

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti għal 15.41 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti għal 8.69 mg quinidine.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 119.1 mg ta' lattożju (bħala monoidrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Kapsula tal-ġelatina hamra lewn iċ-ċlamit, daqs 1, b'"DMQ / 20-10" stampati b'linka bajda fuq il-kapsula.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NUEDEXTA huwa indikat għall-kura sintomatika tal-effett psewdo bulbulari (PBA) f'persuni adulti (ara sezzjoni 4.4). L-effikaċja giet studjata biss f'pazjenti bi Sklerozi Laterali Amijotrofika jew Sklerozi Multipla (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija NUEDEXTA 15 mg/9 mg darba kuljum. L-iskeda rakkomandata għat-titrazzjoni tad-doża hija spjegata hawn taht:

- Ġimgha 1 (jum 1-7):  
Il-pazjent għandu jiehu NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula wahda darba kuljum, filgħodu, għall-ewwel 7 ijiem.
- Ġimghat 2-4 (jum 8-28):  
Il-pazjent għandu jiehu NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula wahda, darbtejn kuljum, wahda filgħodu u wahda filgħaxija, 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin, għal 21 jum.
- Minn Ġimgha 4 'il quddiem:  
Jekk ir-rispons kliniku b'NUEDEXTA 15 mg/9 mg ikun adegwat, id-doża mehuda f'ġimghat 2-4 għandha titkompla.

Jekk ir-rispons kliniku b'NUEDEXTA 15 mg/9 mg ma jkunx adegwat, ghandu jinghata NUEDEXTA 23 mg/9 mg, mehud darbtejn kuljum, wahda filghodu u wahda filghaxija, 12-il siegha 'l boghod minn xulxin.

Id-doża massima ta' kuljum minn ġimgħa 4 'il quddiem hija NUEDEXTA 23 mg/9 mg, darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż doża, il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża addizzjonali, izda jiehdu d-doża preskritta li jmiss fil-hin tas-soltu. M'għandhomx jittiehdu aktar minn 2 kapsuli fi kwalunkwe perjodu ta' 24 siegha, bi 12-il siegha bejn kull doża.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti anzjani*

L-istudji kliniċi ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti ta'  $\geq 65$  sena biex jiġi stabbilit b'mod konklussiv jekk dawn jirrispondux b'mod differenti f'termini ta' effikaċja u sigurtà. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni żvelat farmakokinetika simili fil-pazjenti ta'  $< 65$  sena u dawg ta'  $\geq 65$  sena (ara sezzjoni 5.2).

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi u tal-fwied*

M'hemmx b'żonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, billi hemm tendenza favur żieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, huwa rakkomandat monitoraġġ addizzjonali tar-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) jew indeboliment sever tal-kliwi (Tneħħija tal-Krejatinina  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), ir-riskji potenzjali assoċjati mal-użu ta' din il-medicina għandhom jiġu valutati mal-htieġa medika (ara sezzjoni 5.2).

#### *Ġenotip CYP2D6*

M'hemmx b'żonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'enzima CYP2D6 mhux funzjonali, imsejha metabolizzaturi hżiena (PMs). M'hemmx b'żonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'żieda fl-attività ta' CYP2D6, imsejha metabolizzaturi ultra-veloċi (UMs), ara sezzjoni 5.2. F'każ ta' rispons kliniku inadegwat, ara l-iskeda rakkomandata għat-ttrazzjoni tad-doża.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemmx użu rilevanti ta' NUEDEXTA fil-popolazzjoni pedjatrika għall-kura sintomatika tal-effett pseedobulbari.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kapsuli għandhom jittiehdu b'mod orali bejn wiehed u iehor fl-istess hin kull ġurnata. Meta jittiehdu żewġ kapsuli fi żmien 24 siegha, l-intervall rakkomandat bejn id-doži huwa ta' 12-il siegha. Il-kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojg.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti bi storja ta' tromboċitopenija kkawżata minn quinidine jew quinine jew mefloquine, epatite, depressjoni tal-mudullun jew sindromu jixbah il-lupus (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkun qegħdin jirċievu kura konkomitanti bi quinidine, quinine, jew mefloquine (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'intervall QT imtawwal, sindromu ta' QT twil kongenitali jew storja li tissuggerixxi takikardija ventrikolari tat-torsades de pointes (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kura konkomitanti b'thioridazine, prodott mediċinali li jtawwal b'mod sinifikanti l-interval QT u huwa metabolizzat prinċipalment minn CYP2D6. L-interazzjoni ma' NUEDEXTA tista' twassal għal effetti akbar fuq l-intervall QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Pazjent b'imblokk atriyoventrikolari (AV) komplet mingħajr pacemakers impjantati, jew f'pazjenti li jkunu f'riskju għoli ta' imblokk AV komplet (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu inibituri tal-monoamine oxidase (MAOIs) jew li jkunu hađu MAOIs fl-14-il jum ta' qabel minhabba r-riskju ta' interazzjonijiet serji u possibbilment fatali bejn il-mediċini, inkluż is-sindromu tas-serotonin. Il-kura b'MAOI m'għandhiex tinbeda qabel mill-anqas 14-il jum wara li jitwaqqaf NUEDEXTA (ara sezzjoni 4.5).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Nuedexta huwa adattat biss għall-kura ta' PBA, mhux għal kawżi oħra ta' tibdil-fil-burdata. Il-PBA huwa konsegwenza ta' mard newroloġiku li jaffettwa l-moħħ, jew ta' korriment fil-moħħ u huwa definit b'ħala episodji ta' espressjonijiet emozzjonali involontarji u mhux kontrollabbli ta' daħk u/jew biki li jkunu inkonsistenti jew sproporzjonati mal-istat emozzjonali jew il-burdata tal-pazjent. Qabel ma tinbeda l-kura b'Nuedexta, il-pazjenti jridu jiġu evalwati b'mod shiħ sabiex tiġi kkonfermata d-dijanjozi ta' PBA. Ċentrali għad-dijanjozi hija l-preżenza ta' kundizzjoni newroloġika sottostanti magħrufa li tikkawża l-PBA, u l-konferma li l-episodji ta' espressjoni emozzjonali jkunu inkonsistenti jew sproporzjonati mal-istat emozzjonali jew il-burdata tal-pazjent.

##### Tromboċitopenija

Quinidine f'dozi aktar għoljin milli f'NUEDEXTA jista' jikkawża tromboċitopenija medjata mis-sistema immuni li tista' tkun severa jew fatali. Mhux magħrufa r-riskju ta' tromboċitopenija b'rabta mad-doża aktar baxxa ta' quinidine f'NUEDEXTA. Sintomi mhux speċifiċi, bħal sturdament, rih, deni, dardir, u rimettar, jistgħu jippreċedu jew isehħu bi tromboċitopenija. NUEDEXTA għandu jitwaqqaf immedjament jekk issehħ tromboċitopenija, sakemm it-tromboċitopenija ma tkunx ċara li mhijiex relatata mal-mediċina. Bl-istess mod, dan il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jinbeda f'pazjenti sensitizzati, minhabba li tista' ssehħ tromboċitopenija aktar malajr u aktar severa mill-episodju oriġinali. Huwa m'għandux jintuż, jekk ikun hemm suspett ta' tromboċitopenija medjata b'mod immuni minn sustanzi attivi strutturalment relatati fosthom quinine u mefloquine, billi tista' ssehħ sensitività trasversali. It-tromboċitopenija assoċjata ma' quinidine ġeneralment, iżda mhux dejjem, tirsolvi ruhha fi żmien ta' granet mit-twaqqif tal-prodott mediċinali li jikkawża s-sensitizzazzjoni.

##### Reazzjonijiet oħra ta' sensitività eċċessiva

Quinidine f'dozi oġġjalment kien assoċjat ukoll ma' sindromu jixbah il-lupus li jinvolvi poliartrite, xi drabi b'test pożittiv tal-antikorpi antinukleari. Assoċjazzjonijiet oħra jinkludu raxx, bronkospazmu, limfadenopatija, anemija emolitika, vaskulite, uveiteg, anġjoedema, agranuloċitosi, is-sindromu ta' sicca, uġiġh fi-muskoli, żieda fil-livelli tal-enzimi muskoluskelettriċi fis-serum, u pulmonite. Dextromethorphan jista' jkun assoċjat ukoll ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, fosthom urtikarja, anġjoedema, u qtuġh ta' nifs.

##### Epatotossicità

Kien hemm rapporti ta' epatite, inkluża epatite granulomatuża, f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu quinidine, ġeneralment matul l-ewwel ftit ġimġhat tat-terapija. Id-deni jista' jkun sintomu li juri dan, u jista' jkun hemm ukoll tromboċitopenija u sinjali oħra ta' sensitività eċċessiva. NUEDEXTA għandu jitwaqqaf jekk issehħ epatite sakemm ma jkunx ċar li ma tkunx relatata mal-kura. Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet itaffu meta jitwaqqaf quinidine.

##### Effetti kardijaċi

NUEDEXTA għandu l-potenzjal li jikkawża titwil fil-QTc u b'hekk takikardija ventrikolari tat-tip tatorsades de pointes. L-ipokalimja u l-ipomanjesimja għandhom jiġu korretti qabel ma tinbeda t-terapija, u l-livelli tal-potassju u tal-manjeżju fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati matul il-kura jekk ikun klinikament indikat. Meta tinbeda l-kura b'NUEDEXTA f'pazjenti f'riskju ta' titwil tal-QT, għandha ssir evalwazzjoni elettrokardjografika (ECG) tal-intervall QT fil-linja bażi u sagħtejn wara l-ghoti tal-ewwel doża fuq stonku vojta (bejn wieħed u iehor daqs it- $T_{max}$  ta' quinidine). Dan jinkludi pazjenti bi storja fil-familja ta' abnormalità fil-QT, prodotti mediċinali konkomitanti li jtaqlu l-intervall QT, u pazjenti b'ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug (LVH) u/jew disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug (LVD). Il-LVH u l-LVD huma aktar probabbli li jkunu preżenti f'pazjenti bi pressjoni għolja kronika, mard magħruf tal-arterji koronarji jew storja ta' puplesija.

Prodotti mediċinali konkomitanti li jtaqlu l-intervall QT u li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP2D6 (ara aktar 'l isfel) huma ta' thassib potenzjali partikolari. L-użu fl-istess hin ta' thioridazine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Hija meħtieġa kawtela meta NUEDEXTA jingħata flimkien ma' flecainide, chlorpromazine u haloperidol. L-effett tal-kombinazzjoni fuq l-intervall QTc tal-pazjent għandu jiġi evalwat b'ECGs qabel u wara d-doża.

L-ECG għandu jerga' jiġi evalwat jekk il-fatturi ta' riskju għat-titwil tal-QTc jinbidlu b' mod sinifikanti matul il-kura b'NUEDEXTA. Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jistgħu jindikaw aritmiji kardijaċi, eż. sinkope jew palpitazzjonijiet, NUEDEXTA għandu jitwaqqaf sakemm issir evalwazzjoni ulterjuri tal-pazjent.

#### Użu konkomitanti ta' substrati/inibituri ta' CYP2D6

Il-quinidine f'NUEDEXTA jinibixxi CYP2D6 f'pazjenti li CYP2D6 fihom ma jkunx altrimenti ġenetikament assenti jew ta' attività baxxa ("Metabolizzaturi Hżiġna ta' CYP2D6" ara "Farmakoġenomika" f'sezzjoni 5.2). Minhabba dan l-effett fuq CYP2D6, l-akkumulazzjoni ta' sustanzi tal-mediċina prinċipali u/jew in-nuqqas ta' formazzjoni ta' metaboliti attivi jistgħu jaffettwaw is-sigurtà u/jew l-effikaċja tal-prodotti mediċinali użati b' mod konkomitanti ma' NUEDEXTA li jiġu metabolizzati minn CYP2D6 (ara sezzjoni 4.5). Il-prodotti mediċinali li huma dipendenti fuq il-metabolizmu ta' CYP2D6, speċjalment dawk b'indici terapewtiku relattivament dejjaq, għandhom b' mod ġenerali jiġu evitati matul il-kura b'NUEDEXTA, u l-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar dan. Meta l-użu konkomitanti ta' mediċina substrat ta' CYP2D6 jkun meqjus bhala neċessarju, id-doża tas-substrat ta' CYP2D6 għandha titnaqqas kif meħtieġ skont il-farmakokinetika tas-substrat involut (ara sezzjoni 4.5). Reviżjoni tal-mediċini kurrenti tal-pazjent hija parti essenzjali mill-evalwazzjoni tal-pazjenti li għalihom tkun proposta kura b'NUEDEXTA.

#### Sindromu tas-serotonin

Meta NUEDEXTA jintuża ma' mediċini serotoninergici oħra, ir-riskju tas-"sindromu tas-serotonin" jista' jiżdied minhabba l-interazzjoni farmakodinamika. Is-sintomi tas-sindromu tas-serotonin jinkludu bidla fl-istatus mentali, pressjoni għolja, irrekwitazza, mijoklonus, ipertermija, iperriflessija, dijaforesi, u tregħid. Il-kura għandha titwaqqaf jekk isehħu dawn is-sintomi. Il-kombinazzjoni mal-MAOIs hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3). L-antidepressanti triċikliċi (TCAs eż. desipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline) jiġu metabolizzati minn CYP2D6 u għalhekk huma soġġetti wkoll għal interazzjoni farmakokinetika ma' quinidine. Minhabba l-interazzjonijiet farmakodinamici u farmakokinetici, l-użu konkomitanti ta' NUEDEXTA u TCAs mhuwiex rakkomandat minhabba ż-żieda fir-riskju tas-sindromu tas-serotonin (ara sezzjoni 4.5). Għandha tintuża l-kawtela jekk il-pazjenti jiġu kkurati b'inibituri selettivi konkomitanti tat-tehid mill-ġdid tas-serotonin (SSRIs).

#### Sturdament

NUEDEXTA jista' jikkawża sturdament (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet sabiex jitnaqqas ir-riskju tal-waqgħat, b' mod partikolari għal pazjenti b'indeboliment tal-moviment li jaffettwa l-mixja jew bi storja ta' waqgħat.

#### Effetti antikolinergici ta' quinidine

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għad-deterjorament tal-kundizzjoni klinika fil-mijastenja gravis u kundizzjonijiet oħra li jistgħu jiġu affettwati hażin minn effetti antikolinergici.

### Abbuż u dipendenza mid-droga

Dextromethorphan huwa antagonist mhux kompetittiv ta' affinità baxxa għal NMDA u agonist tar-riċettur sigma-1 li ma għiex studjat b'mod sistematiku fl-animali jew fil-bnedmin għall-potenzjal tiegħu ta' abbuż, tolleranza, jew dipendenza fiżika. Madankollu, kienu rrapportati każijiet ta' abbuż minn dextromethorphan, l-aktar fl-adolesxenti.

Minhabba l-possibbiltà ta' abbuż minn dextromethorphan, it-tobba għandhom jevalwaw il-pazjenti għal passat ta' abbuż mid-droga, u josservaw mill-qrib lil dawn il-pazjenti għal sinjali ta' użu ħażin jew abbuż (eż. żvilupp tat-tolleranza, zidiet fid-doża, imġiba ta' tiftix tad-droga).

Barra minn hekk, iż-żamma tal-effett kliniku ta' NUEDEXTA fil-pazjent għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari fuq perjodu fit-tul kontra t-tollerabbiltà tiegħu, sabiex ikun aċċertat il-benefiċċju kontinwu tal-prodott.

### Twissija dwar il-lattożju

NUEDEXTA fih il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni saru biss f'adulti.

### MAOIs

NUEDEXTA m'għandux jintuza ma' inibituri tal-monoamine oxidase (MAOIs), bħal phenelzine u moklobemide, jew f'pazjenti li jkunu ħadu MAOIs fl-14-il jum ta' qabel minhabba r-riskju tas-sindromu tas-serotonin (ara sezzjoni 4.3).

### Inibituri ta' CYP3A4

Quinidine huwa metabolizzat minn CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' mediċini li jinibixxu CYP3A4 jista' jkun mistenni li jzid il-livelli ta' quinidine fil-plażma, li jista' jzid ir-riskju relatat mat-titwil tal-QTc. Inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A4 għandhom jiġu evitati matul il-kura b'NUEDEXTA. Dawn jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, meraq tal-grejpfrut, u verapamil. Jekk il-kura konkomitanti b'inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 tkun meqjusa bħala neċessarja, huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni elettrokardjografika (ECG) tal-intervall QT qabel ma jingħata NUEDEXTA u suċċessivament f'punti taz-żmien xierqa.

### Indutturi tal-enzimi tal-fwied

Quinidine huwa metabolizzat minn CYP3A4. Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St John's wort/*Hypericum perforatum*) jistgħu jaċċelleraw il-metabolizmu ta' quinidine, li jirriżulta f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fil-plażma u b'hekk inibizzjoni anqas ta' CYP2D6. Dan jista' jwassal għal konċentrazzjonijiet aktar baxxi, potenzjalment subterapewtiċi ta' dextromethorphan fil-plażma u tnaqqis fl-effikaċja ta' NUEDEXTA.

### Substrati ta' CYP2D6

Quinidine huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Il-kura b'NUEDEXTA għalhekk tista' twassal għal livelli oghla fil-plażma u akkumulazzjoni tal-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li jgħaddu minn metabolizmu estensiv minn CYP2D6. Is-substrati ta' CYP2D6 jinkludu ċerti imblokkaturi beta bħal metoprolol, antipsikotiċi bħal haloperidol, perphenazine u aripiprazole, antidepressanti bħal nortriptyline, imipramine, amitriptyline u desipramine, is-sustanza kimoterapewtika tamoxifen, u l-inibitur tat-trasportatur tan-noradrenaline, atomoxetine. Thioridazine, substrat ta' CYP2D6 li wkoll itawwal l-intervall QT huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' flecainide, chlorpromazine jew haloperidol, li huma substrati ta' CYP2D6 li wkoll itawwal l-intervall QT, jeħtieġ kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Fil-każ ta' pro-drugs li l-azzjonijiet tagħhom huma medjati mill-metaboliti prodotti minn CYP2D6 (pereżempju, codeine u hydrocodone, li l-effetti analġesiċi u kontra s-soghla tagħhom jidhru li huma medjati mill-morfina u l-hydromorphone, rispettivament), l-effikaċja tista' titnaqqas b'mod sostanzjali minn NUEDEXTA minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2D6 u b'hekk il-formazzjoni mdgħajfa tal-metabolit attiv.

L-interazzjonijiet tal-medicini b'desipramine u paroxetine ġew studjati fi provi kliniċi kkontrollati b'kombinazzjoni ta' dozi aktar għoljin ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) milli f'dan il-prodott medicinali; ir-rizultati tal-istudju huma deskritti hawn isfel. Ma kienet investigata b'mod sistematiku l-ebda interazzjoni oħra tal-medicina ma' substrati ta' CYP2D6.

#### *Desipramine (substrat ta' CYP2D6)*

L-antidepressant triċikliku desipramine huwa metabolizzat primarjament minn CYP2D6. Sar studju ta' interazzjoni bejn il-medicini bejn doża kombinata aktar għolja ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) u desipramine 25 mg. Id-doża kombinata ta' dextromethorphan/quinidine żiedet il-livelli fissi ta' desipramine b'madwar 8 darbiet. L-użu konkomitanti ta' NUEDEXTA u TCAs mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### *Paroxetine (inibitur u substrat ta' CYP2D6)*

L-inibitur selettiv tat-tehid mill-ġdid tas-serotonin (SSRI), paroxetine, jiġi metabolizzat prinċipalment minn CYP2D6 u huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Fi studju ta' interazzjoni bejn il-medicini, doża kombinata aktar għolja ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) ġiet miżjuda ma' paroxetine fl-istat fiss. L-esponiment għal paroxetine ( $AUC_{0-24}$ ) żdied b'1.7 darbiet u  $s-C_{max}$  żdiedet b'1.5 darbiet. Jekk NUEDEXTA u paroxetine jiġu ordnati fl-istess hin, id-doża inizjali ta' paroxetine għandha titnaqqas. Id-doża ta' paroxetine mbagħad tista' tiġi aġġustata abbażi tar-rispons kliniku; madankollu, mhijiex rakkomandata doża oħra minn 35 mg/jum.

#### *Antagonisti tar-riċetturi NMDA (memantine)*

Kemm dextromethorphan kif ukoll memantine huma antagonisti tar-riċettur N-methyl-D-aspartate (NMDA) li teoretikament jistgħu jirrizultaw f'effett addittiv fir-riċetturi NMDA u potenzjalment zieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi. Sar studju ta' interazzjoni bejn il-medicini bejn doża kombinata aktar għolja ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) u memantine 20 mg/jum. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dextromethorphan u dextromethorphan qabel u wara l-ġħoti ta' memantine, u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' memantine fil-plażma qabel u wara l-ġħoti ta' dextromethorphan/quinidine. Il-konċentrazzjonijiet ta' quinidine fil-plażma żdiedu b'20-30% meta żdied memantine. Ma dehret l-ebda interazzjoni farmakodinamika.

#### Digoxin u substrati oħra tal-glikoproteina P

Quinidine huwa inibitur tal-glikoproteina P. L-ġħoti konkomitanti ta' quinidine ma' digoxin, li huwa substrat tal-glikoproteina P, jirrizulta f'livelli ta' digoxin fis-serum li jistgħu jkunu anki d-doppju. Il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib fil-pazjenti li jkunu qegħdin jienju NUEDEXTA fl-istess hin, u d-doża ta' digoxin tiġi mnaqqsa, kif mehtieg. Substrati oħra tal-glikoproteina P li għalihom jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jinkludu ticagrelor u dabigatran-etexilate.

#### Alkoħol

Għandha tintuża l-kawtela meta dan il-prodott medicinali jittiehed flimkien mal-alkoħol jew prodott medicinali oħra li jaġixxu ċentralment li jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi bħal hedla ta' nġhas u sturdament.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' NUEDEXTA f'nisa tqal. Studji f'animali (firien u fniek) urew effett tossiku fuq l-iżvilupp, inklużi teratoġenicità u mewt tal-embriju (ara sezzjoni 5.3).

Billi dan il-prodott mediċinali jista' jikkawża hsara lill-fetu, mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisja li jistgħu jinqabdu tqal li ma jkunux qegħdin jużaw kontraċezzjoni.

### Treddiġh

Quinidine jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem u mhux magħruf jekk dextromethorphan jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-terapija b'NUEDEXTA, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ma kien osservat l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisja (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

NUEDEXTA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' effetti relatati mas-CNS bħal hedla ta' nġhas, sturdament jew indeboliment tal-vista (ara sezzjoni 4.8), u avzati biex ma jsuqux jew iħaddmu magni jekk ikollhom dawn is-sintomi.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' NUEDEXTA ġiet investigata fi studju multicentri, double-blind, randomizzat u kkontrollat bil-placebo fuq 12-il ġimgħa fi 326 pazjent PRA u ALS (60%) jew MS (40%) sottostanti u f'fazi ta' estensjoni ta' prova miftuha ta' segwitu b'sottogrupp ta' pazjenti ta' dan l-istudju (253 pazjent) għal 84 jum addizzjonali.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni huma disturbi gastrointestinali (bħal dijarea, dardir), disturbi fis-sistema nervuza (bħal sturdament, uġiġh ta' ras, hedla ta' nġhas) u gheja.

Kienet rrapportati reazzjonijiet avversi serji għal NUEDEXTA; dawn huma spastiċità fil-muskoli, depressjoni respiratorja u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu fid-demm.

Għaxar pazjenti waqqfu l-kura tal-istudju minhabba ADRs, wiehed minn dawn il-pazjenti minhabba ADR serja (spastiċità fil-muskoli li marret għall-aġar).

### Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala mill-anqas possibbilment relatati mal-kura b'NUEDEXTA fl-istudju kkontrollat bil-placebo u l-fazi ta' estensjoni ta' prova miftuha tal-istudju kliniku hawn fuq imsemmi huma tlenkati hawn isfel skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza.

- komuni hafna ( $\geq 1/10$ )
- komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )
- mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ )
- rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ )
- rari hafna ( $< 1/10,000$ )



<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux komuni	Tnaqqis fl-aptit
	Rari	Anoressija
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Ansjetà
	Rari	Tgħażiż tas-snien, Stat konfużjonali, Burdata depressa, Depressjoni, Dizorjentament, Qawmien filghodu kmieni, Nuqqas ta' rispons emottiv, Alluċinazzjoni, Imġiba impulsiva, Indifferenza, Nuqqas ta' rqaq, Irrekwitezza, Disturb fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni	Sturdament, Uġigh ta' ras, Hedla ta' nghan
	Mhux komuni	Disgewzja, Ipersomnja, Spasticità fil-muskoli, Sinkope, Waqgha
	Rari	Disturb fil-bilanċ, Koordinazzjoni mhux normali, Disartrija, Disfunzjoni tal-moviment, Parastezija, Paraparesi, Sedazzjoni
Disturbi fl-ġhajnejn	Rari	Vista doppja, Vista mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Dardir ikkawżat mill-moviment, Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Imblokk atrioventrikolari tal-ewwel grad, Titwil tal-QT fuq elettrokardiogramma
	Rari	Infart mijokardjaku, Palpitazzjonijiet, Extrasistoli ventrikolari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rari	Epistassi, Uġigh fil-faringi u l-laringi, Depressjoni respiratorja, Imnieher inixxi, Titwib
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Djarea, Titwib
	Mhux komuni	Uġigh addominali, Stitikezza, Halq xott, Gass fl-istonku, Dwejjaq fl-istonku, Rimettar
	Rari	Ippurgar mhux normali, Dispepsja, Gastrite, Ipoestesija orali, Parestezija orali, Proktalgja, Ilsien xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fl-enzimi tal-fwied (GGT, AST, ALT)
	Rari	Kolelitijasi, žieda ta' bilirubina fid-dem, Test abnormali tal-funzjoni tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Raxx
	Rari	Eritema, Iperidrosi, Ipoestesija fil-wieċ, Għaraq billejl
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Spażmi fil-muskoli
	Rari	Ebusija muskoluskeletrika, Uġigh fil-muskoli, Uġigh fil-ghonq, Uġigh fl-estremità
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Rari	Pollakurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Rari	Disfunzjoni sesswali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni	Gheja
	Mhux komuni	Astenja, Irritabilità

	Rari	Dwejjaq fis-sider, Ugħigh fis-sider, Rih, Sensazzjoni ta' shana, Disturb fil-mixja, Mard jixbah lill-influenza, Deni, Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Rari	Korriment skeletriku

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

L-evalwazzjoni u l-kura ta' doża eċċessiva huma bbażati fuq l-esperjenza bil-komponenti individwali, dextromethorphan u quinidine. Il-metabolizmu ta' dextromethorphan huwa inibit mill-quinidine, b'mod li r-reazzjonijiet avversi ta' doża eċċessiva minhabba NUEDEXTA jistgħu jkunu aktar severi u aktar persistenti meta mqabbla ma' doża eċċessiva ta' dextromethorphan waħda.

Waqt l-iżvilupp ta' dan il-prodott mediċinali, kienu studjati kombinazzjonijiet ta' doži ta' dextromethorphan/quinidine li kien fihom doża sa 6 darbiet oghla ta' dextromethorphan u doża 12-il darba oghla ta' quinidine. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu dardir, sturdament u ugħigh ta' ras ħfief sa moderati.

#### Dextromethorphan

Ir-reazzjonijiet avversi ta' doża eċċessiva ta' dextromethorphan jinkludu dardir, rimettar, sturdament, koma, depressjoni respiratorja, aċċessjonijiet, takikardija, eċċitabilità eċċessiva, u psikosi tossika. Reazzjonijiet avversi oħra jinkludu atassja, nystagnus, distonja, vista mċajpra, u bidliet fir-riflessi tal-muskoli. Dextromethorphan jista' jżid ir-riskju tas-sindromu tas-serotonin, u dan ir-riskju jżied b'doża eċċessiva, b'mod partikolari jekk jittiehed ma' sustanzi serotonergici oħra, SSRIs jew antidepressanti triċikliċi.

#### Quinidine

L-aktar effetti importanti ta' doži eċċessivi akuti huma l-arritmiji ventrikolari u l-pressjoni baxxa. Sinjali u sintomi oħra ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu rimettar, dijarea, żarżir fil-widnejn, telf tas-smiġh ta' frekwenzi għolja, vertigo, vista mċajpra, vista doppja, fotofobija, ugħigh ta' ras, konfużjoni, u delirju.

Filwaqt li d-doži terapewtiċi ta' quinidine għall-kura tal-arritmija tal-qalb jew il-malarja huma ġeneralment 10 darbiet oghla mid-doża ta' quinidine f'dan il-prodott mediċinali, tista' ssehh arritmija kardijaka fatali, inkluż torsades de pointes, b'esponimenti għal quinidine li huma possibbli minn doża eċċessiva ta' NUEDEXTA.

#### Kura ta' doża eċċessiva

##### Quinidine

Il-kura tal-effetti kardijaċi (takikardija ventrikolari poliformika emodinamikament instabbli) (inkluż it-torsades de pointes) hija jew kardjoverżjoni immedjata jew overdrive pacing immedjat. Antiarritmici oħra b'attivajiet ta' Klassi I (procainamide) jew ta' Klassi III għandhom (jekk ikun possibbli) jiġu evitati. Il-kura tal-pressjoni baxxa u ta' sinjali u sintomi oħra għandha tkun diretta lejn miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ. L-ghoti ta' faham attivati fid-doża konvenzjonali ta' 1 g/kg, mogħti kull 2 sa 6 sigħat bhala sospensjoni magħquda bi 8 mL/kg ta' ilma tal-vit jista' jtejjeb it-tnehhija sistemika tal-quinidine; din il-mizura għandha tiġi evitata jekk ikun preżenti ileus. Metodi biex tiġi aċidifikata l-awrina u d-dijalisi ma għandhom l-ebda benefiċċju dimostrarat. Il-mediċini li jittardjaw l-eliminazzjoni tal-quinidine (cimetidine, inibituri ta' carbonic anhydrase, diuretici thiazide) għandhom jiġu rtirati sakemm ma jkunux assolutament meħtieġa.

## *Dextromethorphan*

Il-kura ta' doża eċċessiva ta' dextromethorphan għandha tkun diretta lejn miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ. Il-ħasil tal-istonku jista' jkun utli.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra li jaħdmu fuq is-sistema nervuża; Kodiċi ATC: N07XX59

Dextromethorphan hydrobromide huwa s-sustanza farmakoloġikament attiva li taġixxi fuq is-sistema nervuża ċentrali (CNS). Quinidine sulfate huwa inibitur speċifiku tal-metaboliżmu ossidattiv dipendenti fuq CYP2D6 li jintuża sabiex iżid il-bijodisponibbiltà sistemika ta' dextromethorphan.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu eżatt li bih dextromethorphan joħloq effetti terapewtiċi f' pazjenti b' effetti psewdoġenji mhuwiex magħruf. Quinidine jżid il-livelli ta' dextromethorphan fil-plażma billi jinibixxi b'mod kompetittiv iċ-ċitokromu P450 2D6 (CYP2D6), li jikkatalizza moħtija prinċipali ta' bijotrasformazzjoni għal dextromethorphan.

#### Effetti farmakodinamiċi

Dextromethorphan huwa agonist tar-riċettur sigma-1 u antagonist mhux kompetittiv tar-riċettur NMDA. Barra minn hekk huwa juri affinità għat-trasportatur tas-serotonin (SERT) u għar-riċettur 5-HT1B/D. Permezz tat-twaħħil tiegħu mar-riċetturi ta' NMDA, sigma-1, SERT u 5-HT1B/D, dextromethorphan huwa maħsub li għandu effett modulatorju fuq in-newrotrasmissjoni li tinvolvi glutamate, monoamines (inkluż is-serotonin), kif ukoll fuq il-funzjoni tal-kanali tal-joni.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' dextromethorphan/quinidine għall-kura tal-PBA ntweriet fi tliet provi kliniċi randomizzati, double-blind, multi-ċentri, ikkontrollati fuq individwi b' PBA bi sklerozi laterali amijotrofiċa (ALS) jew sklerozi multipla (MS) sottostanti. Il-pazjenti eliġibbli kellhom dijanjosi ta' PBA definita minn episodji ta' espressjonijiet emozzjonali involontarji u mhux kontrollabbli ta' daħk u/jew biki li jkunu inkonsistenti jew sproporzjonati mal-istat emozzjonali jew il-burdata tagħhom.

Fl-istudji kollha, il-punti tat-tmaem tal-effikaċja kienu l-“Għadd ta' episodji ta' daħk u biki” (episodji ta' PBA) u l-punteġġi tal-individwu fuq il-Lability Scale taċ-Ċentru għall-Istudji Newroloġiċi (CNS-LS), kwestjonarju validat ta' 7 elementi li l-individwu jamministra lilu nnifsu, li jipprovdri kejl kwantitattiv tal-frekwenza u s-severità tal-PBA. Il-punteġġi tas-CNS-LS ivarjaw minn minimu ta' 7 (l-ebda sintomi) sa massimu ta' 35.

#### Studju piviali (07-AVR-123)

F'dan l-istudju ta' 12-il ġimgħa kkontrollat bil-plaċebo, 326 individwu PBA b' ALS jew MS sottostanti ġew randomizzati sabiex jirċievu NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110), jew plaċebo (n=109) għal 12-il ġimgħa.

Il-pazjenti kellhom bejn 25 u 80 sena, b'età medja ta' madwar 51 sena. Madwar 74% kienu Kawkasi, 4% kienu Suwed, 1% kienu Asjatiċi u 19% kienu ta' nisel Spanjol. 60% tal-pazjenti kellhom ALS sottostanti u 40% tal-pazjenti kellhom MS sottostanti. Il-pazjenti kollha kellhom sintomi klinikament rilevanti ta' PBA, kwantifikati bhala punteġġ ta' 13 jew aktar fuq is-CNS-LS.

Ir-rati medji ta' episodji ta' PBA kuljum fil-linja bazi (ikkalkulati min-numru totali ta' episodji rrappurtati sa 7 ijiem ta' prekura) kienu 4.7 fil-grupp fuq NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6.8 fil-grupp fuq NUEDEXTA 15 mg/9 mg, u 4.5 fil-grupp li ħa l-plaċebo.

Il-puntegġi medji fuq is-CNS-LS fil-linja bazi kienu 19.8 fil-grupp fuq NUEDEXTA 23 mg /9 mg, 21.0 fil-grupp fuq NUEDEXTA 15 mg /9 mg, u 19.9 fil-grupp li ha l-placebo.

Biex tiġi evalwata d-dejta fuq perjodu fit-tul, 253 pazjent li temmew il-faži tal-istudju double-blind kellhom l-għażla li jidhlu f'faži ta' estensjoni ta' prova miftuħa, fejn kienu ser jirċievu NUEDEXTA 23 mg /9 mg għal 84 jum iehor.

Il-frekwenza tal-episodji ta' PBA kif imkejla mill-“Għadd ta' Episodji” fiż-żewġ gruppi li hadu NUEDEXTA naqset b'mod sinifikanti matul l-istudju bi tnaqqis inkrementali ta' 47% u 49% meta mqabbel mal-placebo, rispettivament ( $p < 0.0001$  għaż-żewġ paraguni).

Il-puntegġi medji tal-inqas kwadri fuq is-CNS-LS naqsu b'mod sinifikanti fit-tmiem tal-kura fiż-żewġ gruppi ta' kura meta mqabbel mal-placebo (tnaqqis ta' 8.2 punti għal NUEDEXTA 23 mg /9 mg, tnaqqis ta' 7.5 punti għal NUEDEXTA 15 mg /9 mg, tnaqqis ta' 5.7 punti għall-placebo). Il-valur p għal NUEDEXTA 23 mg /9 mg vs placebo kien  $p=0.0002$  u għal NUEDEXTA 15 mg /9 mg vs placebo kien  $p=0.008$ .

Il-faži ta' prova miftuħa ta' 12-il ġimgħa tal-istudju (li matulha l-pazjenti kollha rċevew NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) uriet persistenza tal-effett osservat fil-perjodu kkontrollat bil-placebo.

#### Studji b'Kombinazzjonijiet ta' Doži Ogħla ta' dextromethorphan / quinidine

Saru żewġ studji addizzjonali ta' faži III li fihom intużaw kombinazzjonijiet ta' doži ogħla ta' dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg. Id-doża aktar għolja ta' quinidine użata f'dawn l-istudji kienet tirriżulta f'esponiment bejn wieħed u iehor 1.6 darbiet akbar ta' dextromethorphan milli b'NUEDEXTA 23 mg / 9 mg.

L-ewwel studju kien studju ta' 4 ġimgħat f'pazjenti PBA b'ALS sottostanti, u t-tieni wieħed kien studju ta' 12-il ġimgħa f'individwi b'MS sottostant. Fiż-żewġ studji, il-kejl tal-eżitu primarju, is-CNS-LS, u l-kejl tal-eżitu sekondarju, l-“għadd ta' episodji ta' daħk u biki”, naqsu statistikament b'mod sinifikanti bil-kombinazzjoni ta' dextromethorphan/quinidine.

L-istudju ta' prova miftuħa ta' 12-il xahar dwar is-sigurtà, li wkoll uża l-kombinazzjoni ta' doži aktar għolja ta' dextromethorphan 23 mg /quinidine 26 mg, kien jinkludi 553 individwu b'PBA assoċjata ma' erbgha u tletin kundizzjoni nevroloġika differenti. Madwar 30% tal-partecipanti fl-istudju kellhom dijanjosi differenti minn ALS u MS, fosthom puplesija, korriment trawmatiku fil-moħħ, il-marda ta' Parkinson, il-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja, sklerozi laterali primarja, paralizi bulbari progressiva, u paralizi sopranukleari progressiva. F'dan l-istudju ngabret biss dejta dwar is-sigurtà; ma kinux idenifikati sinjali godda relatati mas-sigurtà.

#### • Studji sabiex jiġu Valutati l-Effetti Kardijaci

L-effett ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (għal 7 doži konsekuttivi) fuq it-titwil tal-QTc ġie evalwat fi studju crossover randomizzat, double-blind (hliet għal moxifloxacin), ikkontrollat bil-placebo u b'mod pozittiv (400 mg moxifloxacin) dwar il-QT fuq 50 mara u raġel normali sajma b'saħħithom b'ġenotip ta' metabolizzaturi estensivi (EM) ta' CYP2D6. Il-bidliet medji fil-QTcF kienu 6.8 ms għal NUEDEXTA 23 mg / 9 mg u 9.1 ms għall-kontroll pozittiv ta' referenza (moxifloxacin). Id-differenza massima medja (95% limitu ta' fuq ta' kunfidenza) mill-placebo wara korrezzjoni fil-linja bazi kienet 10.2 (12.6) ms. Din id-doża tat-test hija adegwata sabiex tirrappreżenta l-esponiment fiss f'pazjenti b'fenotip ta' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6.

L-effetti ta' dozi oghla mid-doza terapewtika ta' dextromethorphan /quinidine (23 mg /26 mg u 46 mg / 53 mg, għal 7 dozi konsekuttivi) fuq it-titwil tal-QTc ġew evalwati f' disinn crossover randomizzat, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo b'fergħa addizzjonali ta' prova miftuħa b'kontroll pożittiv (400 mg moxifloxacin) f' 36 voluntier b'saħħithom. Id-differenzi massimi medji (95% limitu ta' fuq ta' kunfidenza) mill-plaċebo wara korrezzjoni fil-linja bażi kienu 10.2 (14.6) u 18.4 (22.7) ms wara dozi ta' dextromethorphan/quinidine ta' 23 mg /26 mg u 46 mg /53 mg, rispettivament. Id-dozi sopraterapewtiċi huma adegwati sabiex jirrapprezentaw żidiet fl-esponiment għal quinidine minhabba interazzjonijiet bejn il-mediċini u disfunzjonijiet ta' organi.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'NUEDEXTA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-PBA (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Wara doza kombinata waħda u doza kombinati ripetuti ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, il-pazjenti kellhom żieda ta' madwar 20 darba fl-esponiment għal dextromethorphan meta mqabbla mal-pazjenti li ngħataw dextromethorphan mingħajr quinidine.

Wara dozi ripetuti ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg u NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) ta' dextromethorphan jintlahqu bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 sigħat wara l-għoti u l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' quinidine jintlahqu bejn wieħed u ieħor sagħtejn wara l-għoti.

F' metabolizzaturi estensivi, il-valuri medji tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-12}$  ta' dextromethorphan u dextrophan żiedu hekk kif id-dozi ta' dextromethorphan żiedu minn 15 mg għal 23 mg u l-valuri  $C_{max}$  u  $AUC_{0-12}$  ta' quinidine kienu simili.

Is- $C_{max}$  medja fil-plażma ta' quinidine wara NUEDEXTA 15 mg / 9 mg darbtejn kuljum f'individwi b'PBA kienet 1 sa 3% tal-koncentrazzjonijiet terapewtiċi assoċjati mal-effikaċja antiaritmika (2 sa 5 µg/mL).

NUEDEXTA jista' jittiehed mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel billi l-ikel ma jaffettwax l-esponiment ta' dextromethorphan u ta' quinidine b'mod sinifikanti.

#### Distribuzzjoni

Wara għoti tal-prodott kombinat, it-twaħhil mal-proteini tad-demmm jibqa' essenzjalment l-istess bħal dak wara l-għoti tal-komponenti individwali; madwar 60-70% ta' dextromethorphan jehel mal-proteini tad-demmm, u madwar 80-89% ta' quinidine jehel mal-proteini tad-demmm.

#### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Dextromethorphan jiġi metabolizzat malajr minn CYP2D6 fil-metabolit prinċipali tiegħu, dextrophan, li jiġi glukuronidat rapidament u eliminat mill-kliewi. Il-komponent ta' quinidine f'NUEDEXTA jservi biex jinibixxi b'mod selettiv il-metabolizmu ossidattiv ta' dextromethorphan dipendenti fuq CYP2D6, u b'hekk iżid il-koncentrazzjonijiet ta' dextromethorphan fil-plażma. Fil-preżenza ta' quinidine, il-metabolizmu ossidattiv dipendenti fuq CYP3A4 huwa maħsub li għandu rwol akbar fl-eliminazzjoni ta' dextromethorphan.

Wara l-għoti ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg lil 14-il metabolizzatur estensiv, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' dextromethorphan kienet 18.8 sigħat u l-half-life tal-eliminazzjoni ta' quinidine kienet 9.6 sigħat.

Quinidine jiġi metabolizzat minn CYP3A4. Hemm diversi metaboliti idroksilati ta' quinidine. Il-metabolit prinċipali huwa 3-hydroxyquinidine, li huwa kkunsidrat li huwa farmakoloġikament attiv mill-anqas in-nofs ta' quinidine fir-rigward ta' effetti kardijaċi bħat-titwil tal-QT. Attwalment hemm dejta limitata dwar id-daqs tal-effett tal-inibituri ta' CYP3A4 fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' quinidine u l-metaboliti tiegħu, inkluż il-potenzjal ta' akkumulazzjoni fi stat fiss.

Meta l-pH tal-awrina jkun anqas minn 7, madwar 20% ta' quinidine li jkun ingħata jidher mhux mibdul fl-awrina, iżda dan il-frazzjon jinżel sa 5% meta l-awrina tkun iżjed alkalina. It-tneħħija mill-kliewi tinvolvi kemm filtrazzjoni glomerulari kif ukoll sekrezzjoni tubulari attivi, moderati minn riassorbiment tubulari (dipendenti fuq il-pH).

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-konċentrazzjonijiet ta' dextromethorphan u ta' dextrophan fil-plażma huma proporzjonali mad-doża ta' dextromethorphan fil-preżenza ta' doża fissa ta' quinidine bħal dik li hemm f'NEUDEXTA. Il-konċentrazzjonijiet ta' quinidine fil-plażma huma proporzjonali mad-doża ta' quinidine.

#### Studji in vitro tal-interazzjoni ma' CYP P450

Il-potenzjal ta' dextromethorphan u ta' quinidine li jinibixxu jew jinduċu ċ-citokromu P450 *in vitro* ġie evalwat f'mikrosomi umani. Dextromethorphan ma inibixxa (<20% inibizzjoni) l-ebda wiehed mill-isoenzimi ttestjati: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4 f'mikrosomi tal-fwied uman b'konċentrazzjonijiet sa 5 µM. Quinidine ma inibixxa (<30% inibizzjoni) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, jew CYP3A4 f'mikrosomi umani b'konċentrazzjonijiet sa 5 µM. Quinidine inibixxa CYP2D6 b'konċentrazzjoni inibitorja nofs massimali (IC50) ta' anqas minn 0.05 µM. La dextromethorphan u lanqas quinidine ma induċew CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4 f'epatociti umani b'konċentrazzjonijiet sa 4.8 µM.

#### Studji tal-interazzjoni mat-trasportaturi in vitro

Fuq il-bażi tar-riżultati tal-istudji dwar l-inibizzjoni tat-trasportaturi, mhumiex mistennija interazzjonijiet bejn il-mediċini relatati mal-inibizzjoni ta' P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 jew BSEP minn dextromethorphan waqt kura b'NEUDEXTA. Dextromethorphan intwera li huwa inibitur hafif/moderat tat-trasportatur OCT1 *in vitro*. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni għall-mediċini li huma substrati ta' OCT1, bħal metformin, mhijiex magħrufa.

Fuq il-bażi ta' referenzi mil-letteratura, mhumiex mistennija interazzjonijiet bejn il-mediċini b'riżultat tal-inibizzjoni ta' OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1, u MATE2-K minn quinidine.

#### Popolazzjonijiet Speċjali

##### *Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine ma ġietx studjata b'mod sistematiku f'persuni anzjani (età ta' >65 sena) għalkemm tali individwi kienu inklużi fil-programm kliniku (14% ≥65 sena, 2% ≥75 sena).

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 170 individwu (148 persuna kellhom <65 sena u 22 persuna kellhom ≥65 sena) li ngħataw dextromethorphan 23 mg / quinidine 26 mg żvelat farmakokinetika simili fil-persuni ta' <65 sena u dawk ta' ≥65 sena.

##### *Sess tal-persuna*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta minn 109 individwi (75 irġiel; 34 nisa) ma wriet l-ebda differenza apparenti bejn is-sessi fil-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine.

##### *Razza*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fir-rigward tar-razza b'109 individwi (21 Kawkasi; 71 Spanjoli; 18 Suwed) ma żvelat l-ebda differenza apparenti bejn is-sessi fil-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Fi studju ta' doża kombinata ta' dextromethorphan 23 mg / quinidine 26 mg darbtejn kuljum fi 12-il persuna b'indeboliment tal-kliewi hafif (CLCR 50-80 mL/min) jew moderat (CLCR 30-50 mL/min) (6 kull wiehed) imqabbla ma' 9 persuni b'sahhithom (li kienu jaqblu fis-sess, l-età u l-firxa tal-piż mal-persuni b'indeboliment), l-individwi ftit urew differenza fil-farmakokinetika ta' quinidine jew ta' dextromethorphan meta mqabbla mal-persuni b'sahhithom. Ghalhekk m'hemmx bzonn agġustament tad-doża f'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat. Dextromethorphan / quinidine ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Fi studju ta' doża kombinata ta' dextromethorphan 23 mg / quinidine 26 mg darbtejn kuljum fi 12-il pazjent b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (kif indikat bil-metodu Child-Pugh; 6 kull wiehed) imqabbla ma' 9 persuni b'sahhithom (li kienu jaqblu fis-sess, l-età u l-firxa tal-piż mal-persuni b'indeboliment), il-persuni b'indeboliment moderat tal-fwied urew AUC, C<sub>max</sub> u tnehhija simili ta' dextromethorphan meta mqabbla mal-persuni b'sahhithom. Indeboliment hafif sa moderat tal-fwied ftit kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' quinidine. It-tnehhija ta' quinidine mhijiex affettwata, għalkemm hemm zieda fil-volum tad-distribuzzjoni li twassal għal zieda fil-half-life ta' eliminazzjoni. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kellhom zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi. Għalhekk, m'hemmx bzonn agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u moderat, għalkemm għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ addizzjonali għar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Iż-zieda fid-doża, jekk tkun mehtieġa, għandha ssir b'kawtela f'dawn il-pazjenti. La dextromethorphan waħdu u lanqas dextromethorphan/quinidine ma ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

### *Farmakogenomika*

Il-komponent quinidine huwa mahsub sabiex jinibixxi CYP2D6 sabiex ikun jista' jinkiseb esponiment akbar għal dextromethorphan meta mqabbel mal-ghotj ta' dextromethorphan waħdu. Madwar 7-8% tal-individwi ta' nisel Kawkasu, 3-6% tal-individwi ta' nisel Iswed Afrikan, 2-3% tal-individwi ta' nisel Għarbi u 1-2% tal-individwi ta' nisel Asjatiku ġeneralment m'għandhomx il-kapaċità li jimmetabolizzaw is-substrati ta' CYP2D6 u huma kklassifikati bhala Metabolizzaturi Hżiena (PMs). Il-komponent quinidine mhuwiex mistenni li jikkontribwixxi għall-effikaċja ta' NUEDEXTA fil-PMs, iżda xorta huma possibbli reazzjonijiet avversi tal-komponent quinidine.

Madwar 1-10% tal-individwi ta' nisel Kawkasu, 5-30% tal-individwi ta' nisel Iswed Afrikan, 12-40% tal-individwi ta' nisel Għarbi u 1% tal-individwi ta' nisel Asjatiku juru attività metabolika akbar għas-substrati ta' CYP2D6 u huma kklassifikati bhala Metabolizzaturi Ultra-rapidi (UMs). F'pazjenti UM bħal dawn, dextromethorphan jiġi metabolizzat rapidament, li jwassal għal konċentrazzjonijiet aktar baxxi, possibbilment subterapewtiċi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine f'pazjenti pedjatriċi ma ġiex studjata (ara sezzjoni 5.1).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali għal potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, u lanqas għal indeboliment tal-fertilità.

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq l-embriju/fetu u l-iżvilupp (firien u fniek) b'dextromethorphan hydrobromide/quinidine -sulfate, kienu osservati abnormalitajiet bid-doża tan-nofs u għolja bi tnaqqis fl-ossifikazzjoni mill-inqas doża fil-firien li hija madwar 1 u 50 darba d-doża umana ta' 30/18 mg/jum fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>, rispettivament. Id-doża mingħajr effett fil-fniek hija 2 u 60 darba oghla mill-RHD.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid, deher dewmien zghir tal-iżvilupp fil-frieħ bid-doži tan-nofs u għoljin. Is-sopravivenza tal-frieħ u l-piż tal-frieħ naqsu daqsxejn mill-inqas doża li tikkorrispondi għal madwar 1 u 50 darba tad-doża umana ta' 30/18mg kg fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup> għal dextromethorphan hydrobromide u quinidine sulfate, rispettivament.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Croscarmellose sodium  
Ċelluloża, mikrokristallina  
Silika, anhydrous kollojdali  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate

#### Qoxra tal-kapsula

Gelatin  
Diossidu tat-titanju (E171)  
Red iron oxide (E172)

#### Inka tal-istampar

Shellac glaze (20% esterifikat)  
Glikol tal-propilen  
Diossidu tat-titanju (E171)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun tal-polyethylene b' densità għolja (high density polyethylene) (HDPE) b' tapp tal-polypropylene li huwa rezistenti għat-tfal. Kull flixxun jiġi ppakkjat f'kartuna.

Daqs tal-pakkett: 60 kapsula

Pakkett ta' folji li jikkonsistu minn pellikola ċara bbażata fuq il-PVC b' sigill ta' folja tal-aluminju. Kull folja hija ppakkjata f' envelop.

Daqs tal-pakkett: 13-il kapsula

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.



**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti għal 23.11 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti għal 8.69 mg quinidine.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebsa fiha 109.2 mg ta' lattożju (bħala monoidrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Kapsula tal-ġelatina hamra lewn iċ-ċlamit, daqs 1, b'"DMQ / 30-10" stampati b'linka bajda fuq il-kapsula u tliet faxex bojod madwar iċ-ċirkonferenza.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NUEDEXTA huwa indikat għall-kura sintomatika tal-affett psewodobulbari (PBA) f'persuni adulti (ara sezzjoni 4.4). L-effikaċja giet studjata biss f'pazjenti bi Sklerozi Laterali Amijotrofika jew Sklerozi Multipla (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija NUEDEXTA 15 mg/9 mg darba kuljum. L-iskeda rakkomandata għat-tirazzjoni tad-doża hija spjegata hawn taht:

- Ġimgħa 1 (jum 1-7):  
Il-pazjent għandu jiehu NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula wahda darba kuljum, filgħodu, għall-ewwel 7 ijiem.
- Ġimgħat 2-4 (jum 8-28):  
Il-pazjent għandu jiehu NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula wahda, darbtejn kuljum, wahda filgħodu u wahda filgħaxija, 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin, għal 21 jum.
- Minn Ġimgħa 4 'il quddiem:  
Jekk ir-rispons kliniku b'NUEDEXTA 15 mg/9 mg ikun adegwat, id-doża mehuda f'gimghat 2-4 għandha titkompla.

Jekk ir-rispons kliniku b'NUEDEXTA 15 mg/9 mg ma jkunx adegwat, għandu jinghata NUEDEXTA 23 mg/9 mg, meħud darbtejn kuljum, wahda filgħodu u wahda filgħaxija, 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin.

Id-doża massima ta' kuljum minn gimgħa 4 'il quddiem hija NUEDEXTA 23 mg/9 mg, darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż doża, il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża addizzjonali, iżda jiehdu d-doża preskritta li jmiss fil-hin tas-soltu. M'għandhomx jittieħdu aktar minn 2 kapsuli fi kwalunkwe perjodu ta' 24 siegħa, bi 12-il siegħa bejn kull doża.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti anzjani*

L-istudji kliniċi ma kinux jinkludu numru suffiċjenti ta' pazjenti ta'  $\geq 65$  sena biex jiġi stabbilit b'mod konklussiv jekk dawn jirrispondux b'mod differenti f'termini ta' effikaċja u sigurtà. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni żvelat farmakokinetika simili fil-pazjenti ta'  $< 65$  sena u dawk ta'  $\geq 65$  sena (ara sezzjoni 5.2).

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied*

M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, billi kien hemm tendenza favur iżeda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, huwa rakkomandat monitoraġġ addizzjonali tar-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) jew indeboliment sever tal-kliewi (Tneħħija tal-Kreatinina  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>), ir-riskji potenzjali assoċjati mal-użu ta' din il-medicina għandhom jiġu valutati mal-hteġa medika (ara sezzjoni 5.2).

#### *Ġenotip CYP2D6*

M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'enzima CYP2D6 mhux funzjonali, imsejha metabolizzaturi hżiena (PMs). M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'żieda fl-attività ta' CYP2D6, imsejha metabolizzaturi ultra-veloċi (UMs), ara sezzjoni 5.2. F'każ ta' rispons kliniku inadegwat, ara l-iskeda rakkomandata għat-titrazzjoni tad-doża.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemmx użu rilevanti ta' NUEDEXTA fil-popolazzjoni pedjatrika għall-kura sintomatika tal-affett pseedobulbari.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kapsuli għandhom jittieħdu b'mod orali bejn wieħed u iehor fl-istess hin kull gurnata. Meta jittieħdu żewġ kapsuli fi żmien 24 siegħa, l-intervall rakkomandat bejn id-doži huwa ta' 12-il siegħa. Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti bi storja ta' tromboċitopenija kkawżata minn quinidine jew quinine jew mefloquine, epatite, depressjoni tal-mudullun jew sindromu jixbah il-lupus (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kura konkomitanti bi quinidine, quinine, jew mefloquine (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'intervall QT imtawwal, sindromu ta' QT twil kongenitali jew storja li tissuggerixxi takikardija ventrikolari tat-torsades de pointes (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kura konkomitanti b'thioridazine, prodott mediċinali li jtawwal b'mod sinifikanti l-interval QT u huwa metabolizzat prinċipalment minn CYP2D6. L-interazzjoni ma' NUEDEXTA tista' twassal għal effetti akbar fuq l-intervall QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Pazjent b'imblokk atriyoventrikolari (AV) komplet mingħajr pacemakers impjantati, jew f'pazjenti li jkunu f'riskju għoli ta' imblokk AV komplet (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu inibituri tal-monoamine oxidase (MAOIs) jew li jkunu hađu MAOIs fl-14-il jum ta' qabel minhabba r-riskju ta' interazzjonijiet serji u possibbilment fatali bejn il-mediċini, inkluż is-sindromu tas-serotonin. Il-kura b'MAOI m'għandhiex tinbeda qabel mill-anqas 14-il jum wara li jitwaqqaf NUEDEXTA (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nuedexta huwa adattat biss għall-kura ta' PBA, mhux għal kawżi oħra ta' tibdil-fil-burdata. Il-PBA huwa konsegwenza ta' mard newroloġiku li jaffettwa l-moħħ, jew ta' korriment fil-moħħ u huwa definit b'hala episodji ta' espressjonijiet emozzjonali involontarji u mhux kontrollabbli ta' daħk u/jew biki li jkunu inkonsistenti jew sproporzjonati mal-istat emozzjonali jew il-burdata tal-pazjent. Qabel ma tinbeda l-kura b'Nuedexta, il-pazjenti jridu jiġu evalwati b'mod sħiħ sabiex tiġi kkonfermata d-dijanjozi ta' PBA. Ċentrali għad-dijanjozi hija l-preżenza ta' kundizzjoni newroloġika sottostanti magħrufa li tikkawża l-PBA, u l-konferma li l-episodji ta' espressjoni emozzjonali jkunu inkonsistenti jew sproporzjonati mal-istat emozzjonali jew il-burdata tal-pazjent.

##### Tromboċitopenija

Quinidine f'dozi aktar għoljin milli f'NUEDEXTA jista' jikkawża tromboċitopenija medjata mis-sistema immuni li tista' tkun severa jew fatali. Mhux magħruf ir-riskju ta' tromboċitopenija b'rabta mad-doża aktar baxxa ta' quinidine f'NUEDEXTA. Sintomi mhux speċifiċi, bħal sturdament, rih, deni, dardir, u rimettar, jistgħu jippreċedu jew jseħħu bi tromboċitopenija. NUEDEXTA għandu jitwaqqaf immedjatement jekk isseħħ tromboċitopenija, sakemm it-tromboċitopenija tkun ċara li mhijiex relatata mal-mediċina. Bl-istess mod, dan il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jinbeda f'pazjenti sensitizzati, minhabba li tista' sseħħ tromboċitopenija aktar malajr u aktar severa mill-episodju originali. Huwa m'għandux jidher jekk ikun hemm suspett ta' tromboċitopenija medjata b'mod immuni minn sustanzi attivi strutturalment relatati fosthom quinine u mefloquine, billi tista' sseħħ sensitività trasversali. It-tromboċitopenija assoċjata ma' quinidine ġeneralment, iżda mhux dejjem, tirisolvi ruhha fi żmien ftit granet mit-twaqqif tal-prodott mediċinali li jikkawża s-sensitizzazzjoni.

##### Reazzjonijiet oħra ta' sensitività eċċessiva

Quinidine f'dozi għolji kien assoċjat ukoll ma' sindromu jixbah il-lupus li jinvolvi poliartrite, xi drabi b'test pożittiv tal-antikorpi antinukleari. Assoċjazzjonijiet oħra jinkludu raxx, bronkospazmu, limfadenopaija, anemija emolitika, vaskulite, uveite, angjoedema, agranuloċitosi, is-sindromu ta' sicca, uġiġh fil-muskoli, zieda fil-livelli tal-enzimi muskoluskelettriċi fis-serum, u pulmonite. Dextromethorphan jista' jkun assoċjat ukoll ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, fosthom urtikarja, angjoedema, u qtuġh ta' nifs.

##### Epatotossicità

Kien hemm rapporti ta' epatite, inkluża epatite granulomatuża, f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu quinidine, ġeneralment matul l-ewwel ftit ġimġhat tat-terapija. Id-deni jista' jkun sintomu li juri dan, u jista' jkun hemm ukoll tromboċitopenija jew sinjali oħra ta' sensitività eċċessiva. NUEDEXTA għandu jitwaqqaf jekk isseħħ epatite sakemm ikun ċar li ma tkunx relatata mal-kura. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet itaffu meta jitwaqqaf quinidine.

##### Effetti kardijaċi

NUEDEXTA għandu l-potenzjal li jikkawża titwil fil-QTc u b'hekk takikardija ventrikolari tat-tip tat-torsades de pointes. L-ipokalimja u l-ipomanjesimja għandhom jiġu korretti qabel ma tinbeda t-

terapija, u l-livelli tal-potassju u tal-manjeżju fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati matul il-kura jekk ikun klinikament indikat. Meta tinbeda l-kura b'NUEDEXTA f'pazjenti f'riskju ta' titwil tal-QT, għandha ssir evalwazzjoni elettrokardjografika (ECG) tal-intervall QT fil-linja bażi u saġhtejn wara l-ghoti tal-ewwel doża fuq stonku vojta (bejn wieħed u ieħor daqs it- $T_{max}$  ta' quinidine). Dan jinkludi pazjenti bi storja fil-familja ta' abnormalità fil-QT, prodotti mediċinali konkomitanti li jgħawlu l-intervall QT, u pazjenti b'ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug (LVH) u/jew disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug (LVD). Il-LVH u l-LVD huma aktar probabbli li jkunu preżenti f'pazjenti bi pressjoni għolja kronika, mard magħruf tal-arterji koronarji jew storja ta' puplesija.

Prodotti mediċinali konkomitanti li jgħawlu l-intervall QT u li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP2D6 (ara aktar 'l isfel) huma ta' tħassib potenzjali partikolari. L-użu fl-istess hin ta' thioridazine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Hija meħtieġa kawtela meta NUEDEXTA jingħata flimkien ma' flecainide, chlorpromazine u haloperidol. L-effett tal-kombinazzjoni fuq l-intervall QTc tal-pazjent għandu jiġi evalwat b'ECGs qabel u wara d-doża.

L-ECG għandu jerga' jiġi evalwat jekk il-fattori ta' riskju għat-titwil tal-QTc jinbidlu b'mod sinifikanti matul il-kura b'NUEDEXTA. Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jistgħu jindikaw aritmiji kardijaċi, eż. sinkope jew palpitazzjonijiet, NUEDEXTA għandu jitwaqqaf sakemm issir evalwazzjoni ulterjuri tal-pazjent.

#### Użu konkomitanti ta' substrati/inibituri ta' CYP2D6

Il-quinidine f'NUEDEXTA jinibixxi CYP2D6 f'pazjenti li CYP2D6 fihom ma jkunx altrimenti ġenetikament assenti jew ta' attività baxxa ("Metabolizzaturi Hżiena ta' CYP2D6" ara "Farmakoġenomika" f'sezzjoni 5.2). Minhabba dan l-effett fuq CYP2D6, l-akkumulazzjoni ta' sustanzi tal-mediċina prinċipali u/jew in-nuqqas ta' formazzjoni ta' metaboliti attivi jistgħu jaffettwaw is-sigurtà u/jew l-effikaċja tal-prodotti mediċinali użati b'mod konkomitanti ma' NUEDEXTA li jiġu metabolizzati minn CYP2D6 (ara sezzjoni 4.5). Il-prodotti mediċinali li huma dipendenti fuq il-metabolizmu ta' CYP2D6, speċjalment dawk b'indici terapewtiku relattivament dejjaq, għandhom b'mod ġenerali jiġu evitati matul il-kura b'NUEDEXTA, u l-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar dan. Meta l-użu konkomitanti ta' mediċina substrat ta' CYP2D6 jkun meqjus bħala neċessarju, id-doża tas-substrat ta' CYP2D6 għandha titnaqqas kif meħtieġ skont il-farmakokinetika tas-substrat involut (ara sezzjoni 4.5). Reviżjoni tal-mediċini kuratni tal-pazjent hija parti essenzjali mill-evalwazzjoni tal-pazjenti li għalihom tkun proposta kura b'NUEDEXTA.

#### Sindromu tas-serotonin

Meta NUEDEXTA jintuza ma' mediċini serotoninergici oħra, ir-riskju tas-"sindromu tas-serotonin" jista' jżid minhabba l-interazzjoni farmakodinamika. Is-sintomi tas-sindromu tas-serotonin jinkludu bidla fl-istatus mentali, pressjoni għolja, irrekwitezza, mijoklonus, ipertermija, iperriflessija, dijaforesi, u tregħid. Il-kura għandha titwaqqaf jekk isehhu dawn is-sintomi. Il-kombinazzjoni mal-MAOIs hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3). L-antidepressanti triċikliċi (TCAs eż. desipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline) jiġu metabolizzati minn CYP2D6 u għalhekk huma soġġetti wkoll għal interazzjoni farmakokinetika ma' quinidine. Minhabba l-interazzjonijiet farmakodinamici u farmakokinetici, l-użu konkomitanti ta' NUEDEXTA u TCAs mhuwiex rakkomandat minhabba ż-żieda fir-riskju tas-sindromu tas-serotonin (ara sezzjoni 4.5). Għandha tintuza l-kawtela jekk il-pazjenti jiġu kkurati flimkien ma' inibituri selettivi tat-teħid mill-ġdid tas-serotonin (SSRIs).

#### Sturdament

NUEDEXTA jista' jikkawża sturdament (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet sabieħ jitnaqqas ir-riskju tal-waqgħat, b'mod partikolari għal pazjenti b'indeboliment tal-moviment li jaffettwa l-mixja jew bi storja ta' waqgħat.

#### Effetti antikolinergici ta' quinidine

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għad-deterjorament tal-kundizzjoni klinika fil-mijastenja gravis u kundizzjonijiet oħra li jistgħu jiġu affettwati hażin minn effetti antikolinergici.

#### Abbuż u dipendenza mid-droga

Dextromethorphan huwa antagonist mhux kompetittiv ta' affinità baxxa għal NMDA u agonist tar-riċettur sigma-1 li ma għiex studjat b'mod sistematiku fl-animali jew fil-bnedmin għall-potenzjal tiegħu ta' abbuż, tolleranza, jew dipendenza fiżika. Madankollu, kienu rrapportati każijiet ta' abbuż minn dextromethorphan, l-aktar fl-adolescenti.

Minhabba l-possibbiltà ta' abbuż minn dextromethorphan, it-tobba għandhom jevalwaw il-pazjenti għal passat ta' abbuż mid-droga, u josservaw mill-qrib lil dawn il-pazjenti għal sinjali ta' użu hażin jew abbuż (eż. żvilupp tat-tolleranza, zidiet fid-doża, imġiba ta' tiftix tad-droga).

Barra minn hekk, iż-żamma tal-effett kliniku ta' NUEDEXTA fil-pazjent għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari fuq perjodu fit-tul kontra t-tollerabbiltà tiegħu, sabiex ikun aċċertat il-benefiċċju kontinwu tal-prodott.

#### Twissija dwar il-lattożju

NUEDEXTA fiha il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni saru biss f'adulti.

#### MAOIs

NUEDEXTA m'għandux jintuza ma' inibituri tal-monoamine oxidase (MAOIs), bħal phenelzine u moklobemide, jew f'pazjenti li jkunu hađu MAOIs fl-14-il jum ta' qabel minhabba r-riskju tas-sindromu tas-serotonin (ara sezzjoni 4.3).

#### Inibituri ta' CYP3A4

Quinidine huwa metabolizzat minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ta' mediċini li jinibixxu CYP3A4 jista' jkun mistenni li jzid il-livelli ta' quinidine fil-plażma, li jista' jzid ir-riskju relatat mat-titwil tal-QTc. Inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A4 għandhom jiġu evitati matul il-kura b'NUEDEXTA. Dawn jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, meraq tal-grejpfrut, u verapamil. Jekk il-kura konkomitanti b'inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 tkun meqjusa bħala neċessarja, huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni elettrokardjografika (ECG) tal-intervall QT qabel ma jingħata NUEDEXTA u suċċessivament f'punti taż-żmien xierqa.

#### Indutturi tal-enzimi tal-fwied

Quinidine huwa metabolizzat minn CYP3A4. Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St John's wort/*Hypericum perforatum*) jistgħu jaċċelleraw il-metabolizmu ta' quinidine, li jirriżulta f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fil-plażma u b'hekk inibizzjoni anqas ta' CYP2D6. Dan jista' jwassal għal konċentrazzjonijiet aktar baxxi, potenzjalment subterapewtiċi ta' dextromethorphan fil-plażma u tnaqqis fl-effikaċja ta' NUEDEXTA.

#### Substrati ta' CYP2D6

Quinidine huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Il-kura b'NUEDEXTA għalhekk tista' twassal għal livelli oghla fil-plażma u akkumulazzjoni tal-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li jgħaddu minn metabolizmu estensiv minn CYP2D6. Is-substrati ta' CYP2D6 jinkludu ċerti imblokkaturi tar-riċetturi beta bħal metoprolol, antipsikotiċi bħal haloperidol, perphenazine u aripiprazole, antidepressanti bħal nortriptyline, imipramine, amitriptyline u desipramine, is-sustanza kimoterapewtika tamoxifen, u l-inibitur tat-trasportatur tan-noradrenaline, atomoxetine. Thioridazine, substrat ta' CYP2D6 li wkoll itawwal l-intervall QT huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' flecainide, chlorpromazine jew haloperidol, li huma substrati ta' CYP2D6 li wkoll itawwal l-intervall QT, jehtieg kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Fil-każ ta' pro-drugs li l-azzjonijiet tagħhom huma medjati mill-metaboliti prodotti minn CYP2D6 (pereżempju, codeine u hydrocodone, li l-effetti analġesiċi u kontra s-soghla tagħhom jidhru li huma medjati mill-morfina u l-hydromorphone, rispettivament), l-effikaċja tista' titnaqqas b'mod sostanzjali minn NUEDEXTA minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2D6 u b'hekk il-formazzjoni mdgħajfa tal-metabolit attiv.

L-interazzjonijiet tal-mediċini b'desipramine u paroxetine ġew studjati fi provi kliniċi kkontrollati b'kombinazzjoni ta' doži aktar għoljin ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) milli f'dan il-prodott mediċinali; ir-riżultati tal-istudju huma deskritti hawn isfel. Ma kienet investigata b'mod sistematiku l-ebda interazzjoni ohra tal-mediċina ma' substrati ta' CYP2D6.

#### *Desipramine (substrat ta' CYP2D6)*

L-antidepressant triċikliku desipramine huwa metabolizzat primarjament minn CYP2D6. Sar studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini bejn doża kombinata aktar għolja ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) u desipramine 25 mg. Id-doża kombinata ta' dextromethorphan/quinidine żiedet il-livelli fissi ta' desipramine b'madwar 8 darbiet. L- $t_{1/2}$  konkomitanti ta' NUEDEXTA u TCAs mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### *Paroxetine (inibitur u substrat ta' CYP2D6)*

L-inibitur selettiv tat-teħid mill-ġdid tas-serotonin (SSRI), paroxetine, jiġi metabolizzat prinċipalment minn CYP2D6 u huwa inibitur qawwi ta' CYP2D6. Fi studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini, doża kombinata aktar għolja ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) ġiet miżjuda ma' paroxetine fl-istat fiss. L-esponiment għal paroxetine ( $AUC_{0-24}$ ) żdied b'1.7 darbiet u  $s-C_{max}$  żdiedet b'1.5 darbiet. Jekk NUEDEXTA u paroxetine jiġu ordnati fl-istess hin, id-doża inizjali ta' paroxetine għandha titnaqqas. Id-doża ta' paroxetine mbagnad tista' tiġi agġustata abbażi tar-ripons kliniku; madankollu, mhijiex rakkomandata doża oġhla minn 35 mg/jum.

#### *Antagonisti tar-riċetturi NMDA (memantine)*

Kemm dextromethorphan kif ukoll memantine huma antagonisti tar-riċettur *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) li teoretikament jistgħu jirriżultaw f'effett addittiv fir-riċetturi NMDA u potenzjalment zieda fl-inkidenza tar-reazzjonijiet avversi. Sar studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini bejn doża kombinata aktar għolja ta' dextromethorphan/quinidine (dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg) u memantine 20 mg/jum. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dextromethorphan u dextromethorphan qabel u wara l-ġhota ta' memantine, u ma kien hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' memantine fil-plażma qabel u wara l-ġhota ta' dextromethorphan/quinidine. Il-konċentrazzjonijiet ta' quinidine fil-plażma żdiedu b'20-30% meta memantine gie miżjud. Ma dehret l-ebda interazzjoni farmakodinamika.

#### Digoxin u substrati ohra tal-glikoproteina P

Quinidine huwa inibitur tal-glikoproteina P. L-ġhota konkomitanti ta' quinidine ma' digoxin, li huwa substrat tal-glikoproteina P, jirriżulta f'livelli ta' digoxin fis-serum li jistgħu jkunu anki d-doppju. Il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib fil-pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu NUEDEXTA fl-istess hin, u d-doża ta' digoxin tiġi mnaqqsa, kif meħtieġ. Substrati ohra tal-glikoproteina P li għalihom jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jinkludu ticagrelor u dabigatran-etexilate.

#### Alkohol

Għandha tintuża l-kawtela meta dan il-prodott mediċinali jittiehed flimkien mal-alkohol jew prodott mediċinali ohra li jaġixxu ċentralment li jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi bħal hedla ta' ngħas u sturdament.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' NUEDEXTA f'nisa tqal. Studji f'annimali (firien u fniek) urew effett tossiku fuq l-iżvilupp, inklużi teratoġenicità u mewt tal-embriju (ara

sezzjoni 5.3).

Billi dan il-prodott mediċinali jista' jikkawża hsara lill-fetu, mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal li ma jkunux qegħdin jużaw kontraċezzjoni.

#### Treddigh

Quinidine jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem u mhux magħruf jekk dextromethorphan jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'NUEDEXTA, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

#### Fertilità

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ma kien osservat l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

NUEDEXTA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-possibbiltà ta' effetti relatati mas-CNS bħal hedla ta' nġhas, sturdament jew indeboliment tal-vista (ara sezzjoni 4.8), u avżati biex ma jsuqux jew iħaddmu magni jekk ikollhom dawn is-sintomi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' NUEDEXTA giet investigata fi studju multiċentri, double-blind, randomizzat u kkontrollat bil-plaċebo fuq 12-il ġimgha fi 326 pazjent PBA b'ALS (60%) jew MS (40%) sottostanti u f'fażi ta' estensjoni ta' prova miftuħa ta' segwitu b'sottogrupp ta' pazjenti ta' dan l-istudju (253 pazjent) għal 84 jum addizzjonali.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati huma disturbi gastrointestinali (bħal dijarea, dardir), disturbi fis-sistema nervuża (bħal sturdament, uġiġ ta' ras, hedla ta' nġhas) u gheja.

Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi serji għal NUEDEXTA; dawn huma spastiċità fil-muskoli, depressjoni respiratorja u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu fid-demem.

Għaxar pazjenti waqqfu l-kura tal-istudju minhabba ADRs, wiehed minn dawn il-pazjenti minhabba ADR serja (spastiċità fil-muskoli li marret għall-agħar).

#### Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati bħala mill-anqas possibbilment relatati mal-kura b'NUEDEXTA fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo u l-fażi ta' estensjoni ta' prova miftuħa tal-istudju kliniku hawn fuq imsemmi huma elenkati hawn isfel skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza.

- komuni hafna ( $\geq 1/10$ )
- komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )
- mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ )
- rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ )
- rari hafna ( $< 1/10,000$ )

<b>Klassifika tal-Organi tas-Sistema</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux komuni	Tnaqqis fl-aptit
	Rari	Anoressija
Disturbi psikjatriċi	Mhux	Ansjetà



	komuni	
	Rari	Tgħażiż tas-snien, Stat konfużjonali, Burdata depressa, Depressjoni, Dizorjentament, Qawmien filgħodu kmieni, Nuqqas ta' rispons emottiv, Alluċinazzjoni, Imġiba impulsiva, Indifferenza, Nuqqas ta' rqaq, Irrekwitezza, Disturb fl-irqaq
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Sturdament, Uġigh ta' ras, Hedla ta' nġhas
	Mhux komuni	Disġewżja, Ipersomnja, Spasticità fil-muskoli, Sinkope, Waqgħa
	Rari	Disturb fil-bilanċ, Koordinazzjoni mhux normali, Disartrija, Disfunzjoni tal-moviment, Parasteżija, Paraparesi, Sedazzjoni
Disturbi fl-ġhajnejn	Rari	Vista doppja, Vista mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Dardir ikkawżat mill-moviment, Żarżir fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Imblokk atriyoventrikolari tal-ewwel grad, Titwil tal-QT fuq elettrokardjogramma
	Rari	Infart mijokardijaku, Palpitazzjonijiet, Extrasistoli ventrikolari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rari	Epistassi, Uġigh fil-faringi u laringi, Depressjoni respiratorja, Imnieher inixxi, Titwib
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dijarea, Dardir
	Mhux komuni	Uġigh addominali, Surtikezza, Ħalq xott, Gass fl-istonku, Dwejjaq fl-istonku, Rimettar
	Rari	Ippurgar mhux normali, Dispepsja, Gastrite, Ipoestesija orali, Parasteżija orali, Proktalġja, Ilsien xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fl-enzimi tal-fwied (GGT, AST, ALT)
	Rari	Kolelitijasi, żieda ta' bilirubina fid-demm, Test abnormali tal-funzjoni tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Raxx
	Rari	Eritema, Iperidrosi, Ipoestesija fil-wieċ, Għaraq billejl
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Spażmi fil-muskoli
	Rari	Ebusija muskoluskeletrika, Uġigh fil-muskoli, Uġigh fil-ghonq, Uġigh fl-estremità
Disturbi fil-klewi u fis-sistema urinarja	Rari	Pollakurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Rari	Disfunzjoni sesswali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Għeja
	Mhux komuni	Astenja, Irritabilità
	Rari	Dwejjaq fis-sider, Uġigh fis-sider, Rih, Sensazzjoni ta' shana, Disturb fil-mixja, Mard jixbah lill-influenza, Deni, Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Rari	Korriment skeletriku

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-evalwazzjoni u l-kura ta' doża eċċessiva huma bbażati fuq l-esperjenza bil-komponenti individwali, dextromethorphan u quinidine. Il-metabolizmu ta' dextromethorphan huwa inibit mill-quinidine, b'mod li r-reazzjonijiet avversi ta' doża eċċessiva minhabba NUEDEXTA jistgħu jkunu aktar severi jew aktar persistenti meta mqabbla ma' doża eċċessiva ta' dextromethorphan waħdu.

Waqt l-iżvilupp ta' dan il-prodott mediċinali, kienu studjati kombinazzjonijiet ta' dozi ta' dextromethorphan/quinidine li kien fihom doża sa 6 darbiet oġhla ta' dextromethorphan u doża 12-il darba oġhla ta' quinidine. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu dardir, sturdament u uġigh ta' ras ħfief sa moderati.

### Dextromethorphan

Ir-reazzjonijiet avversi ta' doża eċċessiva ta' dextromethorphan jinkludu dardir, rimettar, sturdament, koma, depressjoni respiratorja, aċċessjonijiet, takikardija, eċċitabilità eċċessiva, u psikosi tossika. Reazzjonijiet avversi oħra jinkludu atassja, nystagmus, distonja, vista mċajpra, u bidliet fir-riflessi tal-muskoli. Dextromethorphan jista' jżid ir-riskju tas-sindromu tas-serotonin, u dan ir-riskju jiżdied b'doża eċċessiva, b'mod partikolari jekk jittiehed ma' sustanzi serotonergici oħra, SSRIs jew antidepressanti triċikliċi.

### Quinidine

L-aktar effetti importanti ta' dozi eċċessivi akuti huma l-aritmiji ventrikolari u l-pressjoni baxxa. Sinjali u sintomi oħra ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu rimettar, dijarea, żarżir fil-widnejn, telf tas-smiġh ta' frekwenzi għolja, vertigo, vista mċajpra, vista doppja, fotofobija, uġigh ta' ras, konfużjoni, u delirju.

Filwaqt li d-dozi terapewtiċi ta' quinidine għall-kura tal-aritmija tal-qalb jew il-malarja huma generalment 10 darbiet daqs jew oġhla mid-doża ta' quinidine f'dan il-prodott mediċinali, tista' ssehh aritmija kardijaka fatali, inkluż torsades de pointes, b'esponimenti għal quinidine li huma possibbli minn doża eċċessiva ta' NUEDEXTA.

### Kura ta' doża eċċessiva

#### Quinidine

Il-kura tal-effetti kardijaċi (takikardija ventrikolari poliformika emodinamikament instabli) (inkluż it-torsades de pointes) hija jew kardjoverżjoni immedjata jew overdrive pacing immedjat. Antiarritmici oħra b'attivitaġġiet ta' Klassi I (procainamide) jew ta' Klassi III għandhom (jekk ikun possibbli) jiġu evitati. Il-kura tal-pressjoni baxxa u ta' sinjali u sintomi oħra għandha tkun diretta lejn miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ. L-għoti ta' faħam attivati fid-doża konvenzjonali ta' 1 g/kg, mogħti kull 2 sa 6 sigħat bħala sospensjoni magħquda bi 8 mL/kg ta' ilma tal-vit jista' jtejjeb it-tneħħija sistemika tal-quinidine; din il-miżura għandha tiġi evitata jekk ikun preżenti ileus. Metodi biex tiġi aċidifikata l-awrina u d-dijalisi ma għandhom l-ebda benefiċċju dimostrarat. Il-mediċini li jittardjaw l-eliminazzjoni tal-quinidine (cimetidine, inibituri ta' carbonic anhydrase, dijuretiċi thiazide) għandhom jiġu rtirati sakemm ma jkunux assolutament meħtieġa.

#### Dextromethorphan

Il-kura ta' doża eċċessiva ta' dextromethorphan għandha tkun diretta lejn miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ. Il-ħasil tal-istonku jista' jkun utli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini ohra li jahdmu fuq is-sistema nervuża; Kodiċi ATC: N07XX59

Dextromethorphan hydrobromide huwa s-sustanza farmakoloġikament attiva li tagixxi fuq is-sistema nervuża ċentrali (CNS). Quinidine sulfate huwa inibitur speċifiku tal-metaboliżmu ossidattiv dipendenti fuq CYP2D6 li jintuża sabiex iżid il-bijodisponibbiltà sistemika ta' dextromethorphan.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu eżatt li bih dextromethorphan jgħidli effetti terapewtiċi f'pazjenti b'affett pseedobulbari mhuwiex magħruf. Quinidine jzid il-livelli ta' dextromethorphan fil-plażma billi jinibixxi b'mod kompetittiv iċ-ċitokromu P450 2D6 (CYP2D6), li jikkatalizza mogħdija prinċipali ta' bijotrasformazzjoni għal dextromethorphan.

#### Effetti farmakodinamiċi

Dextromethorphan huwa agonist tar-riċettur sigma-1 u antagonist mhux kompetittiv tar-riċettur NMDA. Barra minn hekk huwa juri affinità għat-trasportatur tas-serotonin (SERT) u għar-riċettur 5-HT1B/D. Permezz tat-twahhil tiegħu mar-riċetturi ta' NMDA, sigma-1, SERT u 5-HT1B/D, dextromethorphan huwa maħsub li għandu effett modulatorju fuq in-nevrottrasmissjoni li tinvolvi glutamate, monoamines (inkluż is-serotonin), kif ukoll fuq il-funzjon tal-kanali tal-joni.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' dextromethorphan/quinidine għall-kura tal-PBA ntweriet fi tliet provi kliniċi randomizzati, double-blind, multi-ċentri, ikkontrollati fuq individwi b'PBA bi sklerozi laterali amijotrofika (ALS) jew sklerozi multipla (MS) sottostanti. Il-pazjenti eliġibbli kellhom dijanjosi ta' PBA definita minn episodji ta' espressjonijiet emozzjonali involontarji u mhux kontrollabbli ta' daħk u/jew biki li jkunu inkonsistenti jew sproprorzjonati mal-istat emozzjonali jew il-burdata tagħhom.

Fl-istudji kollha, il-punti tat-tmim tal-effikaċja kienu l-“Għadd ta' episodji ta' daħk u biki” (episodji ta' PBA) u l-punteġġi tal-individwu fuq il-Lability Scale taċ-Ċentru għall-Istudji Newroloġiċi (CNS-LS), kwestjonarju validat ta' 7 elementi li l-individwu jamministra lill-nnifsu, li jipprovdi kejl kwantitattiv tal-frekwenza u s-severità tal-PBA. Il-punteġġi tas-CNS-LS ivarjaw minn minimu ta' 7 (l-ebda sintomi) sa massimu ta' 35.

#### • Studju pivali (07-AVR-123)

F'dan l-istudju ta' 12-il gimgħa kkontrollat bil-plaċebo, 326 individwu PBA b'ALS jew MS sottostanti ġew randomizzati sabiex jirċievu NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110), jew plaċebo (n=109) għal 12-il gimgħa.

Il-pazjenti kellhom bejn 25 u 80 sena, b'età medja ta' madwar 51 sena. Madwar 74% kienu Kawkasi, 4% kienu Suwed, 1% kienu Asjatiċi u 19% kienu ta' nisel Spanjol. 60% tal-pazjenti kellhom ALS sottostanti u 40% tal-pazjenti kellhom MS sottostanti. Il-pazjenti kollha kellhom sintomi klinikament rilevanti ta' PBA, kwantifikati bhala punteġġ ta' 13 jew aktar fuq is-CNS-LS.

Ir-rati medji ta' episodji ta' PBA kuljum fil-linja bażi (ikkalkulati min-numru totali ta' episodji rrappurtati sa 7 ijiem ta' prekura) kienu 4.7 fil-grupp fuq NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6.8 fil-grupp fuq NUEDEXTA 15 mg/9 mg, u 4.5 fil-grupp li ha l-plaċebo.

Il-punteġġi medji fuq is-CNS-LS fil-linja bażi kienu 19.8 fil-grupp fuq NUEDEXTA 23 mg /9 mg, 21.0 fil-grupp fuq NUEDEXTA 15 mg /9 mg, u 19.9 fil-grupp li ha l-plaċebo.

Biex tiġi evalwata d-dejta fuq perjodu fit-tul, 253 pazjent li temmew il-fażi tal-istudju double-blind kellhom l-għażla li jidhlu f'fażi ta' estensjoni ta' prova miftuħa, fejn kienu ser jirċievu NUEDEXTA 23 mg /9 mg għal 84 jum iehor.

Il-frekwenza tal-episodji ta' PBA kif imkejla mill-“Għadd ta' Episodji” fiż-żewġ gruppi li ħadu NUEDEXTA naqset b'mod sinifikanti matul l-istudju bi tnaqqis inkrementali ta' 47% u 49% meta mqabbel mal-plaċebo, rispettivament ( $p < 0.0001$  għaż-żewġ paraguni).

Il-punteġġi medji tal-inqas kwadri fuq is-CNS-LS naqsu b'mod sinifikanti fit-tmiem tal-kura fiż-żewġ gruppi ta' kura meta mqabbel mal-plaċebo (tnaqqis ta' 8.2 punti għal NUEDEXTA 23 mg /9 mg, tnaqqis ta' 7.5 punti għal NUEDEXTA 15 mg /9 mg, tnaqqis ta' 5.7 punti għall-plaċebo). Il-valur p għal NUEDEXTA 23 mg /9 mg vs placebo kien  $p=0.0002$  u għal NUEDEXTA 15 mg /9 mg vs placebo kien  $p=0.008$ .

Il-fażi ta' prova miftuħa ta' 12-il ġimgħa tal-istudju (li matulha l-pazjenti kollha rċewew NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) uriet persistenza tal-effett osservat fil-perjodu kkontrollat bil-plaċebo.

- Studji b'Kombinazzjonijiet ta' Doži Oġhla ta' dextromethorphan / quinidine

Saru żewġ studji addizzjonali ta' fażi III li fihom intużaw kombinazzjonijiet ta' doži oġhla ta' dextromethorphan 23 mg/quinidine 26 mg. Id-doża aktar għolja ta' quinidine uzata f'dawn l-istudji kienet tirriżulta f'esponiment bejn wieħed u iehor 1.6 darbiet akbar ta' dextromethorphan milli b'NUEDEXTA 23 mg / 9 mg.

L-ewwel studju kien studju ta' 4 ġimgħat f'pazjenti PBA b'ALS sottostanti, u t-tieni wieħed kien studju ta' 12-il ġimgħa f'individwi b'MS sottostanti. Fiż-żewġ studji, il-kejl tal-eżitu primarju, is-CNS-LS, u l-kejl tal-eżitu sekondarju, l-“għadd ta' episodji ta' daħk u biki”, naqsu statistikament b'mod sinifikanti bil-kombinazzjoni ta' dextromethorphan/quinidine.

L-istudju ta' prova miftuħa ta' 12-il xahar dwar is-sigurtà, li wkoll uża l-kombinazzjoni ta' doži aktar għolja ta' dextromethorphan 23 mg /quinidine 26 mg, kien jinkludi 553 individwu b'PBA assoċjata ma' erbġha u tletin kundizzjoni newroloġika differenti. Madwar 30% tal-partecipanti fl-istudju kellhom dijanjosi differenti minn ALS u MS, fosthom puplesija, korrimment trawmatiku fil-moħħ, il-marda ta' Parkinson, il-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja, sklerozi laterali primarja, paralizi bulbari progressiva, u paralizi soprannukleari progressiva. F'dan l-istudju ngabret biss dejta dwar is-sigurtà; ma kinux identifikati s-sinjali godda relatati mas-sigurtà.

- Studji sabiex jiġi Valutati l-Effetti Kardijaċi

L-effett ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (għal 7 doži konsekuttivi) fuq it-titwil tal-QTc ġie evalwat fi studju crossover randomizzat, double-blind (ħlief għal moxifloxacin), ikkontrollat bil-plaċebo u b'mod pożittiv (400 mg moxifloxacin) dwar il-QT fuq 50 mara u raġel normali sajma b'saħħithom b'genotip ta' metabolizzaturi estensivi (EM) ta' CYP2D6. Il-bidliet medji fil-QTcF kienu 6.8 ms għal NUEDEXTA 23 mg / 9 mg u 9.1 ms għall-kontroll pożittiv ta' referenza (moxifloxacin). Id-differenza massima medja (95% limitu ta' fuq ta' kunfidenza) mill-plaċebo wara korrezzjoni fil-linja bazi kienet 10.2 (12.6) ms. Din id-doża tat-test hija adegwata sabiex tirrappreżenta l-esponiment ta' stat fiss f'pazjenti b'fenotip ta' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6.

L-effetti ta' doži oġhla mid-doża terapewtika ta' dextromethorphan /quinidine (23 mg /26 mg u 46 mg / 53 mg, għal 7 doži konsekuttivi) fuq it-titwil tal-QTc ġew evalwati f'disinn crossover randomizzat, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo b'ferġha addizzjonali ta' prova miftuħa b'kontroll pożittiv (400 mg moxifloxacin) f'36 voluntier b'saħħithom. Id-differenzi massimi medji (95% limitu ta' fuq ta' kunfidenza) mill-plaċebo wara korrezzjoni fil-linja bazi kienu 10.2 (14.6) u 18.4 (22.7) ms wara doži ta' dextromethorphan/quinidine ta' 23 mg /26 mg u 46 mg /53 mg, rispettivament. Id-doži sopraterapewtiċi huma adegwati sabiex jirrappreżentaw żidiet fl-esponiment għal quinidine minhabba interazzjonijiet bejn il-medicini u disfunzjonijiet ta' organi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'NUEDEXTA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-PBA (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara doża kombinata waħda u doži kombinati ripetuti ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, il-pazjenti kellhom zieda ta' madwar 20 darba fl-esponiment għal dextromethorphan meta mqabbla mal-pazjenti li ngħataw dextromethorphan mingħajr quinidine.

Wara doži ripetuti ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg u NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) ta' dextromethorphan jintlaħqu bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 sigħat wara l-għoti u l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' quinidine jintlaħqu bejn wieħed u ieħor sagħtejn wara l-għoti.

F' metabolizzaturi estensivi, il-valuri medji tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-12}$  ta' dextromethorphan u dextrophan żdiedu hekk kif id-doži ta' dextromethorphan żdiedu minn 15 mg għal 23 mg u l-valuri medji tas- $C_{max}$  u  $AUC_{0-12}$  ta' quinidine kienu simili.

Is- $C_{max}$  medja fil-plażma ta' quinidine wara NUEDEXTA 15 mg / 9 mg darbtejn kuljum f'individwi b'PBA kienet 1 sa 3% tal-koncentrazzjonijiet terapewtiċi assoċjati mal-effikaċja antiaritmika (2 sa 5  $\mu\text{g/mL}$ ).

NUEDEXTA jista' jittiehed mingħajr konsiderazzjoni għal l-ikel billi l-ikel ma jaffettwax l-esponiment ta' dextromethorphan u ta' quinidine b'mod sinifikanti.

### Distribuzzjoni

Wara għoti tal-prodott kombinat, it-twaħhil mal-proteini tad-demmm jibqa' essenzjalment l-istess bħal dak wara l-għoti tal-komponenti individwali, madwar 60-70% ta' dextromethorphan jehel mal-proteini tad-demmm, u madwar 80-89% ta' quinidine jehel mal-proteini tad-demmm.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Dextromethorphan jiġi metabolizzat malajr minn CYP2D6 fil-metabolit prinċipali tiegħu, dextrophan, li jiġi glukuronidat rapidament u eliminat mill-kliewi. Il-komponent ta' quinidine f'NUEDEXTA jservi biex jinibixxi b'mod selektiv il-metabolizmu ossidattiv ta' dextromethorphan dipendenti fuq CYP2D6, u b'hekk iżid il-koncentrazzjonijiet ta' dextromethorphan fil-plażma. Fil-preżenza ta' quinidine, il-metabolizmu ossidattiv dipendenti fuq CYP3A4 huwa maħsub li għandu rwol akbar fl-eliminazzjoni ta' dextromethorphan.

Wara l-għoti ta' NUEDEXTA 23 mg / 9 mg lil 14-il metabolizzatur estensiv, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' dextromethorphan kienet 18.8 sigħat u l-half-life tal-eliminazzjoni ta' quinidine kienet 9.6 sigħat.

Quinidine jiġi metabolizzat minn CYP3A4. Hemm diversi metaboliti idroksilati ta' quinidine. Il-metabolit prinċipali huwa 3-hydroxyquinidine, li huwa kkunsidrat li huwa farmakoloġikament attiv mill-anqas in-nofs ta' quinidine fir-rigward ta' effetti kardijaċi bħat-titwil tal-QT. Attwalment hemm dejta limitata dwar id-daqs tal-effett tal-inibituri ta' CYP3A4 fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' quinidine u l-metaboliti tiegħu, inkluż il-potenzjal ta' akkumulazzjoni fi stat fiss.

Meta l-pH tal-awrina jkun anqas minn 7, madwar 20% ta' quinidine li jkun ingħata jidher mhux mibdul fl-awrina, iżda dan il-frazzjon jinżel sa 5% meta l-awrina tkun iżjed alkalina. It-tneħħija mill-kliewi tinvolvi kemm filtrazzjoni glomerulari kif ukoll sekrezzjoni tubulari attivi, moderati minn riassorbiment tubulari (dipendenti fuq il-pH).

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-konċentrazzjonijiet ta' dextromethorphan u ta' dextrophan fil-plażma huma proporzjonali mad-doża ta' dextromethorphan fil-preżenza ta' doża fissa ta' quinidine bħal dik li hemm f'NEUDEXTA. Il-konċentrazzjonijiet ta' quinidine fil-plażma huma proporzjonali mad-doża ta' quinidine.

### Studji in vitro tal-interazzjoni ma' CYP P450

Il-potenzjal ta' dextromethorphan u ta' quinidine li jinibixxu jew jinduċu ċ-ċitokromu P450 *in vitro* ġie evalwat f' mikrosomi umani. Dextromethorphan ma inibixxa (<20% inibizzjoni) l-ebda wiehed mill-isoenzimi ttestjati: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4 f' mikrosomi tal-fwied uman b'konċentrazzjonijiet sa 5 µM. Quinidine ma inibiex (<30% inibizzjoni) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, jew CYP3A4 f' mikrosomi umani b'konċentrazzjonijiet sa 5 µM. Quinidine inibixxa CYP2D6 b'konċentrazzjoni inibitorja nofs massimali (IC50) ta' anqas minn 0.05 µM. La dextromethorphan u lanqas quinidine ma induċew CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4 f'epatoċiti umani b'konċentrazzjonijiet sa 4.8 µM.

### Studji tal-interazzjoni mat-trasportaturi in vitro

Fuq il-bażi tar-risultati tal-istudji dwar l-inibizzjoni tat-trasportaturi, mhumiex mistennja interazzjonijiet bejn il-medicini relatati mal-inibizzjoni ta' P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 jew BSEP minn dextromethorphan waqt kura b'NEUDEXTA. Dextromethorphan intwera li huwa inibitur hafif/moderat tat-trasportatur OCT1 *in vitro*. Ir-relevanza klinika ta' din l-osservazzjoni għall-medicini li huma substrati ta' OCT1, bħal metformin, mhijiex magħrufa.

Fuq il-bażi ta' referenzi mil-letteratura, mhumiex mistennja interazzjonijiet bejn il-medicini b'risultat tal-inibizzjoni ta' OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1, u MATE2-K minn quinidine.

### Popolazzjonijiet Speċjali

#### *Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine ma ġietx studjata b'mod sistematiku f'persuni anzjani (età ta' >65 sena) għalkemm tali individwi kienu inkluzi fil-programm kliniku (14% ≥65 sena, 2% ≥75 sena).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 170 individwu (148 persuna kellhom <65 sena u 22 persuna kellhom ≥65 sena) li nġhatu dextromethorphan 23 mg / quinidine 26 mg żvelat farmakokinetika simili fil-persuni ta' <65 sena u dawk ta' ≥65 sena.

#### *Sess tal-persuna*

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta minn 109 individwi (75 irġiel; 34 nisa) ma wriet l-ebda differenza apparenti bejn is-sessi fil-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine.

#### *Razza*

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni fir-rigward tar-razza b'109 individwi (21 Kawkasi; 71 ta' nisel Spanjol; 18 Suwed) ma żvelat l-ebda differenza apparenti bejn ir-razzez fil-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Fi studju ta' doża kombinata ta' dextromethorphan 23 mg / quinidine 26 mg darbtejn kuljum fi 12-il persuna b'indeboliment tal-kliwi hafif (CLCR 50-80 mL/min) jew moderat (CLCR 30-50 mL/min) (6 kull wiehed) imqabbla ma' 9 persuni b'saħħithom (li kienu jaqblu fis-sess, l-età u l-firxa tal-piż mal-persuni b'indeboliment), l-individwi flit urew differenza fil-farmakokinetika ta' quinidine jew ta' dextromethorphan meta mqabbla mal-persuni b'saħħithom. Għalhekk m'hemmx b'żonn aġġustament tad-doża f'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat. Dextromethorphan / quinidine ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Fi studju ta' doża kombinata ta' dextromethorphan 23 mg / quinidine 26 mg darbtejn kuljum fi 12-il pazjent b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (kif indikat bil-metodu Child-Pugh; 6 kull wiehed) imqabbla ma' 9 persuni b'saħħithom (li kienu jaqblu fis-sess, l-età u l-firxa tal-piż mal-persuni b'indeboliment), il-persuni b'indeboliment moderat tal-fwied urew AUC,  $C_{max}$  u tneħħija simili ta' dextromethorphan meta mqabbla mal-persuni b'saħħithom. Indeboliment hafif sa moderat tal-fwied f'it kellu effett fuq il-farmakokinetika ta' quinidine. It-tneħħija ta' quinidine mhijiex affettwata, għalkemm hemm żieda fil-volum tad-distribuzzjoni li twassal għal żieda fil-half-life tal-eliminazzjoni. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied kellhom żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi. Għalhekk, m'hemm b'żonn aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u moderat, għalkemm għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ addizzjonali għar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Iz-żieda fid-doża, jekk tkun meħtieġa, għandha ssir b'kawtela f'dawn il-pazjenti. La dextromethorphan waħdu u lanqas dextromethorphan/quinidine ma ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

### *Farmakogenomika*

Il-komponent quinidine huwa maħsub sabiex jinibixxi CYP2D6 sabiex ikun jista' jinkiseb esponiment akbar għal dextromethorphan meta mqabbel mal-ġhoti ta' dextromethorphan waħdu. Madwar 7-8% tal-individwi ta' nisel Kawkasu, 3-6% tal-individwi ta' nisel Iswed Afrikan, 2-3% tal-individwi ta' nisel Għarbi u 1-2% tal-individwi ta' nisel Asjatiku ġeneralment m'għandhom il-kapaċità li jimmetabolizzaw is-substrati ta' CYP2D6 u huma kklassifikati bhala Metabolizzaturi Hżiena (PMs). Il-komponent quinidine mhuwiex mistenni li jikkontribwixxi għall-effikaċja ta' NUEDEXTA fil-PMs, iżda xorta huma possibbli reazzjonijiet avversi tal-komponent quinidine.

Madwar 1-10% tal-individwi ta' nisel Kawkasu, 5-30% tal-individwi ta' nisel Iswed Afrikan, 12-40% tal-individwi ta' nisel Għarbi u 1% tal-individwi ta' nisel Asjatiku juru attività metabolika akbar għas-substrati ta' CYP2D6 u huma kklassifikati bhala Metabolizzaturi Ultra-rapidi (UMs). F'pazjenti UM bhal dawn, dextromethorphan jiġi metabolizzat rapidament, li jwassal għal konċentrazzjonijiet aktar baxxi, possibbilment subterapewtiċi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' dextromethorphan/quinidine f'pazjenti pedjatriċi ma ġietx studjata (ara sezzjoni 5.1).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali għal potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, u lanqas għal indeboliment tal-fertilità.

Fi studji dwar l-effett tossiku fuq l-embriju/fetu u l-iżvilupp (firien u fniek) b'dextromethorphan hydrobromide/quinidine -sulfate, kienu osservati abnormalitajiet bid-doża tan-nofs u għolja bi tnaqqis fl-ossifikazzjoni mill-inqas doża fil-firien li hija madwar 1 u 50 darba d-doża umana ta' 30/18 mg/jum fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>, rispettivament. Id-doża mingħajr effett fil-fniek hija 2 u 60 darba oghla mill-RHD.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid, deher dewmien zghir tal-iżvilupp fil-frieh bid-doži tan-nofs u għoljin. Is-sopravivenza tal-frieh u l-piż tal-frieh naqsu daqsxejn mill-inqas doża li tikkorrispondi għal madwar 1 u 50 darba tad-doża umana ta' 30/18mg kg fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup> għal dextromethorphan hydrobromide u quinidine sulfate, rispettivament.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Croscarmellose sodium

Ċelluloża, mikrokristallina  
Silika, anhydrous kollojdali  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate

#### Qoxra tal-kapsula

Gelatin  
Diossidu tat-titanju (E171)  
Red iron oxide (E172)

#### Inka tal-istampar

Shellac glaze (20% esterifikat)  
Glikol tal-propilen  
Diossidu tat-titanju (E171)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fiha**

Flixxun tal-polyethylene b'densità għolja (high density polyethylene) (HDPE) b'tapp tal-polypropylene li huwa reżistenti għat-tfal. Kull flixxun jiġi ppakkjat f'kartuna.  
Daqs tal-pakkett: 60 kapsula

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/833/003

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**



## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHAL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Jenson Pharmaceutical Services Ltd  
Carradine House  
237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
IR-RENJU UNIT

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista E.U.D) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija tal-prodott f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel fuq il-programm edukattiv mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-MAH għandu jiżgura li, wara diskussjoni u ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn Nuedexta jiġi kkummerċjalizzat, mat-tnedija u wara t-tnedija, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jagħtu Nuedexta b'riċetta huma pprovduti b'dawn li ġejjin:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Materjal Edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (HCPs)
- Kards ta' twissija għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għall-HCPs għandu jgħin om fil-ġbir u fil-valutazzjoni tad-dettalji tal-pazjent relevanti fuq komorbiditajiet pre-eżistenti u medikazzjonijiet konkomitanti qabel il-bidu tal-kura b'Nuedexta. Barra minn hekk, materjal edukattiv għall-HCPs għandu jipprovi informazzjoni fuq it-tħassib dwar is-sigurtà li ġej u fuq l-azzjonijiet meħtieġa sabiex jitnaqqsu r-riskji:

- Użu għall-indikazzjonijiet mhux approvati
- Reazzjonijiet allergiċi
- Effetti kardijaċi (Titwil tal-QT) li jinkludu kundizzjonijiet kardjovaskulari pre-eżistenti u zbilanċi tal-elettroliti klinikament sinifikanti
- Interazzjonijiet medċina-medċina inkluż involviment ta' substratu u inibituri CYP2D6
- Sindromu tas-serotonin
- Koamministrazzjoni ta' inibitur CYP3A4 b'saħħtu
- Użu hażin u abbuż mill-medċina

Il-kard ta' twissija tal-pazjent għandha tiġi pprovduta lill-pazjenti kollha bl-istruzzjonijiet sabiex iżommuha fuqhom il-ħin kollu. Il-kard għandu jkun fiha d-dettalji sabiex kwalunkwe HCP li jkun qiegħed jikkura lill-pazjent jiġi mwissi li l-pazjenti jkunu qiegħdin jiġu kkurati b'Nuedexta u bil-potenzjal għal interazzjoni ladarba pazjent jkun qed jiġi kkurat b'Nuedexta u tiżdiedlu kura oħra.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**A. TIKKETTAR**

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAL-FLIXKUN (60 kapsula iebsa) – NUEDEXTA kapsuli ta' 15 mg/9 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli ibsin

dextromethorphan / quinidine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti għal 15.41 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti għal 8.69 mg quinidine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattozju. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsuli ibsin

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/833/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN (60 kapsula iebsa) – NUEDEXTA kapsuli ta' 15 mg/9 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli ibsin

dextromethorphan / quinidine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti ghal 15.41 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti ghal 8.69 mg quinidine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattożju. Ara l-fuljett ghal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHA TA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/833/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAL-FLIXKUN (60 kapsula iebsa) – NUEDEXTA kapsuli ta' 23 mg/9 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuli ibsin

dextromethorphan / quinidine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti ghal 23.11 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti ghal 8.69 mg quinidine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattożju. Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/833/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN (60 kapsuli ibsin) – NUEDEXTA kapsuli ta' 23 mg/9 mgi**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuli ibsin

dextromethorphan / quinidine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti ghal 23 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti ghal 8.69 mg quinidine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattożju. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHA TA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/833/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA – NUEDEXTA kapsuli ta' 15 mg/9 mg: PAKKETT TA' 13-IL KAPSULA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli ibsin

dextromethorphan / quinidine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti ghal 15 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti ghal 8.69 mg quinidine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattożju. Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

13-il kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHA TA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

Biex taċċessa l-kapsuli:

1. Aghfas u zomm it-taqs fuq u taht (▼▲)
2. Iġbed il-kard 'il barra lejn il-lemin (➤)

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHERX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/833/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIĊ-~~BR~~AILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**SLEEVE TAL-FOLJA (13-il kapsula iebsa) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli ibsin

dextromethorphan / quinidine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jenson Pharmaceutical Services Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

JIEM 1-7

Jum 1

Jum 2

Jum 3

Jum 4

Jum 5

Jum 6

Jum 7

JUM TAL-BIDU 8

Jum 8

Jum 9

Jum 10

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

**NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli ibsin**

**NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuli ibsin**

dextromethorphan / quinidine

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu NUEDEXTA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NUEDEXTA
3. Kif għandek tiehu NUEDEXTA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen NUEDEXTA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu NUEDEXTA u għalxiex jintuża

**NUEDEXTA huwa** kombinazzjoni ta' żewġ sustanzi attivi.

- Dextromethorphan jahdem fuq il-moħħ.
- Quinidine jżid l-ammont ta' dextromethorphan fil-gisem tiegħek, billi jimblokka t-tkissir ta' dextromethorphan mill-fwied.

**NUEDEXTA jintuża** għall-kura tal-affett p̄seudobulbari (PBA) fl-adulti. Il-PBA huwa kundizzjoni newroloġika kkaratterizzata minn episodji involontarji u mhux kontrollabbli ta' daħk u/jew biki, li ma jaqblux mal-istat emozzjonali jew il-burdata tiegħek.

NUEDEXTA jista' jgħin biex inaqqas il-frekwenza tal-episodji ta' PBA.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NUEDEXTA

##### Tihux NUEDEXTA

- jekk inti allergiku għal dextromethorphan, quinidine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek storja ta' livelli baxxi ta' ċelloli tad-demem ikkawżati minn quinidine, quinine jew mefloquine (dan jista' jikkawża tendenza ta' fsada jew tbenġil aktar malajr min-normal)
- jekk għandek storja ta' mard tal-fwied (epatite) ikkawżat minn quinidine
- jekk għandek storja ta' kundizzjoni msejha sindromu jixbah il-lupus ikkawżat minn quinidine (dan jista' jikkawża wġiġħ fil-ġogi, raxx fil-ġilda, sensittività eċċessiva tal-ġilda għax-xemx u sensazzjoni generali ta' mard).
- jekk diġà qiegħed tiehu medicini li fihom quinidine, quinine, jew mefloquine. Dawn huma medicini użati għall-kura tal-malarja jew problemi fir-ritmu tal-qalb.
- jekk għandek problema fil-qalb imsejha "imblokk komplet tal-qalb" jew "sindromu tal-QT twil" jew kellek problema f'qalbek imsejha "torsades de pointes".
- jekk tiehu medicina msejha thioridazine, li tintuża għall-mard mentali iżda tista' taffettwa wkoll il-qalb.
- jekk qiegħed tiehu, jew matul l-aħħar gimagħtejn hadt ċerti medicini għad-depressjoni msejha inibituri tal-monoamine oxidase (MAOIs), bħal phenelzine u moclobemide.

Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplikax għalik.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

### Kellem lit-tabib tiegħek qabel u wara li tieħu NUEDEXTA jekk:

- inti jew xi membru tal-familja tiegħek bħalissa għandkom jew kellhom xi mard jew problemi fil-qalb. Din il-medicina tista' tikkawża bidliet fir-ritmu tal-qalb. Jekk għandek ċerti problemi f'qalbek jew qed tieħu ċerti medicini oħra, NUEDEXTA jista' ma jkunx adattat għalik, jew it-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorja l-attività ta' qalbek meta tibda NUEDEXTA.
- ikollok sintomi bħal palpitazzjonijiet jew hass hażin, li jistghu jkunu sinjal ta' problemi f'qalbek.
- tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni allergika bħal nefha fil-gerżuma jew fl-ilsien, diffikultà biex tieħu n-nifs, sturdament, deni, raxx, jew horriqija wara li tieħu din il-medicina.
- ikollok sintomi bħal tbenġil, fsada taht il-ġilda, fġir u/jew fsada mill-hniek, billi dan jista' jkun sinjal ta' livelli baxxi ta' ċelloli tad-demem imsejha plejtlits (tromboċitopenija).
- ikollok sintomi bħal sfura fil-ġilda jew fl-għajnejn, awrina skura, dardir jew rimettar, telf tal-aptit, uġiġh addominali, u deni, billi dan jista' jkun sinjal ta' epatite (infjammazzjoni tal-fwied) ikkawżata mill-medicina.
- għandek kundizzjoni msejha mijastenja gravis (marda newromuskolari awtoimmuni li tikkawża dgħufija u gheja fil-muskoli).
- għandek problemi fil-fwied jew fil-kliewi. Skont il-gravità tal-problemi tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra bir-reqqa jekk din il-medicina hijiex adattata għalik u jimmonitorjak aktar mill-qrib għall-effetti sekondarji potenzjali.
- għandek tendenza li taqa'. Din il-medicina tista' tikkawża sturdament u t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiddiskuti prekawzjonijiet xierqa biex maqqas ir-riskju ta' waqgħat.
- f'xi hin kellek kundizzjoni serja msejha "sindromu tas-serotonin", li tista' tkun ikkawżata minn ċerti medicini, eż. antidepressanti. Is-sintomi tas-sindromu tas-serotonin jinkludu aġitazzjoni, pressjoni għolja tad-demem, irrekwitezza, spażmi fil-muskoli u kontrazzjonijiet, temperatura għolja tal-ġisem, għaraq eċċessiv, u tregħid.
- għandek storja ta' abbuż mid-droga. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib għal sinjali ta' użu hażin jew abbuż minn NUEDEXTA.

**Tkomplix tieħu NUEDEXTA u fitex attenzjoni medika immedjatement jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi msemmija hawn fuq.**

### **Tfal u adolexxenti**

NUEDEXTA m'għandux jintuza fit-tfal u l-adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

### **Medicini oħra u NUEDEXTA**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

### Huwa importanti hafna li tghid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu xi waħda mill-medicini elenkati hawn isfel, billi dawn il-medicini qatt m'għandhom jittieħdu waqt li tkun qed tieħu NUEDEXTA:

- medicini li fihom quinidine, quinine, jew mefloquine. Dawn huma medicini użati għall-kura tal-malarja jew problemi fir-ritmu tal-qalb,
- thioridazine, medicina użata fil-kura tal-iskizofrenija u l-psikosi, li tista' taffettwa l-qalb,
- ċerti medicini għad-depressjoni, imsejha inhibituri tal-monoamine oxidase (MAOIs- pereżempju phenelzine u moklobemide). Tihux NUEDEXTA jekk hadt dawn l-antidepressanti matul l-aħħar ġimagħtejn u halli mill-anqas 14-il ġurnata wara li twaqqaf NUEDEXTA qabel ma tibda MAOI.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin, billi t-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib għall-effetti sekondarji.:

- medicini użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali, bħal ketoconazole, itraconazole, fluconazole
- medicini użati għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV u l-AIDS, bħal atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir
- medicini użati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi, inkluża t-tuberkulozi, li fihom clarithromycin, telithromycin, erythromycin u rifampicin
- medicini użati għall-kura ta' diversi kundizzjonijiet tal-qalb, bħal diltiazem, verapamil, digoxin, flecainide u imblokkaturi beta (bħal metoprolol)
- medicini użati għall-prevenzjoni tad-dardir u r-rimettar waqt kimoterapija u wara operazzjoni, bħal aprepitant
- ċerti medicini użati għall-kura tad-depressjoni, fosthom nortriptyline, desipramine, paroxetine imipramine u amitriptyline, nefazodone
- St John's wort, medicina mill-hxejjex użata għall-kura tad-depressjoni
- medicini użati għall-kura tal-iskizofrenija u disturbi psikotiċi oħra, bħal haloperidol, perphenazine, aripiprazole u chlorpromazine
- ċerti medicini użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demem f'pazjenti b'kundizzjonijiet tal-qalb u f'riskju ta' puplesija, bħal ticagrelor u dabigatran-etexilate
- tamoxifen, użat għall-kura jew il-prevenzjoni ta' ċerti tipi ta' kanċer
- atomoxetine, użat għall-kura tad-disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni u ta' attività eċċessiva (ADHD)
- medicini għat-tnaqqis tal-uġiġh u/jew is-soghla, bħal codeine u hydrocodone
- medicini għall-kura tal-epilessija jew l-aċċessjonijiet, bħal phenytoin, carbamazepine u phenobarbital

It-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib għall-effetti sekondarji u/jew jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tal-medicina l-oħra jew ta' NUEDEXTA.

#### **NUEDEXTA ma' ikel, xorb u alkohol**

M'għandekx tixrob meraq tal-grejpfrut jew tiegħi grejpfrut waqt li tkun qed tiehu NUEDEXTA billi dan jista' jżid il-probabbiltà ta' effetti sekondarji serji.

Oqgħod attent jekk tikkonsma l-alkohol waqt li tkun qiegħed tiehu NUEDEXTA billi dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji bħal sturdament u nghan.

#### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, jew jekk m'intix tuża kontraċettiv affidabbli, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Billi NUEDEXTA jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek mhux imwielda, l-użu tiegħu mhux rakkomandat jekk inti tqila jew jekk inti mara li tista' tinqabad tqila li m'intix tuża kontraċezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji u l-benefiċċji tal-użu ta' din il-medicina f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Mhux magħruf jekk is-sustanzi attivi ta' NUEDEXTA jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiehu din il-medicina waqt li tkun qed tredde.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

NUEDEXTA jista' jikkawza sturdament. Jekk dan jiġri lilek, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

#### **NUEDEXTA fih il-lattozju**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### 3. Kif ghandek tiehu NUEDEXTA

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taččerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### Bidu tal-kura (l-ewwel 4 ġimgħat):

It-tabib se jibda l-kura tieghek b'NUEDEXTA kapsuli ta' 15 mg/9 mg li ghandek tehodhom kif ġej:

- Ghall-ewwel sebat ijiem tal-kura: kapsula waħda kuljum, li tehodha filgħodu.
- Mit-tmien jum tal-kura 'l quddiem: żewġ kapsuli fil-ġurnata, waħda filgħodu u waħda filgħaxija, 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin.

#### Wara 4 ġimgħat:

It-tabib tieghek se jeżaminak b'attenzjoni. Skont ir-rispons tieghek għall-kura, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li:

- jissokta l-kura b'NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuli, jew
- jagħtik doża oġhla u jordnalek NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuli.

Irrispettivament minn liema qawwa ta' NUEDEXTA tkun ġiet ordnata lilek:

- kompli l-kura bi: żewġ kapsuli fil-ġurnata (kapsula waħda kull 12-il siegħa).

#### Użu f'persuni aktar anzjani

M'hemm bżonn l-ebda aġġustament speċjali fid-doża ta' NUEDEXTA għal pazjenti aktar anzjani.

#### Kif ghandek tiehu NUEDEXTA

Il-kapsula ghandha tittiehed b'mod orali (mill-halq) mal-ikel jew fuq stonku vojta bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kull ġurnata. Meta tiehu żewġ kapsuli fi żmien 24 siegħa, inti ghandek thalli madwar 12-il siegħa bejn id-doži.

#### **Jekk tiehu NUEDEXTA aktar milli suppost**

Jekk hadt aktar kapsuli milli suppost, kellem lit-tabib tieghek mill-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'din il-medicina jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti jew jistgħu jmorru għall-aġħar u t-tabib tieghek jista' jagħmillek xi testijiet u jimmonitorjak aktar mill-qrib.

Is-sintomi ta' doża eċċessiva b'dextromethorphan jinkludu dardir, rimettar, sturdament, koma, depressjoni respiratorja, aċċessjonijiet, żieda fir-rata tal-qalb, eċċitabbiltà eċċessiva, u psikosi tossika. Effetti oħra jinkludu t-telf tal-moviment ikkoordinat (atassja), movimenti involontarji tal-ġhajnejn (nystagmus), kontrazzjoni eċċessiva tal-muskoli (distonija), vista mčajpra, u bidliet fir-riflessi tal-muskoli. Dextromethorphan jista' jżid ir-riskju tas-sindromu tas-serotonin (*ara Twissijiet u prekawzjonijiet u Effetti sekondarji possibbli*).

Is-sintomi ta' doża eċċessiva bi quinidine jinkludu taħbita tal-qalb irregolari u pressjoni baxxa tad-dem, u jistgħu jinkludu wkoll rimettar, dijarea, żarzir fil-widnejn, telf tas-smiġħ ta' frekwenzi għolja, vertigo, vista mčajpra, vista doppja, żieda fis-sensittività tal-ġhajnejn għad-dawl, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, u delirju (ikkaratterizzat minn telf tal-attenzjoni, memorja fqira, diżorjentament, indebolimet tad-diskors).

#### **Jekk tinsa tiehu NUEDEXTA**

Jekk tinsa tiehu kapsula waħda jew aktar, m'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu u ara li jgħaddu madwar 12-il siegħa bejn żewġ doži.

#### **Jekk tieqaf tiehu NUEDEXTA**

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek, anki jekk tibda thossok ahjar. It-twaqqif tal-kura jista' jwassal għat-tfaččar mill-ġdid tas-sintomi.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hafna mill-effetti sekondarji huma hfief sa moderati. Madankollu, xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jeħtieġu kura.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk thoss sintomi severi fosthom aġitazzjoni, pressjoni għolja tad-dem, irrekwitzza, spażmi fil-muskoli u kontrazzjonijiet, temperatura għolja tal-gisem, għaraq eċċessiv, u tregħid. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni serja msejha "sindromu tas-serotonin".

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wahda minn dawn li ġejjin:

- ebusija eċċessiva fil-muskoli (spasticità)
- teħid tan-nifs bil-mod hafna jew mhux fond (depressjoni respiratorja) u/jew issir ta' lewn ikhal.

L-aktar effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni huma disturbi gastrointestinali (bhal dijarea, dardir), disturbi fis-sistema nervuza (bhal sturdament, uġiġħ ta' ras, hedla ta' nġhas) u gheja.

#### **Jekk ikollok xi wahda minn dawn ta' hawn fuq, tkomplix tiehu l-kapsul u għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel**

Din ta' hawn isfel hija lista tal-effetti sekondarji l-oħra kollha:

##### **Effetti sekondarji komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- dijarea, dardir
- sturdament, uġiġħ ta' ras, hedla
- gheja

##### **Effetti sekondarji mhux komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- tnaqqis fl-aptit
- ansjetà
- tibdil fis-sens tat-togħma (fis-ġewżja), nġhas (ipersomnja), spasticità fil-muskoli, hass ħazin (sinkope), waqgħa
- dardir ikkawżat mill-ivvjaġġar jew mill-moviment, żarżir fil-widnejn (tinnitus)
- problemi fil-qalb, bhal taħbita bil-mod, mġhaġġla jew irregolari, jew riżultati mibdula waqt elettrokardjogramma (titwil tal-QT waqt ECG)
- uġiġħ addominali, stitikezza, ħalq xott, gass (gass fl-istonku), dwejjaq fl-istonku, rimettar
- zieda fl-enzimi tal-fwied (GGT, AST, ALT)
- raxx
- spażmi fil-muskoli
- dġhufija (astenja), irritabilità

##### **Rari**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- telf tal-aptit (anoressija)
- tġhażziż tas-snien (tġhażziż tas-snien involontarju jew abitwali), konfużjoni, burdata depressa, depressjoni, dizorjentament (eż. diffikultà biex tagħraf il-hin, id-direzzjoni u l-għarfien ta' persuni u postijiet), qawmien fil-ġhodu kmieni, tnaqqis fl-espressività emozzjonali (nuqqas ta' rispons emottiv), allucinazzjoni, imġiba impulsiva, indifferenza, nuqqas ta' rqaq, irrekwitzza, disturb fl-irqaq
- disturb tal-bilanċ, koordinazzjoni abnormali, diffikultajiet fid-diskors (disartrija), disfunzjoni tal-moviment, tingiż u tneħħim (parasteżija), telf tas-sensazzjoni jew tal-funzjoni fir-riġlejn (paraparesi), sedazzjoni

- vista doppja, vista mċajpra
- attakk tal-qalb (infart mijokardijaku), palpitazzjonijiet tal-qalb
- fġir, uġiġh fil-gerżuma, tehid tan-nifs bil-mod hafna jew mhux fond (depressjoni respiratorja), imnieher inixxi, titwib
- ippurgar mhux normali, indigestjoni, infjammazzjoni tar-rita tal-istonku (gastrite), tnevmim u sensazzjoni abnormali fil-halq, uġiġh fir-rektum, ilsien xott
- ġebel fil-marrara, zieda fil-livelli ta' bilirubina fid-demm, test abnormali tal-funzjoni tal-fwied
- ħmura fil-ġilda (eritema), għaraq eċċessiv (iperidrosi), telf tas-sensazzjoni jew tnevmim tal-wiċċ, għaraq billejl
- ebusija muskuloskeletrika, uġiġh fil-muskoli (majalgja), uġiġh fil-għonq, uġiġh fid-dirgħajn u r-riġlejn
- għamil tal-awrina abnormalment frekwenti matul il-ġurnata
- disfunzjoni sesswali
- dwejjaq fis-sider, uġiġh fis-sider, rih, sensazzjoni ta' shana, disturb fil-mixja (diffikultà biex timxi), mard jixbah lill-influenza, tnaqqis fil-livelli tal-ossiġnu fid-demm
- ksur fl-għadam (korriment skeletriku)

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen NUEDEXTA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun, il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali ma jehtiegx kundizzjonijiet speċjali ta' hażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dran agġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih NUEDEXTA

- Is-sustanzi attivi huma:  
Kull NUEDEXTA kapsula ta' 15 mg/9 mg fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti għal 15.41 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti għal 8.69 mg quinidine.

Kull NUEDEXTA kapsula ta' 23 mg/9 mg fiha dextromethorphan hydrobromide monohydrate, ekwivalenti għal 23.11 mg dextromethorphan u quinidine sulfate dihydrate, ekwivalenti għal 8.69 mg quinidine.



- Is-sustanzi l-oħra huma croscarmellose sodium, cellulose microcrystalline, silica colloidal, lactose monohydrate, magnesium stearate u gelatin, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), printing ink (shellac glaze, propylene glycol, titanium dioxide (E171)).

### **Kif jidher NUEDEXTA u l-kontenut tal-pakkett**

Kull flixxun huwa magħmul minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b' għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal u fiha 60 kapsula iebsa. Kull flixxun se jkun f'kartuna.

*Għal NUEDEXTA 15 mg/9 mg biss:* Pakkett ta' folji li jikkonsistu minn pellikola ċara bbażata fuq il-PVC b'siġill ta' folja tal-aluminju u li fiha 13-il kapsula iebsa. Kull folja hija ppakkjata f' envelop. Dan il-pakkett huwa maħsub biex jintuża għall-ewwel 10 ijiem tal-kura.

#### *Deskrizzjoni:*

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg huwa kapsula hamra tal-ġelatina lewn iċ-ċlamit, daqs 1, b' "DMQ / 20-10" stampati b'linka bajda fuq il-kapsula.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg huwa kapsula hamra tal-ġelatina lewn iċ-ċlamit, daqs 1, b' "DMQ / 30-10" stampati b'linka bajda fuq il-kapsula u tliet faxex bojod madwar iċ-ċirkonferenza.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF London  
Ir-Renju Unit

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati