σκελετικών μυών στον ορό και πνευμονίτιδα. Η δεξτρομεθορφάνη μπορεί επίσης να συσχετισθεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως η κνίδωση, το αγγειοοίδημα και η δύσπνοια.

##### Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με κινιδίνη έχει αναφερθεί ηπατίτιδα, περιλαμβανομένης της κοκκιωματώδους ηπατίτιδας, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Ένα από τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να είναι ο πυρετός, ενώ μπορούν επίσης να εμφανιστούν θρομβοκυτταροπενία ή άλλες ενδείξεις υπερευαισθησίας. Η θεραπεία με NUEDEXTA πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση

εμφάνισης ηπατίτιδας, εκτός εάν είναι σαφές ότι η ηπατίτιδα δεν σχετίζεται με τη θεραπεία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η ηπατίτιδα υποχωρεί μόλις διακοπεί η χορήγηση κινιδίνης.

### Καρδιακές επιδράσεις

Το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QTc και, κατά συνέπεια, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να διορθώνεται τυχόν υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία, ενώ, κατά τη διάρκειά της, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου και μαγνησίου στον ορό, εφόσον κάτι τέτοιο υποδεικνύεται από τις κλινικές ενδείξεις. Κατά την έναρξη της θεραπείας με NUEDEXTA σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT, πρέπει να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για την εξέταση του διαστήματος QT στην έναρξη και 2 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε κατάσταση νηστείας (περίπου στον χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης κινιδίνης ( $T_{max}$ )). Σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνονται ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό μη φυσιολογικού διαστήματος QT, ασθενείς υπό ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT και ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) ή/και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ΔΑΚ). Υπερτροφία και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ασθενείς με χρόνια υπέρταση, γνωστή στεφανιαία νόσο ή ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6 (βλ. παρακάτω) αποτελεί δυνητικά ιδιαίτερο παράγοντα ανησυχίας. Η ταυτόχρονη λήψη θειοριδαζίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του NUEDEXTA σε συνδυασμό με φλεκαϊνίδη, χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη. Η επίδραση του συνδυασμού αυτού στο διάστημα QTc του ασθενούς πρέπει να αξιολογείται με ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και μετά τη χορήγηση της δόσης.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να αξιολογείται εκ νέου, σε περίπτωση που οι παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QTc μεταβληθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NUEDEXTA. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα τα οποία υποδεικνύουν καρδιακή αρρυθμία, π.χ. συγκοπή ή αίσθημα παλμών, η θεραπεία με NUEDEXTA πρέπει να διακόπτεται εν αναμονή της περαιτέρω εξέτασης του ασθενούς.

### Ταυτόχρονη χορήγηση υποστρωμάτων/αναστολέων CYP2D6

Η κινιδίνη του NUEDEXTA αναστέλλει το ένζυμο CYP2D6 σε ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρείται γενετική έλλειψη ή μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου αυτού (για τους «ασθενείς με περιορισμένη ικανότητα μεταβολισμού του CYP2D6» βλ. «Φαρμακογονιδιοματική» στην παράγραφο 5.2.). Λόγω της επίδρασης αυτής στο CYP2D6, η συσσώρευση των ουσιών του αρχικού φαρμάκου ή/και η αδυναμία σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη μπορούν να επηρεάσουν την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα με το NUEDEXTA και μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.5). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται από τον μεταβολισμό του CYP2D6, ιδίως εκείνα με σχετικά στενό θεραπευτικό δείκτη, πρέπει, γενικά, να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NUEDEXTA, γεγονός για το οποίο πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς. Εάν κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκου που αποτελεί υπόστρωμα του CYP2D6, η δόση του υποστρώματος του CYP2D6 πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τη φαρμακοκινητική του υποστρώματος (βλ. παράγραφο 4.5). Σημαντικό σκέλος της αξιολόγησης της κατάστασης των ασθενών για τους οποίους προτείνεται θεραπεία με NUEDEXTA αποτελεί η επανεξέταση της αγωγής που λαμβάνουν την εκάστοτε χρονική στιγμή.

### Σύνδρομο σεροτονίνης

Κατά τον συνδυασμό του NUEDEXTA με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος «συνδρόμου σεροτονίνης» λόγω φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης. Στα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης περιλαμβάνονται αλλαγές στην ψυχική κατάσταση, υπέρταση, ανησυχία, μυόκλονος, υπερθερμία, υπεραντανεκλαστικότητα, διαφόρηση, ρίγος και τρόμος. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν συμπτώματα αυτού του είδους. Ο συνδυασμός με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. δεσιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη) μεταβολίζονται από το CYP2D6 και,

κατά συνέπεια, βρίσκονται σε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την κινιδίνη. Δεδομένων των φαρμακοδυναμικών και των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, η ταυτόχρονη χορήγηση NUEDEXTA και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών δεν συστήνεται λόγω του αυξημένου κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

#### Ζάλη

Το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για τη μείωση του κινδύνου των πτώσεων, ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό πτώσεων ή με κινητικές δυσκολίες οι οποίες επηρεάζουν τη βάρδιση.

#### Αντιχολινεργικές επιδράσεις της κινιδίνης

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης σε περίπτωση που πάσχουν από μυασθένεια gravis και άλλες παθήσεις οι οποίες ενδέχεται να επηρεάζονται δυσμενώς από αντιχολινεργικές επιδράσεις.

#### Κατάχρηση του φαρμάκου και εξάρτηση

Η δεξτρομεθορφάνη είναι χαμηλής συγγένειας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA και αγωνιστής των υποδοχέων σίγμα-1, ο οποίος δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε ζώα ή σε ανθρώπους ως προς το ενδεχόμενο κατάχρησης, ανοχής ή σωματικής εξάρτησης. Πάντως, έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάχρησης της δεξτρομεθορφάνης, κυρίως από εφήβους.

Λόγω της πιθανότητας κατάχρησης της δεξτρομεθορφάνης, οι γιατροί πρέπει να ελέγχουν εάν οι ασθενείς έχουν ιστορικό χρήσης απαγορευμένων ουσιών και να τους υποβάλλουν σε προσεκτική παρακολούθηση για τον εντοπισμό ενδείξεων εσφαλμένης χρήσης ή κατάχρησης (π.χ. ανάπτυξη ανοχής, αυξήσεις δόσης, συμπεριφορά εξάρτησης).

Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η διατήρηση της μακροχρόνιας κλινικής επίδρασης του NUEDEXTA στον ασθενή σε σύγκριση με την ανοχή του, ώστε να εξακριβώνεται ότι το προϊόν παραμένει επωφελές για τον ασθενή.

#### Προειδοποίηση σχετικά με τη λακτόζη

Το NUEDEXTA περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή με κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI)

Το NUEDEXTA δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), όπως φαινελζίνη και μοκλοβεμίδη, ή σε ασθενείς που έχουν λάβει MAOI κατά τις 14 προηγούμενες ημέρες, λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Αναστολείς του ενζύμου CYP3A4

Η κινιδίνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα της κινιδίνης στο πλάσμα, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QTc. Οι ισχυροί και μέτριοι αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NUEDEXTA. Αυτοί περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται στους, αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, φουσαμπεναβίρη, χυμός γκρέιπφρουτ και βεραπαμίλη. Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 κρίνεται αναγκαία, συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφικής εξέτασης



(HKΓ) του διαστήματος QT πριν από τη χορήγηση NUEDEXTA και σε επακόλουθο κατάλληλο ή κατάλληλα χρονικά σημεία.

#### Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων

Η κινιδίνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, λειχηνόχορτο/υπερικόν το διάτρητον) μπορούν να επιταχύνουν τον μεταβολισμό της κινιδίνης, με αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις κινιδίνης στο πλάσμα και, κατ' επέκταση, μειωμένη αναστολή του CYP2D6. Κάτι τέτοιο μπορεί να συνεπάγεται χαμηλότερες, ενδεχομένως υποθεραπευτικές, συγκεντρώσεις δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα και μείωση της αποτελεσματικότητας του NUEDEXTA.

#### Υποστρώματα CYP2D6

Η κινιδίνη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Κατά συνέπεια, η θεραπεία με NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και συσσώρευση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία υπόκεινται εκτεταμένο μεταβολισμό από το ένζυμο CYP2D6. Στα υποστρώματα CYP2D6 συγκαταλέγονται ορισμένοι βήτα αποκλειστές, όπως η μετοπρολόλη, αντιψυχωσικοί παράγοντες όπως η χαλοπεριδόλη, η περφαιναζίνη και η αριπιπραζόλη, αντικαταθλιπτικές ουσίες όπως η νοτριπτυλίνη, η μιπραμίνη, η αμιτριπτυλίνη και η δεσιπραμίνη, ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας ταμοξифαίνη και ο αναστολέας του μεταφορέα της νοραδρεναλίνης ατομοξετίνη. Η θειοριδαζίνη, η οποία είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP2D6 το οποίο επιμηκύνει ομοίως το διάστημα QT, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση φλεκαϊνίδης, χλωροπρομαζίνης ή αλοπεριδόλης, οι οποίες είναι υποστρώματα του CYP2D6 τα οποία επιμηκύνουν ομοίως το διάστημα QT, πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην περίπτωση προφαρμάκων των οποίων η δράση οφείλεται σε μεταβολίτες που παράγονται από το ένζυμο CYP2D6 (για παράδειγμα η κωδεΐνη και η υδροκοδόνη, των οποίων η αναλγητική και αντιβηχική δράση φαίνεται να οφείλεται στη μορφίνη και στην υδρομορφίνη αντιστοίχως), η αποτελεσματικότητά τους ενδέχεται να μειώνεται σημαντικά από το NUEDEXTA, εξαιτίας της αναστολής του CYP2D6 και, κατ' επέκταση, εξαιτίας του ατελούς σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη.

Οι αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με τη δεσιπραμίνη και την παροξετίνη έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με υψηλότερη δόση συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg) από ό,τι στο παρόν φαρμακευτικό προϊόν. Τα αποτελέσματα της μελέτης περιγράφονται στη συνέχεια. Δεν έχουν διερευνηθεί συστηματικά άλλες αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με τα υποστρώματα CYP2D6.

#### *Δεσιπραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6)*

Το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό δεσιπραμίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6. Διενεργήθηκε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού της υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg) και της δεσιπραμίνης 25 mg. Η δόση του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης είχε ως αποτέλεσμα οκταπλάσια περίπου επίπεδα δεσιπραμίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η ταυτόχρονη χορήγηση NUEDEXTA και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών δε συστήνεται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παροξετίνη (υπόστρωμα και αναστολέας CYP2D6)*

Ο εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) παροξετίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2D6 και παράλληλα αποτελεί ισχυρό αναστολέα του CYP2D6. Στο πλαίσιο μελέτης αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, σε παροξετίνη σταθεροποιημένης κατάστασης προστέθηκε η υψηλότερη δόση του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg). Η έκθεση στην παροξετίνη ( $AUC_{0-24}$ ) αυξήθηκε κατά 1,7 φορές και η  $C_{max}$  αυξήθηκε κατά 1,5 φορά. Εάν το NUEDEXTA και η παροξετίνη συνταγογραφούνται ταυτόχρονα, η αρχική δόση της παροξετίνης πρέπει να μειώνεται. Η δόση παροξετίνης μπορεί επακολούθως να προσαρμόζεται βάσει της κλινικής απόκρισης. Δεν συνιστάται, ωστόσο, δόση άνω των 35 mg/ημέρα.

#### *Ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA (μεμαντίνη)*

Τόσο η δεξτρομεθορφάνη όσο και η μεμαντίνη είναι ανταγωνιστές του υποδοχέα της Ν-μεθυλ-D-ασπαρτάμης (NMDA), γεγονός το οποίο μπορεί θεωρητικά να συνεπάγεται προσθετική επίδραση στους υποδοχείς NMDA και ενδεχομένως αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Διενεργήθηκε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (δεξτρομεθορφάνη 23 mg/κινιδίνη 26 mg) και της μεμαντίνης 20 mg/ημέρα. Δεν επήλθε σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης και της δεξτροφάνης στο πλάσμα πριν και μετά τη χορήγηση της μεμαντίνης, ούτε παρατηρήθηκε επίδραση στη συγκέντρωση της μεμαντίνης στο πλάσμα πριν και μετά τη χορήγηση του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης. Η συγκέντρωση της κινιδίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 20-30% μετά την προσθήκη της μεμαντίνης. Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις.

#### Διγοξίνη και άλλα υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Η κινιδίνη είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης με διγοξίνη, η οποία είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσει έως και διπλασιασμό των επιπέδων διγοξίνης στον ορό. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα NUEDEXTA και, εφόσον κρίνεται αναγκαίο, η δόση της διγοξίνης πρέπει να μειώνεται. Άλλα υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης των οποίων η δόση μπορεί να χρειαστεί μείωση είναι η τικαγρελόρη και η ετεξλική δαβιγατράνη.

#### Οινόπνευμα

Η χορήγηση του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με οινόπνευμα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με κεντρική δράση τα οποία ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως η υπνηλία και η ζάλη, πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του NUEDEXTA σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα (αρουραίους και κουνέλια) κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, περιλαμβανομένης της τερατογένεσης και της εμβρυικής θνησιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το παρόν φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, διότι μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo.

##### Θηλασμός

Η κινιδίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ενώ δεν είναι γνωστό εάν η δεξτρομεθορφάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το NUEDEXTA λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Σε προκλινικές μελέτες σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το NUEDEXTA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την πιθανότητα επιδράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως υπνηλία, ζάλη και συγκοπή ή προβλήματα στην όραση (βλ. παράγραφο 4.8) και συνιστάται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανές σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη εικόνας ασφάλειας

Η ασφάλεια του NUEDEXTA διερευνήθηκε σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων, στην οποία μετείχαν 326 ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμιατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση (60%) ή σκλήρυνση κατά πλάκας (40%), καθώς και στο πλαίσιο ανοιχτής φάσης επέκτασης μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, στην οποία μετείχε υποομάδα των ασθενών της μελέτης (253 ασθενείς) επί 84 ακόμη ημέρες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (όπως διάρροια, ναυτία), διαταραχές του νευρικού συστήματος (όπως ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία) και κόπωση.

Για το NUEDEXTA έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυϊκή σπαστικότητα, αναπνευστική καταστολή και μειωμένος κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα.

Δέκα ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, εκ των οποίων ένας λόγω σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (επιδεινούμενη μυϊκή σπαστικότητα).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι σχετίζονται, τουλάχιστον πιθανώς, με τη θεραπεία με NUEDEXTA στο πλαίσιο της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης και της ανοιχτής φάσης επέκτασης της προαναφερθείσας κλινικής μελέτης απαριθμούνται στη συνέχεια ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

- Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )
- Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )
- Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )
- Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )
- Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Σπάνιες	Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Άγχος
	Σπάνιες	Τριγμός των δοντιών, συγχυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, πολύ πρωινή αφύπνιση, επίπεδο συναίσθημα, παραισθήσεις, παρορμητική συμπεριφορά, αδιαφορία, αϋπνία, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία
	Όχι συχνές	Δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, μυϊκή σπαστικότητα, συγκοπή, πτώσεις
	Σπάνιες	Διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, δυσαρθρία, κινητική δυσλειτουργία, παραισθησία, παραπάρεση, καταστολή
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Διπλωπία, θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Νόσος από μετακινήσεις, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, επιμήκυνση του διαστήματος QT στο

		ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αίσθημα παλμών, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνιες	Επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, αναπνευστική καταστολή, ρινόρροια, χασμουρητό
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια, ναυτία
	Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου, έμετος
	Σπάνιες	Μη φυσιολογικά κόπρανα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, στοματική υπαισθησία, στοματική παραισθησία, πρωκταλγία, ξηρή γλώσσα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (GGT, AST, ALP)
	Σπάνιες	Χολολιθίαση, αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα
	Σπάνιες	Ερύθημα, υπεριδρωσία, υπαισθησία προσώπου, νυχτερινή εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
	Σπάνιες	Μυοσκελετική δυσκαμψία, μυαλγία, αυχεναλγία, άλγος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Πολυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σπάνιες	Σεξουαλική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Όχι συχνές	Εξασθένιση, ευερεθιστότητα
	Σπάνιες	Θωρακική δυσφορία, θωρακικό άλγος, ρίγος, εξάψεις, διαταραχές της βάδισης, γριπώδης συνδρομή, πυρεξία, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σπάνιες	Κάκωση σκελετού

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η αξιολόγηση και η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας βασίζεται στην εμπειρία που έχει αποκομιστεί από τη χρήση των επιμέρους συστατικών, ήτοι της δεξτρομεθορφάνης και της κινιδίνης. Ο μεταβολισμός της δεξτρομεθορφάνης αναστέλλεται από την κινιδίνη και για τον λόγο αυτόν οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερδοσολογίας του NUDEXTA ενδέχεται να είναι πιο σοβαρές ή πιο επίμονες από ό,τι οι ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερδοσολογίας της μονοθεραπείας με δεξτρομεθορφάνη.

Κατά την ανάπτυξη του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος μελετήθηκαν συνδυασμοί δόσεων δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης οι οποίοι περιείχαν 6πλάσια ποσότητα δεξτρομεθορφάνης και 12πλάσια ποσότητα κινιδίνης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπια έως μέτρια ναυτία, ζάλη και κεφαλαλγία.

### Δεξτρομεθορφάνη

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερδοσολογίας δεξτρομεθορφάνης περιλαμβάνονται η ναυτία, ο έμετος, ο λήθαργος, το κόμα, η αναπνευστική καταστολή, οι σπασμοί, η ταχυκαρδία, η υπερδιέγερση και η τοξική ψύχωση. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αταξία, ο νυσταγμός, η ουστονία, η θαμπή όραση και οι αλλαγές στα μυϊκά αντανακλαστικά. Η δεξτρομεθορφάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης, ο οποίος αυξάνεται συν τοις άλλοις σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ιδίως εάν η δεξτρομεθορφάνη ληφθεί σε συνδυασμό με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

### Κινιδίνη

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες και η υπόταση. Άλλα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν έμετο, διάρροια, εμβοές, απώλεια ακοής σε υψηλές συχνότητες, ίλιγγο, θαμπή όραση, διπλωπία, φωτοφοβία, κεφαλαλγία, σύγχυση και παραλήρημα.

Αν και οι θεραπευτικές δόσεις κινιδίνης για τη θεραπεία της καρδιακής αρρυθμίας ή της ελονοσίας είναι συνήθως τουλάχιστον δεκαπλάσιες από τη δόση κινιδίνης που περιέχεται στο παρόν φαρμακευτικό προϊόν, τα επίπεδα έκθεσης στην κινιδίνη, τα οποία μπορεί να προκύψουν λόγω υπερδοσολογίας του NUDEXTA, είναι πιθανόν να προκαλέσουν δυνητικά θανατηφόρα ταχυκαρδία, περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

### Θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας

#### Κινιδίνη

Οι καρδιακές επιδράσεις (πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία -περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου- σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς) αντιμετωπίζονται είτε με άμεση καρδιομετατροπή είτε με άμεση βηματοδότηση υπερκέρρασης. Άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I (προκαϊναμίδη) ή τάξης III θα πρέπει (εάν είναι εφικτό) να αποφεύγονται. Για την αντιμετώπιση της υπότασης και άλλων σημείων και συμπτωμάτων πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα στη συμβατική δόση του 1 g/kg, κάθε 2 έως 6 ώρες, σε μορφή πολτού μαζί με 8 mL/kg νερού βρύσης μπορεί να επιταχύνει τη συστηματική κάθαρση της κινιδίνης, όμως το μέτρο αυτό πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση ιλεού. Δεν έχει καταδειχθεί το όφελος μεθόδων όπως η οξίνιση των ούρων και η διαπίδυση. Η χορήγηση φαρμάκων που καθυστερούν την κάθαρση της κινιδίνης (σιμετιδίνη, αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, θειαζιδικά διουρητικά) πρέπει να διακόπτεται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητα.

#### Δεξτρομεθορφάνη

Για την αντιμετώπιση περιπτώσεων υπερδοσολογίας δεξτρομεθορφάνης πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Ενδέχεται να είναι σκόπιμη η πλύση στομάχου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για το νευρικό σύστημα, κωδικός ATC: N07XX59

Η υδροβρωμιούχος δεξτρομεθορφάνη είναι το φαρμακολογικώς δραστικό συστατικό που επενεργεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η θειική κινιδίνη είναι ένας ειδικός αναστολέας του εξαρτώμενου από το ένζυμο CYP2D6 οξειδωτικού μεταβολισμού και χρησιμοποιείται για την αύξηση της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας της δεξτρομεθορφάνης.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο επακριβής μηχανισμός της θεραπευτικής επίδρασης της δεξτρομεθορφάνης σε ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα δεν είναι γνωστός. Η κινιδίνη αυξάνει τα επίπεδα δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα αναστέλλοντας ανταγωνιστικά το κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6), το οποίο καταλύει την κύρια οδό βιομετασχηματισμού της δεξτρομεθορφάνης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η δεξτρομεθορφάνη είναι αγωνιστής των υποδοχέων σίγμα-1 και μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA. Επίσης, παρουσιάζει συγγένεια προς τον μεταφορέα σεροτονίνης (SERT) και προς τον υποδοχέα 5-HT<sub>1B/D</sub>. Μέσω της πρόσδεσής της στους υποδοχείς NMDA, σίγμα-1, SERT και 5-HT<sub>1B/D</sub>, η δεξτρομεθορφάνη θεωρείται ότι έχει τροποποιητική επίδραση στη νευροδιαβίβαση μέσω της γλουταμάτης, των μονοαμινών (περιλαμβανομένης της σεροτονίνης), καθώς και στη λειτουργία των διαύλων ιόντων.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης στη θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος καταδείχθηκε στο πλαίσιο τριών τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων, διπλών τυφλών, πολυκεντρικών κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας. Επιλέξιμοι ασθενείς ήταν αυτοί στους οποίους διαγνώστηκε ψευδοπρομηκικό συναίσθημα βάσει της εμφάνισης επεισοδίων ακούσιας και ανεξέλεγκτης συναισθηματικής έκφρασης υπό μορφή γέλιου ή/και κλάματος, τα οποία ήταν ασύμβατα ή δυσανάλογα προς τη συναισθηματική κατάσταση ή διάθεση των ασθενών.

Σε όλες τις μελέτες, τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν «Ο αριθμός επεισοδίων γέλιου και κλάματος» (επεισόδια ψευδοπρομηκικού συναισθήματος) και οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων στην κλίμακα αστάθειας του Κέντρου Νευρολογικών Μελετών (CNS-LS), η οποία είναι ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο επτά ερωτήσεων που συμπληρώνεται από τον ερωτώμενο και παρέχει έναν ποσοτικό δείκτη της συχνότητας και της σοβαρότητας του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος. Οι βαθμολογίες στην κλίμακα CNS-LS κυμαίνονται από 7, η οποία είναι η κατώτερη και υποδεικνύει την απουσία συμπτωμάτων, έως 35, η οποία είναι η ανώτερη.

- Βασική μελέτη (07-AVR-123)

Στη συγκεκριμένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, 326 συμμετέχοντες με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν NUEDEXTA 15 mg / 9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) ή εικονικό φάρμακο (n=109) επί 12 εβδομάδες.

Οι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 25 έως 80 ετών με μέσο όρο ηλικίας τα 51 έτη. Περίπου 74% ανήκαν στην καυκάσια φυλή, 4% στη μαύρη φυλή, 1% στην ασιατική φυλή και 19% ήταν κεντρο- και νοτιο-αμερικανικής προέλευσης. Το 60% των συμμετεχόντων έπασχαν από υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση και το 40% από υποκείμενη σκλήρυνση κατά πλάκας. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν εμφανίσει κλινικά σημαντικά συμπτώματα ψευδοπρομηκικού συναισθήματος με βαθμολογία τουλάχιστον 13 στην κλίμακα CNS-LS.

Η μέση ημερήσια συχνότητα επεισοδίων ψευδοπρομηκικού συναισθήματος στην έναρξη (η οποία υπολογίστηκε βάσει του συνολικού αριθμού επεισοδίων που αναφέρθηκαν έως και 7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας) ήταν 4,7 επεισόδια στην ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 επεισόδια στην ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 15 mg/9 mg και 4,5 επεισόδια στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα CNS-LS κατά την έναρξη ήταν 19,8 για την ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 23 mg /9 mg, 21,0 για την ομάδα που έλαβε NUEDEXTA 15 mg /9 mg και 19,9 για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των δεδομένων σε μακροπρόθεσμο χρονικό ορίζοντα, σε 253 συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τη φάση της διπλής τυφλής μελέτης δόθηκε η δυνατότητα να συμμετάσχουν σε ανοιχτή φάση επέκτασης στο πλαίσιο της οποίας τους χορηγήθηκε NUEDEXTA 23 mg /9 mg για ακόμη 84 ημέρες.

Η συχνότητα των επεισοδίων ψευδοπρομηκικού συναισθήματος, όπως μετρήθηκε βάσει του «Αριθμού επεισοδίων» σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας με NUEDEXTA, παρουσίασε καθόλη τη διάρκεια της μελέτης σημαντική μείωση της τάξης του 47% και 49% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αντιστοίχως ( $p < 0,0001$  για αμφοτέρους τις συγκρίσεις).

Οι μέσες βαθμολογίες στην κλίμακα CNS-LS, οι οποίες υπολογίστηκαν με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ήταν σημαντικά μειωμένες στο τέλος της θεραπείας σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μείωση κατά 8,2 βαθμούς στην ομάδα του NUEDEXTA 23 mg /9 mg, κατά 7,5 βαθμούς στην ομάδα του NUEDEXTA 15 mg /9 mg και κατά 5,7 βαθμούς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η τιμή  $p$  ήταν ίση με 0,0002 για την ομάδα του NUEDEXTA 23 mg /9 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και ίση με 0,008 για την ομάδα του NUEDEXTA 15 mg /9 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Κατά την ανοιχτή φάση της μελέτης, διάρκειας 12 εβδομάδων (κατά την οποία όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν NUEDEXTA 23 mg / 9 mg), διαπιστώθηκε διατήρηση της επίδρασης που παρατηρήθηκε κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση.

- Μελέτες με συνδυασμούς υψηλότερων δόσεων δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης

Διενεργήθηκαν δύο συμπληρωματικές μελέτες φάσης III με συνδυασμό υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης 23 mg/κινιδίνης 26 mg. Η υψηλότερη δόση κινιδίνης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές τις μελέτες αντιστοιχεί σε έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη κατά 1,6 φορές υψηλότερη από ό,τι η έκθεση που προκαλείται με NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

Στην πρώτη μελέτη, η οποία διήρκεσε 4 εβδομάδες, μετείχαν ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και με υποκείμενη αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση, ενώ στη δεύτερη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων έλαβαν μέρος ασθενείς με υποκείμενη σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε αμφοτέρους τις μελέτες, τόσο ο πρωτεύων δείκτης μέτρησης, δηλαδή η βαθμολογία στην κλίμακα CNS-LS, όσο και ο δευτερεύων δείκτης μέτρησης, δηλαδή ο «αριθμός επεισοδίων γέλιου και κλάματος», παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση με τον συνδυασμό δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

Σε ανοιχτή μελέτη ασφάλειας διάρκειας 12 μηνών, στην οποία χρησιμοποιήθηκε επίσης ο συνδυασμός υψηλότερης δόσης δεξτρομεθορφάνης 23 mg/κινιδίνης 26 mg, μετείχαν 553 ασθενείς με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα σχετιζόμενο με τριάντα τέσσερις διαφορετικές νευρολογικές παθήσεις. Εκτός από αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση και σκλήρυνση κατά πλάκας, το 30% των συμμετεχόντων της μελέτης είχε διάγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου, τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, νόσου του Πάρκινσον, νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας, πρωτοπαθούς πλάγιας σκλήρυνσης, προϊούσας προμηκικής παράλυσης και προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης. Στο

πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης συλλέχθηκαν μόνο δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια χωρίς να προσδιοριστούν νέες ενδείξεις σχετικά με την ασφάλεια.

- Μελέτες για την αξιολόγηση των καρδιακών επιδράσεων

Η επίδραση του NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (για 7 συνεχόμενες δόσεις) στην επιμήκυνση του διαστήματος QTc αξιολογήθηκε στο πλαίσιο τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής (όχι για τη μοξιφλοξακίνη), διασταυρούμενης ενδεδειγμένης μελέτης του QT, ελεγχόμενης υπό συνθήκες νηστείας με εικονικό φάρμακο και με θετικούς μάρτυρες (400 mg μοξιφλοξακίνης), σε 50 φυσιολογικούς και υγιείς άνδρες και γυναίκες με γονότυπο εκτεταμένης ικανότητας μεταβολισμού του CYP2D6. Οι μέσες μεταβολές στο διάστημα QTcF ήταν 6,8 ms για την ομάδα του NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg και 9,1 ms για τον θετικό μάρτυρα αναφοράς (μοξιφλοξακίνη). Η μέγιστη μέση διαφορά (με άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 95%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από διόρθωση της αρχικής τιμής ήταν 10,2 (12,6) ms. Η συγκεκριμένη δόση δοκιμής είναι επαρκής και αντιπροσωπεύει την έκθεση των ασθενών—σε σταθεροποιημένη συγκέντρωση του φαρμάκου— με φαινότυπο εκτεταμένης ικανότητας μεταβολισμού του CYP2D6.

Οι επιδράσεις των υπερθεραπευτικών δόσεων δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης (23 mg /26 mg και 46 mg / 53 mg σε 7 συνεχόμενες δόσεις) στην επιμήκυνση του διαστήματος QTc αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, διπλής τυφλής διασταυρούμενης μελέτης με συμπληρωματικό ανοιχτό σκέλος θετικών μαρτύρων (400 mg μοξιφλοξακίνης) στο οποίο μετείχαν 36 υγιείς εθελοντές. Οι μέγιστες μέσες διαφορές (με άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 95%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από διόρθωση της αρχικής τιμής ήταν 18,2 (14,6) και 18,4 (22,7) ms κατόπιν χορήγησης δόσεων 23 mg /26 mg και 46 mg /53 mg του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης αντιστοίχως. Οι υπερθεραπευτικές δόσεις είναι επαρκείς και αντιπροσωπεύουν την αυξημένη έκθεση στην κινιδίνη λόγω αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και δυσλειτουργιών στα όργανα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το NUEDEXTA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο ψευδοπρομηκικό συναίσθημα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων συνδυασμού NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, οι συμμετέχοντες παρουσίασαν σχεδόν 20πλάσια αύξηση στην έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν δεξτρομεθορφάνη χωρίς κινιδίνη.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις NUEDEXTA 23 mg / 9 mg και NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, επιτεύχθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) περίπου 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση και μέγιστες συγκεντρώσεις κινιδίνης στο πλάσμα περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση.

Σε άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα, οι μέσες τιμές των  $C_{max}$  και  $AUC_{0-12}$  για τη δεξτρομεθορφάνη και τη δεξτρορφάνη αυξήθηκαν παράλληλα με την αύξηση των δόσεων δεξτρομεθορφάνης από 15 mg σε 23 mg, για τη δε κινιδίνη οι μέσες τιμές των  $C_{max}$  και  $AUC_{0-12}$  ήταν παρόμοιες.

Η μέση  $C_{max}$  της κινιδίνης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση NUEDEXTA 15 mg / 9 mg δύο φορές την ημέρα σε συμμετέχοντες με ψευδοπρομηκικό συναίσθημα αντιστοιχούσε στο 1 έως 3% των θεραπευτικών συγκεντρώσεων που σχετίζονται με την αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα (2 έως 5 µg/mL).



Το NUEDEXTA μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως γευμάτων, καθώς η κατανάλωση τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη και στην κινιδίνη.

#### Κατανομή

Η πρόσδεση στις πρωτεΐνες μετά τη χορήγηση του προϊόντος συνδυασμού κυμαίνεται ουσιαστικά στα ίδια επίπεδα με την πρόσδεση στις πρωτεΐνες μετά τη χορήγηση των επιμέρους συστατικών. Η δεξτρομεθορφάνη προσδένεται στις πρωτεΐνες κατά περίπου 60-70%, η δε κινιδίνη κατά περίπου 80-89%.

#### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η δεξτρομεθορφάνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο CYP2D6 στον βασικό της μεταβολίτη, τη δεξτρορφάνη, η οποία λαμβάνει άμεσα γλυκουρονιδική μορφή και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η κινιδίνη του NUEDEXTA χρησιμεύει στην εκλεκτική αναστολή του εξαρτώμενου από το ένζυμο CYP2D6 οξειδωτικού μεταβολισμού της δεξτρομεθορφάνης, με αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της δεξτρομεθορφάνης στο πλάσμα. Εικάζεται ότι η παρουσία της κινιδίνης ενισχύει τη συμβολή του εξαρτώμενου από το ένζυμο CYP3A4 οξειδωτικού μεταβολισμού στην αποβολή της δεξτρομεθορφάνης.

Μετά τη χορήγηση NUEDEXTA 23 mg/9 mg σε 14 άτομα με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα, η ημιζωή αποβολής της δεξτρομεθορφάνης ήταν 18,8 ώρες και της κινιδίνης 9,6 ώρες.

Η κινιδίνη μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A4. Υπάρχουν αρκετοί υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες της κινιδίνης. Ο βασικός μεταβολίτης είναι η 3-υδροξυκινιδίνη, η οποία θεωρείται ότι έχει τουλάχιστον τη μισή φαρμακολογική δραστηριότητα της κινιδίνης όσον αφορά τις καρδιακές επιδράσεις όπως η επιμήκυνση του διαστήματος QT. Τα υφιστάμενα δεδομένα σχετικά με το μέγεθος της επίδρασης των αναστολέων του CYP3A4 στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της κινιδίνης και των μεταβολιτών της, όπως το δυναμικό συσσώρευσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, είναι περιορισμένα.

Όταν το pH των ούρων είναι μικρότερο από 7 το 20% περίπου της χορηγηθείσας κινιδίνης εμφανίζεται αμετάβλητο στα ούρα, όμως το ποσοστό αυτό μειώνεται έως και στο 5% όταν τα ούρα είναι πιο αλκαλικά. Η νεφρική κάθαρση πραγματοποιείται τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης όσο και μέσω ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης, ρυθμίζεται δε μέσω σωληναριακής επαναρρόφησης (εξαρτώμενης από το pH).

#### Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις της δεξτρομεθορφάνης και της δεξτρορφάνης στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης της δεξτρομεθορφάνης παρουσία σταθερής δόσης κινιδίνης όπως αυτής που περιέχεται στο NUEDEXTA. Οι συγκεντρώσεις της κινιδίνης στο πλάσμα είναι ανάλογες της δόσης κινιδίνης.

#### Μελέτες αλληλεπίδρασης με το ένζυμο CYP P450 *in vitro*

Η ικανότητα της δεξτρομεθορφάνης και της κινιδίνης να αναστέλλουν ή να επάγουν το κυτόχρωμα P450 *in vitro* αξιολογήθηκαν σε ανθρώπινα μικροσώματα. Η δεξτρομεθορφάνη δεν ανέστειλε (αναστολή <20%) κανένα από τα υπό δοκιμή ισόενζυμα: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα σε συγκεντρώσεις έως και 5 μΜ. Η κινιδίνη δεν ανέστειλε (αναστολή <30%) τα ένζυμα CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα μικροσώματα σε συγκεντρώσεις έως και 5 μΜ. Η κινιδίνη ανέστειλε το ένζυμο CYP2D6 σε συγκέντρωση ημίσειας ανασταλτικής ισχύος (IC50) μικρότερη από 0,05 μΜ. Η δεξτρομεθορφάνη, όπως και η κινιδίνη, δεν επήγε τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4 στα ανθρώπινα μικροσώματα σε συγκεντρώσεις έως 4,8 μΜ.

#### Μελέτες αλληλεπίδρασης μεταφορέων *in vitro*

Βάσει των αποτελεσμάτων μελετών αναστολής μεταφορέων, κατά τη θεραπεία με NUEDEXTA δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων οφειλόμενες στην αναστολή της δεξτρομεθορφάνης από τα ένζυμα P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ή BSEP. Έχει διαπιστωθεί ότι η

δεξτρομεθορφάνη είναι ήπιος/μέτριος αναστολέας του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) *in vitro*. Η κλινική σημασία αυτής της διαπίστωσης για φάρμακα τα οποία αποτελούν υποστρώματα των OCT1, όπως η μετφορμίνη, είναι άγνωστη.

Βάσει βιβλιογραφικών παραπομπών, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων οφειλόμενες στην αναστολή της κινιδίνης από τα ένζυμα OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 και MATE2-K.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης σε ηλικιωμένους συμμετέχοντες (ηλικίας >65 ετών) δεν έχει διερευνηθεί συστηματικά, παρότι ο πληθυσμός αυτός συμμετείχε στο κλινικό πρόγραμμα (14% ≥65 ετών, 2% ≥75 ετών).

Από μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 170 συμμετεχόντων (148 συμμετέχοντες <65 ετών και 22 συμμετέχοντες ηλικίας ≥65 ετών) οι οποίοι έλαβαν δεξτρομεθορφάνη 23 mg / κινιδίνη 26 mg προέκυψε παρόμοια φαρμακοκινητική τόσο στους συμμετέχοντες <65 ετών όσο και στους συμμετέχοντες ≥65 ετών.

#### *Φύλο*

Σύμφωνα με ανάλυση φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό βάσει των δεδομένων 109 ασθενών (75 άνδρες, 34 γυναίκες), δεν φαίνονται να υπάρχουν διαφορές λόγω φύλου στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

#### *Φυλή*

Βάσει ανάλυσης της φαρμακοκινητικής ανά φυλή σε πληθυσμό 109 ασθενών (21 από την καυκάσια φυλή, 71 κεντρο- και νοτιοαμερικανικής προέλευσης, 18 από τη μαύρη φυλή), δεν φαίνονται να υπάρχουν διαφορές λόγω φυλής στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη της δόσης συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης 23 mg / κινιδίνης 26 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε 12 συμμετέχοντες με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CLCR) 50-80 mL/min) ή μέτρια (CLCR 30-50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία (6 σε κάθε ομάδα) σε σύγκριση με 9 υγιείς συμμετέχοντες (αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και εύρους βάρους με τους νεφροπαθείς συμμετέχοντες), η φαρμακοκινητική της κινιδίνης ή της δεξτρομεθορφάνης παρουσίασε μικρές διαφορές μεταξύ της ομάδας των ασθενών και της ομάδας των υγιών συμμετεχόντων. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε περιπτώσεις ήπιας ή μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μια μελέτη της δόσης συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης 23 mg / κινιδίνης 26 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε 12 συμμετέχοντες με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατά Child-Pugh, 6 σε κάθε ομάδα) σε σύγκριση με 9 υγιείς συμμετέχοντες (αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και εύρους βάρους με τους συμμετέχοντες με ηπατική δυσλειτουργία), η AUC, η C<sub>max</sub> και η κάθαρση της δεξτρομεθορφάνης ήταν παρόμοιες στους συμμετέχοντες με μέτρια ηπατοπάθεια και στους υγιείς συμμετέχοντες. Η επίδραση της ήπιας έως μέτριας ηπατοπάθειας στη φαρμακοκινητική της κινιδίνης ήταν μικρή. Η κάθαρση της κινιδίνης δεν επηρεάστηκε, αν και ο όγκος κατανομής ήταν αυξημένος, με αποτέλεσμα την αύξηση της ημιζωής αποβολής. Στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκε η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατά συνέπεια, αν και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμπληρωματικής παρακολούθησης για ανεπιθύμητες ενέργειες. Τυχόν αύξηση της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς, εάν απαιτείται, πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν αξιολογήθηκαν ούτε η δεξτρομεθορφάνη ως μονοθεραπεία ούτε ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης.

#### *Φαρμακογονιδιωματική*

Η κινιδίνη προορίζεται για την αναστολή του ενζύμου CYP2D6, ούτως ώστε να επιτευχθεί αυξημένη έκθεση των ασθενών στη δεξτρομεθορφάνη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δεξτρομεθορφάνης. Κατά προσέγγιση, το 7-8% των ατόμων καυκάσιας προέλευσης, το 3-6% των αφρικανικής προέλευσης ατόμων της μαύρης φυλής, το 2-3% των ατόμων αραβικής προέλευσης και το 1-2% των ατόμων ασιατικής προέλευσης στερούνται συνήθως της ικανότητας μεταβολισμού των υποστρωμάτων CYP2D6 και χαρακτηρίζονται ως άτομα μειωμένης μεταβολικής ικανότητας. Η κινιδίνη δεν αναμένεται να συμβάλει στην αποτελεσματικότητα του NUEDEXTA στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα, όμως είναι πιθανό να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες.

Περίπου το 1-10% των ατόμων καυκάσιας προέλευσης, το 5-30% των αφρικανικής προέλευσης ατόμων της μαύρης φυλής, το 12-40% των ατόμων αραβικής προέλευσης και το 1% των ατόμων ασιατικής προέλευσης εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα μεταβολισμού των υποστρωμάτων CYP2D6 και χαρακτηρίζονται ως άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα. Στους ασθενείς αυτούς, η δεξτρομεθορφάνη μεταβολίζεται ταχέως, με αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεών της, πιθανώς σε υποθεραπευτικά επίπεδα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού δεξτρομεθορφάνης/κινιδίνης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο γονοτοξικότητας ή καρκινογόνου δράσης ούτε βλάβη στη γονιμότητα.

Σε εμβρυϊκές και αναπτυξιακές μελέτες τοξικότητας του συνδυασμού υδροβρωμιούχου δεξτρομεθορφάνης/θειικής κινιδίνης (σε αρουραίους και κουνέλια), παρατηρήθηκαν ανωμαλίες όταν χορηγήθηκαν μέτριες και υψηλές δόσεις, μεταξύ των οποίων μειωμένη οστεοποίηση στους αρουραίους στην ελάχιστη δόση, η οποία είναι από 1 έως 50 φορές περίπου υψηλότερη της δόσης των 30/18 mg που χορηγούνται την ημέρα στον άνθρωπο εκφρασμένης σε mg/m<sup>2</sup>. Η δόση που δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα κουνέλια είναι από 2 έως 60 φορές υψηλότερη από την συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Στο πλαίσιο μελέτης για την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη, παρατηρήθηκε ελαφρά καθυστέρηση στην ανάπτυξη των νεογνών όταν χορηγήθηκαν μέτριες και υψηλές δόσεις. Η επιβίωση και το βάρος των νεογνών μειώθηκαν ελαφρώς όταν χορηγήθηκε η χαμηλότερη δόση· συγκεκριμένα η μείωση ήταν από 1 έως 50 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης δόσης των 30/18 mg/kg εκφρασμένης σε mg/m<sup>2</sup> για τον συνδυασμό υδροβρωμιούχου δεξτρομεθορφάνης και θειικής κινιδίνης, αντίστοιχα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Νατριούχος κροσκαρμελόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Μελάνη εκτύπωσης  
Επίστρωση από κόμμεα λάκκας (εστεροποιημένη 20%)  
Προπυλενογλυκόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με ανθεκτικό πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη είναι συσκευασμένη εντός κουτιού.  
Μέγεθος συσκευασίας: 60 καψάκια

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Jenson Pharmaceutical Services Ltd  
Carradine House  
237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή επί ενός εκπαιδευτικού προγράμματος.

Ο ΚΑΚ καλείται να διασφαλίσει ότι, κατόπιν συνομιλιών και συμφωνίας με τις εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στις αγορές των οποίων διατίθεται το NUEDEXTA, όλοι οι επαγγελματίες

του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το NUEDEXTA θα λάβουν, το ακόλουθο υλικό:

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)
- Εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης
- Κάρτες προειδοποίησης ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης αναμένεται να τους βοηθήσει στη συλλογή και στην αξιολόγηση των στοιχείων των ασθενών σχετικά με προϋπάρχουσες συννοσηρότητες και ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έναρξη της θεραπείας με NUEDEXTA. Επιπλέον, στο εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα μέτρα μείωσης των κινδύνων και τις ακόλουθες ανησυχίες για την ασφάλεια:

- Μη προβλεπόμενες χρήσεις
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Καρδιακές επιδράσεις (επιμήκυνση του διαστήματος QT), στις οποίες περιλαμβάνονται προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις και κλινικά σημαντική αστάθεια ηλεκτρολυτών
- Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων περιλαμβανομένων των υποστρωμάτων και των αναστολέων του ενζύμου CYP2D6
- Σύνδρομο σεροτονίνης
- Συγχορήγηση ισχυρού αναστολέα του ενζύμου CYP3A4
- Εσφαλμένη χρήση και κατάχρηση του φαρμάκου

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με τη σύσταση να την έχουν πάντα μαζί τους. Η κάρτα πρέπει να περιέχει λεπτομέρειες προκειμένου ο επαγγελματίας του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που παρακολουθεί τον ασθενή να ενημερώνεται για τις ανησυχίες αυτές και για το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης στην περίπτωση που ο ασθενής ακολουθεί αγωγή με NUEDEXTA και προστίθεται άλλη θεραπεία.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ ΜΕ ΦΙΑΛΗ (60 σκληρά καψάκια) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg καψάκια**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

Δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 15,41 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Για χρήση από το στόμα

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (60 σκληρά καψάκια) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg καψάκια**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

Δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 15,41 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Για χρήση από το στόμα

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΑΠΟ ΧΑΡΤΟΝΙ ΜΕ ΦΙΑΛΗ (60 σκληρά καψάκια) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg**  
**καψάκια**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

Δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 23,11 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Για χρήση από το στόμα

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ (60 σκληρά καψάκια) -- NUEDEXTA 23 mg/9 mg καψάκια**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

Δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 23,11 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Για χρήση από το στόμα

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**



**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – NUEDEXTA 15 mg/9 mg καψάκια: ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 13 ΚΑΨΑΚΙΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

Δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 15,41 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

13 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Για χρήση από το στόμα

Για να αποκτήσετε πρόσβαση στα καψάκια:

1. Πιέστε και κρατήστε πατημένη την επάνω και κάτω προεξοχή (↕)
2. Τραβήξτε έξω την καρτέλα του φαρμάκου με φορά προς τα δεξιά (➤)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/833/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΘΗΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) (13 σκληρά καψάκια) - – NUDEXTA 15 mg/9 mg καψάκια**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NUDEXTA 15 mg/9 mg, σκληρά καψάκια

Δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

ΗΜΕΡΕΣ 1-7

Ημέρα 1

Ημέρα 2

Ημέρα 3

Ημέρα 4

Ημέρα 5

Ημέρα 6

Ημέρα 7

ΕΝΑΡΞΗ ΗΜΕΡΑ 8

Ημέρα 8

Ημέρα 9

Ημέρα 10

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: Πληροφορίες για τον χρήστη

**NUEDEXTA 15 mg/9 mg σκληρά καψάκια**

**NUEDEXTA 23 mg/9 mg σκληρά καψάκια**

δεξτρομεθορφάνη / κινιδίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το NUEDEXTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το NUEDEXTA
3. Πώς να πάρετε το NUEDEXTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το NUEDEXTA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το NUEDEXTA και ποια είναι η χρήση του

**Το NUEDEXTA** είναι συνδυασμός δύο δραστικών ουσιών:

- της δεξτρομεθορφάνης, η οποία επενεργεί στον εγκέφαλο,
- της κινιδίνης, η οποία αυξάνει την ποσότητα δεξτρομεθορφάνης στον οργανισμό, αναστέλλοντας τη διάσπαση της δεξτρομεθορφάνης από το ήπαρ.

Το **NUEDEXTA χρησιμοποιείται** για τη θεραπεία του ψευδοπρομηκικού συναισθήματος (PBA) σε ενήλικες. Το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα είναι μια νευρολογική πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από ακούσια και ανεξέλεγκτα επεισόδια γέλιου ή/και κλάματος, τα οποία είναι ασύμβατα προς τη συναισθηματική κατάσταση ή διάθεσή σας.

Το NUEDEXTA μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων προμηκικού συναισθήματος.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το NUEDEXTA

#### Μην πάρετε το NUEDEXTA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δεξτρομεθορφάνη, στην κινιδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ιστορικό χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίων οφειλόμενο στην κινιδίνη, την κινίνη ή τη μεφλοκίνη (γι' αυτόν τον λόγο μπορεί να αιμορραγείτε ή μελανιάζετε πιο εύκολα από το φυσιολογικό).
- εάν έχετε ιστορικό ηπατοπάθειας (ηπατίτιδα) προκαλούμενης από την κινιδίνη.
- εάν έχετε ιστορικό προσομοιάζοντος στον λύκο συνδρόμου προκαλούμενου από την κινιδίνη (μπορεί να προκαλέσει άλγος στις αρθρώσεις, δερματικό εξάνθημα, υπερβολική φωτοευαισθησία του δέρματος και γενικό αίσθημα αδιαθεσίας).
- εάν παίρνετε ήδη φάρμακα που περιέχουν κινιδίνη, κινίνη ή μεφλοκίνη. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας ή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.

- εάν πάσχετε από καρδιακό πρόβλημα με την ονομασία «πλήρης καρδιακός αποκλεισμός» ή «σύνδρομο μακρού QT» ή έχετε ιστορικό του καρδιακού προβλήματος που ονομάζεται «κουλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου».
- εάν παίρνετε ένα φάρμακο που ονομάζεται θειοριδαζίνη, το οποίο χρησιμοποιείται για ψυχικές νόσους αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει την καρδιά.
- εάν παίρνετε ή έχετε πάρει κατά τις τελευταίες δύο εβδομάδες κάποια αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ), όπως η φαινελζίνη και η μοκλοβεμίδη.

Εάν έχετε αμφιβολίες ή εάν κάποιο από τα προαναφερόμενα ισχύει στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με NUEDEXTA, εάν:

- εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας έχετε ή είχατε στο παρελθόν καρδιακές παθήσεις ή προβλήματα. Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό. Εάν αντιμετωπίζετε καρδιακά προβλήματα ή λαμβάνετε επί του παρόντος άλλα φάρμακα, το NUEDEXTA μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς ή ο γιατρός σας μπορεί να κρίνει σκόπιμο να ελέγξει την καρδιακή σας δραστηριότητα προτού ξεκινήσετε θεραπεία με το NUEDEXTA.
- έχετε συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών ή απώλεια αισθήσεων, τα οποία μπορούν να είναι ενδείξεις καρδιακών προβλημάτων.
- εμφανίσετε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης όπως οίδημα στον φάρυγγα ή στη γλώσσα, δυσκολία αναπνοής, ζάλη, πυρετό, εξάνθημα ή κνίδωση μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- εμφανίσετε συμπτώματα όπως μώλωπες, αιματώματα, ρινορραγίες ή/και αιμορραγία στα ούλα, καθώς αυτά μπορούν να αποτελούν ενδείξεις χαμηλών επιπέδων των κυττάρων στο αίμα που αποκαλούνται αιμοπετάλια (θρομβοκυτταροπενία).
- εμφανίσετε συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, ναυτία ή έμετο, απώλεια όρεξης, κοιλιακό άλγος και πυρετό, καθώς αυτά είναι ενδεικτικά φαρμακευτικής ηπατίτιδας (φλεγμονή του ήπατος).
- πάσχετε από μια νόσο που είναι γνωστή ως μυασθένια gravis (αυτοάνοση νευρομυϊκή νόσος που προκαλεί εξασθένιση και κόπωση των μυών).
- αντιμετωπίζετε προβλήματα με το ήπαρ ή τα νεφρά σας. Ανάλογα με τη σοβαρότητα των προβλημάτων σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει προσεκτικά την καταλληλότητα αυτού του φαρμάκου για εσάς και να σας παρακολουθήσει πιο στενά για την εμφάνιση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.
- έχετε την τάση να πέφτετε. Δεδομένου ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ίσως χρειαστεί να σας ενημερώσει ο γιατρός σας σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις για τη μείωση του κινδύνου των πτώσεων.
- έχετε ιστορικά μιας σοβαρής πάθησης που ονομάζεται «σύνδρομο σεροτονίνης», η οποία μπορεί να προκληθεί από ορισμένα φάρμακα, π.χ. αντικαταθλιπτικά. Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης περιλαμβάνουν διέγερση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ανησυχία, σπασμούς και συσπάσεις των μυών, υψηλή θερμοκρασία σώματος, υπερβολική εφίδρωση, ρίγη και τρόμο.
- έχετε ιστορικό χρήσης απαγορευμένων ουσιών. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθηί στενά για τυχόν ενδείξεις εσφαλμένης χρήσης ή κατάχρησης του NUEDEXTA.

**Εάν εμφανιστεί κάποιο από τα παραπάνω συμπτώματα, σταματήστε να παίρνετε το NUEDEXTA και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

### Παιδιά και έφηβοι

Το NUEDEXTA δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και NUEDEXTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που απαριθμούνται στη συνέχεια, καθώς τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται ποτέ ταυτόχρονα με το NUEDEXTA:

- φάρμακα που περιέχουν κινιδίνη, κινίνη ή μεφλοκίνη. Πρόκειται για φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ελονοσίας ή προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού,
- θειοριδαζίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της ψύχωσης, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την καρδιά,
- ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα οποία αποκαλούνται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ -για παράδειγμα φαινελζίνη και μοκλοβεμίδη). Μην πάρετε NUEDEXTA εάν έχετε λάβει αυτά τα αντικαταθλιπτικά κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες και αφήστε να μεσολαβήσουν τουλάχιστον 14 ημέρες από τη διακοπή του NUEDEXTA μέχρι την έναρξη θεραπείας με ΜΑΟΙ.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, ώστε να σας παρακολουθήσει στενά για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως η κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη και η φλουκοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV και του AIDS, όπως η αταζαναβίρη, η ινδιναβίρη, η νελφίναβίρη, η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη, η αμπρεναβίρη και η φοσαμπρεναβίρη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η φυματίωση, τα οποία περιέχουν κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και ριφαμπικίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων καρδιακών παθήσεων, όπως η διλτιαζέμη, η βεραπαμίλη, η διγοξίνη, η φλεκαϊνίδη και οι βήτα-αποκλειστές (όπως η μετοπρολόλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου στη διάρκεια χημειοθεραπείας και μετά από χειρουργική επέμβαση, όπως η απρεπιτάντη
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, μεταξύ των οποίων η νοτριπτυλίνη, η δεσιπραμίνη, η παροξετίνη, η μιπραμίνη, η αμιτριπτυλίνη και η νεφαζοδόνη
- λειχήνοχορτο, ένα φυτικό παρασκεύασμα για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και άλλων ψυχωσικών διαταραχών, όπως η χαλοπεριδόλη, η περφεναζίνη, η αριπιπραζόλη και η χλωροπρομαζίνη
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος σε καρδιοπαθείς που διατρέχουν κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όπως η τικαγρελόρη και η ετεξιλική δαβιγατράνη
- ταμοξιφένη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη κάποιων μορφών καρκίνου
- ατομοξετίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD)
- αναλγητικά ή και αντιβιοτικά φάρμακα, όπως η κωδεΐνη και η υδροκωδόνη.
- φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας ή κρίσεων, όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη.

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες ή/και ίσως χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του άλλου φαρμάκου ή του NUEDEXTA.

#### **Το NUEDEXTA με τροφές, ποτά και οινόπνευμα**

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ούτε να τρώτε γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία με NUEDEXTA, καθώς μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Προσέχετε όταν καταναλώνετε οινόπνευμα ταυτόχρονα με τη θεραπεία με NUEDEXTA, διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η ζάλη και η υπνηλία.



### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ή εάν δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Επειδή το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, η χρήση του αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης αυτού του φαρμάκου στις συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Δεν είναι γνωστό εάν οι δραστικές ουσίες του NUEDEXTA εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο ενόσω θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το NUEDEXTA μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε και μην χειριστείτε μηχανές.

### **Το NUEDEXTA περιέχει λακτόζη**

Εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι πάσχετε από δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν από τη λήψη του συγκεκριμένου φαρμάκου.

## **3. Πώς να πάρετε το NUEDEXTA**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### Έναρξη θεραπείας (4 πρώτες εβδομάδες):

Ο γιατρός σας θα σας πει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με NUEDEXTA 15 mg/9 mg καψάκια, την οποία πρέπει να λάβετε ως εξής:

- Για τις πρώτες επτά ημέρες θεραπείας: ένα καψάκιο το πρωί κάθε ημέρα.
- Από την όγδοη ημέρα της θεραπείας και μετά: δύο καψάκια την ημέρα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ, ανά 12ωρο.

### Μετά από 4 εβδομάδες:

Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει προσεκτικά. Ανάλογα με την απόκρισή σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει:

- να συνεχίσει τη θεραπεία με NUEDEXTA 15 mg/9 mg καψάκια, ή
- να σας χορηγήσει υψηλότερη δόση και να σας συνταγογραφήσει NUEDEXTA 23 mg/9 mg καψάκια.

Ανεξαρτήτως της περιεκτικότητας NUEDEXTA που σας συνταγογραφήθηκε:

- μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία με: δύο καψάκια την ημέρα (ένα καψάκιο κάθε 12 ώρες).

### Χορήγηση σε ηλικιωμένα άτομα

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης του NUEDEXTA για ηλικιωμένα άτομα.

### Πώς να πάρετε το NUEDEXTA

Το καψάκιο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με ή χωρίς τροφή την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Εάν λαμβάνονται δύο καψάκια ανά 24ωρο, πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 12 ωρών μεταξύ τους.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση NUEDEXTA από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από το κανονικό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με αυτό το φάρμακο μπορούν να γίνουν πιο συχνές ή να επιδεινωθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει εξετάσεις και να σας παρακολουθεί πιο εντατικά.

Στα συμπτώματα υπερδοσολογίας της δεξτρομεθορφάνης περιλαμβάνονται ναυτία, έμετος, λήθαργος, κόμα, αναπνευστική καταστολή, σπασμοί, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, υπερδιέγερση και τοξική ψύχωση. Άλλες επιδράσεις είναι η μη συντονισμένη κίνηση (αταξία), οι ακούσιες κινήσεις των ματιών (νυσταγμός), η υπερβολική σύσπαση των μυών (δυστονία), η θαμπή όραση και αλλαγές στα μυϊκά αντανακλαστικά. Η δεξτρομεθορφάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις και Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Στα συμπτώματα υπερδοσολογίας της κινιδίνης περιλαμβάνονται ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός και χαμηλή αρτηριακή πίεση, όπως επίσης έμετος, διάρροια, εμβοές, απώλεια ακοής σε υψηλές συχνότητες, ίλιγγος, θαμπή όραση, διπλωπία, αυξημένη φωτοευαισθησία των ματιών, κεφαλαλγία, σύγχυση και παραλήρημα (το οποίο χαρακτηρίζεται από διάσπαση προσοχής, ασθενή μνήμη, αποπροσανατολισμό και διαταραχή της ομιλίας).

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το NUEDEXTA**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε 1 ή περισσότερα καψάκια, μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση την προβλεπόμενη ώρα και βεβαιωθείτε ότι μεταξύ των δύο δόσεων μεσολαβούν περίπου 12 ώρες.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το NUEDEXTA**

Μην διακόπτετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, ακόμη και αν αρχίσετε να αισθάνεστε καλύτερα. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Στην πλειονότητά τους οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες προς μέτριες. Ορισμένες, ωστόσο, ενδέχεται να είναι σοβαρές και να απαιτούν θεραπεία.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για την εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων όπως διέγερση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ανησυχία, σπασμοί και συσπάσεις των μυών, υψηλή θερμοκρασία σώματος, υπερβολική εφίδρωση, ρίγη και τρόμο. Ενδέχεται να αποτελούν ενδείξεις μιας σοβαρής πάθησης η οποία ονομάζεται "σύνδρομο σεροτονίνης".

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- υπερβολική δυσκαμψία των μυών (σπαστικότητα)
- υπερβολικά αργή ή ρηχή αναπνοή (αναπνευστική καταστολή) ή/και μπλε χρώση (κυάνωση).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (όπως διάρροια, ναυτία), διαταραχές του νευρικού συστήματος (όπως ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία) και κόπωση.

**Εάν εμφανιστεί κάποια από αυτές, διακόψτε τη λήψη των καψακίων και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**

Στη συνέχεια απαριθμούνται όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια, ναυτία
- ζάλη, κεφαλαλγία, νωθρότητα
- κόπωση

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένη όρεξη
- άγχος
- αλλοίωση της γεύσης (δυσγευσία), υπνηλία (υπερβολικός ύπνος), μυϊκή σπαστικότητα, απώλεια αισθήσεων (συγκοπή), πτώση
- ταξιδιωτική ναυτία και νόσος από μετακινήσεις, βούισμα στα αυτιά (εμβοές)
- καρδιακά προβλήματα όπως αργός, γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, ή μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ - επιμήκυνση του διαστήματος QT)
- κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, αέρια (μετεωρισμός), δυσφορία του στομάχου, έμετος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (GGT, AST, ALT)
- εξάνθημα
- μυϊκοί σπασμοί
- εξασθένιση, ευερεθιστότητα

### **Σπάνιες**

(ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- τρίξιμο των δοντιών, σύγχυση, καταθλιπτική διάθεση, κατάθλιψη, οποροσανατολισμός (π.χ. δυσκολία στον καθορισμό του χρόνου, της κατεύθυνσης και στην αναγνώριση προσώπων και τόπων), πολύ πρωινή αφύπνιση, μειωμένη έκφραση συναισθημάτων (επίπεδο συναίσθημα), παραισθήσεις, παρορμητική συμπεριφορά, αδιαφορία, απηλία, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου
- διαταραχή της ισορροπίας, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχές του λόγου (δυσαρθρία), κινητική δυσλειτουργία, αίσθημα τσιμπήματος από καρφίτσες και βελόνες / κνησμός ή αιμωδία (παραίσθησία), απώλεια της αίσθησης ή της λειτουργίας των κάτω άκρων (παραπάρεση), καταστολή
- διπλωπία, θαμπή όραση
- καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου), αίσθημα καρδιακών παλμών
- ρινορραγίες, άλγος στον φάρυγγα, υπερβολικά αρχή ή ρηχή αναπνοή (αναπνευστική καταστολή), καταρροή, χασμουρητό
- μη φυσιολογικά κόπρανα, δυσπεψία, φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου (γαστρίτιδα), αιμωδία και μη φυσιολογική αίσθηση στο στόμα, πρωκταλγία, ξηρή γλώσσα
- χολολιθίαση, αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), υπερβολική εφίδρωση (υπερίδρωση), απώλεια αίσθησης ή μούδιασμα στο πρόσωπο, νυχτερινή εφίδρωση
- μυοσκελετική δυσκαμψία, μυϊκό άλγος (μυαλγία), αυχεναλγία, άλγος στα άκρα
- μη φυσιολογική συχνουρία κατά τη διάρκεια της ημέρας
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- θωρακική δυσφορία θωρακικό άλγος, ρίγος, εξάνθειες, διαταραχές της βάδισης, γριπώδης σύνδρομη, πυρετός, μειωμένα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
- κατάγματα των οστών (σκελετικός τραυματισμός)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς, που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το NUEDEXTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη, στη συσκευασία κυψέλης και στην εξωτερική συσκευασία μετά την ένδειξη EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το NUEDEXTA

- Οι δραστικές ουσίες είναι:  
Κάθε καψάκιο NUEDEXTA 15 mg/9 mg περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 15,41 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.  
  
Κάθε καψάκιο NUEDEXTA 23 mg/9 mg περιέχει μονοϋδρική υδροβρωμιούχο δεξτρομεθορφάνη που ισοδυναμεί με 23,11 mg δεξτρομεθορφάνης και διϋδρική θειική κινιδίνη που ισοδυναμεί με 8,69 mg κινιδίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι νατριούχος κροσκαρμελόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κολλοειδές πυρίτιο, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο και ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172), μελάνη εκτύπωσης (επίστρωση από κόμμια λάκκας, προπυλενογλυκόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171)).

### Εμφάνιση του NUEDEXTA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάθε φιάλη είναι από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), φέρει ανθεκτικό πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και περιέχει 60 σκληρά καψάκια. Κάθε φιάλη είναι συσκευασμένη εντός κουτιού.

*Μόνο για το NUEDEXTA 15 mg/9 mg:* Οι συσκευασίες κυψέλης συνίστανται σε διαφανή μεμβράνη με βάση PVC και με σφράγισμα φύλλου αλουμινίου και περιέχουν 13 σκληρά καψάκια. Κάθε συσκευασία κυψέλης είναι συσκευασμένη εντός θήκης. Η συσκευασία αυτή προορίζεται για χρήση τις πρώτες 10 ημέρες θεραπείας.

#### Περιγραφή:

- Το NUEDEXTA 15 mg/9 mg είναι καψάκιο ζελατίνης σε κόκκινο κεραμιδί χρώμα, μεγέθους 1, το οποίο φέρει τυπωμένη με λευκή μελάνη την ένδειξη «DMQ / 20-10».
- Το NUEDEXTA 23 mg/9 mg είναι καψάκιο ζελατίνης σε κόκκινο κεραμιδί χρώμα, μεγέθους 1, το οποίο φέρει την ένδειξη «DMQ / 30-10», τυπωμένη με λευκή μελάνη, και τρεις λευκές γραμμές στην περιμέτρο του.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

#### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ