

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NUPERAL (10 + 10) mg καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει:

Ηλεκτρική δοξυλαμίνη	10 mg
Υδροχλωρική πυριδοξίνη	10 mg

Έκδοχο με γνωστή δράση: Σακχαρόζη (79,5 mg ανά καψάκιο).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό

Πράσινο καψάκιο μεγέθους 3 που περιέχει δύο τύπους σύμπηκτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, έναν για κάθε δραστική ουσία, ο ένας περιέχει υδροχλωρική πυριδοξίνη και ο άλλος περιέχει ηλεκτρική δοξυλαμίνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NUPERAL ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ναυτίας και του έμετου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ενήλικες, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική αντιμετώπιση.

Περιορισμοί χρήσης: Ο συνδυασμός δοξυλαμίνης/ πυριδοξίνης δεν έχει μελετηθεί στην περίπτωση υπερεμεσίας κύησης (βλ. παράγραφο 4.4.).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Εάν οι ναυτίες εμφανίζονται το πρωί, να λαμβάνονται 2 καψάκια κατά τη βραδινή κατάκλιση (Ημέρα 1). Εάν αυτή η δόση ελέγχει τα συμπτώματα την επόμενη μέρα, να συνεχίζεται η λήψη δύο καψακίων ημερησίως κατά τη βραδινή κατάκλιση. Ωστόσο, εάν τα συμπτώματα επιμένουν μέχρι το απόγευμα της Ημέρας 2, η ασθενής πρέπει να συνεχίσει με τη συνήθη δόση των δύο καψακίων κατά τη βραδινή κατάκλιση (Ημέρα 2) και την Ημέρα 3 να πάρει τρία καψάκια (ένα καψάκιο το πρωί και δύο καψάκια κατά τη βραδινή κατάκλιση). Εάν αυτά τα τρία καψάκια δεν ελέγχουν επαρκώς τα συμπτώματα την Ημέρα 3, η ασθενής μπορεί να πάρει τέσσερα καψάκια, ξεκινώντας την Ημέρα 4 (ένα καψάκιο το πρωί, ένα καψάκιο το απόγευμα και δύο καψάκια κατά τη βραδινή κατάκλιση).

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τέσσερα καψάκια (ένα το πρωί, ένα το απόγευμα και δύο κατά τη βραδινή κατάκλιση) ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διαφορές στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού ηλεκτρικής δοξυλαμίνης και υδροχλωρικής πυριδοξίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, αλλά λαμβάνοντας υπόψη ότι η δοξυλαμίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τον βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διαφορές στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού ηλεκτρικής δοξυλαμίνης και υδροχλωρικής πυριδοξίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, αλλά λαμβάνοντας υπόψη ότι θα μπορούσε να υπάρξει συσσώρευση μεταβολίτη, η δόση πρέπει να μειώνεται ανάλογα με τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δοξυλαμίνης/ πυριδοξίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, χωρίς να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας σε οποιαδήποτε άλλα αντισταμινικά παράγωγα αιθανολαμίνης.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO), καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του NUPERAL στο κεντρικό νευρικό σύστημα εντείνονται και παρατείνονται.
- Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς των ισοενζύμων του CYP450.
- Πορφυρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η καταλληλότητα των ασθενών με τα ακόλουθα για θεραπεία πρέπει να αξιολογηθεί:

- Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, απόφραξη ουροφόρων οδών, δυσλειτουργία θυρεοειδούς, καρδιαγγειακές μεταβολές, υπέρταση, στενωτικό πεπτικό έλκος, πλωρο—δωδεκαδακτυλική απόφραξη και απόφραξη αυχένα ουροδόχου κύστης, καθώς οι αντιχολινεργικές δράσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να επιδεινώσουν αυτές τις καταστάσεις.
- Άσθμα ή άλλες αναπνευστικές διαταραχές, όπως χρόνια βρογχίτιδα και πνευμονικό εμφύσημα. Έχει αποδειχθεί ότι τα αντισταμινικά μειώνουν τον όγκο των βρογχικών εκκρίσεων και αυξάνουν το ιξώδες τους, καθιστώντας έτσι τη βρογχική απόχρεμψη πιο δύσκολη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική απόφραξη, η οποία θα μπορούσε να επιδεινώσει αυτές τις καταστάσεις. Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.
- Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας: Αν και δεν έχει διαπιστωθεί για τη δοξυλαμίνη, έχει παρατηρηθεί αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως του ήλιου, με φωτοδερματίτιδα, με ορισμένα αντισταμινικά. Κατά συνέπεια, η ηλιοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται κατά τη

διάρκεια της θεραπείας.

- Οτοτοξική φαρμακευτική αγωγή: Τα ηρεμιστικά αντισταμινικά της κατηγορίας της αιθανολαμίνης, όπως η δοξυλαμίνη, θα μπορούσαν να συγκαλύψουν τα προειδοποιητικά σημεία της βλάβης που προκαλείται από ωτοτοξικά φάρμακα, όπως αντιβακτηριακά αμινογλυκοσίδες, καρβοπλατίνη, σισπλατίνη, χλωροκίνη και ερυθρομυκίνη, μεταξύ άλλων.
- Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε επιληπτικές ασθενείς, καθώς τα αντισταμινικά έχουν συσχετιστεί περιστασιακά με παράδοξες αντιδράσεις υπερευερεθιστότητας, ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις.
- Λόγω της μειωμένης εφίδρωσης που προκαλείται από τις αντιχολινεργικές δράσεις, τα αντισταμινικά μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της αφυδάτωσης και της θερμοπληξίας.
- Ιδιαίτερες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT, καθώς πολλά αντισταμινικά μπορεί να παρατείνουν το αναφερόμενο διάστημα QT, αν και αυτή η δράση δεν έχει παρατηρηθεί ειδικά με τη δοξυλαμίνη.
- Υποκαλιαιμία ή άλλες διαταραχές ηλεκτρολυτών.
- Συνιστάται η έγκαιρη θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται τυπικά με την πρωινή αδιαθεσία κατά την εγκυμοσύνη, ώστε να αποφευχθεί η εξέλιξη σε υπερεμεσία κήσεως. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με υπερεμεσία κήσεως, καθώς αυτός ο συνδυασμός δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 4.1).
- Τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης ηλεκτρικής δοξυλαμίνης και υδροχλωρικής πυριδοξίνης μπορεί να προκαλέσουν υπνηλία λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων της ηλεκτρικής δοξυλαμίνης, ενός αντισταμινικού. Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να ασχολούνται με δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη νοητική εγρήγορση, όπως οδήγηση ή χειρισμός βαρέων μηχανημάτων, ενώ χρησιμοποιούν τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης ηλεκτρικής δοξυλαμίνης και υδροχλωρικής πυριδοξίνης, έως ότου τους επιτραπεί από τον επαγγελματία υγείας τους.
- Το NUPERAL δεν συνιστάται, εάν μια γυναίκα χρησιμοποιεί ταυτόχρονα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπνηλία που οδηγεί σε πτώσεις ή ατυχήματα (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ο κίνδυνος κατάχρησης και φαρμακευτικής εξάρτησης της δοξυλαμίνης είναι χαμηλός. Η εμφάνιση σημείων που υποδηλώνουν κατάχρηση ή εξάρτηση πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχών χρήσης ουσιών.
- Η καταλληλότητα των ασθενών για θεραπεία με τα ακόλουθα πρέπει να αξιολογηθεί: Συνιστάται η έγκαιρη θεραπεία των συμπτωμάτων που σχετίζονται τυπικά με την πρωινή αδιαθεσία κατά την εγκυμοσύνη, ώστε να αποφευχθεί η εξέλιξη σε υπερεμεσία κήσεως. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με υπερεμεσία κήσεως, καθώς αυτός ο συνδυασμός δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 4.1).
- Το NUPERAL περιέχει υδροχλωρική πυριδοξίνη, ένα ανάλογο της βιταμίνης Β6, επομένως, πρέπει να αξιολογούνται τα επιπρόσθετα επίπεδα από τη διατροφή και τα συμπληρώματα βιταμίνης Β6.

Παρεμβολή σε δερματικές δοκιμασίες αλλεργίας

Τα αντισταμινικά μπορεί να καταστείλουν τη δερματική ανταπόκριση ισταμίνης στα εκχυλίσματα αλλεργιογόνου και πρέπει να διακοπούν αρκετές ημέρες πριν από τη δερματική δοκιμασία.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το NUPERAL.

Για τα αντισταμινικά της κατηγορίας αιθανολαμίνης, είναι γνωστές οι αλληλεπιδράσεις με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα:

- Αντιχολινεργικοί παράγοντες (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς μονοαμινοξειδάσης MAOI, νευροληπτικά): μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα λόγω των επιπρόσθετων αντιχολινεργικών δράσεων τους.
- Ηρεμιστικά (βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, αντιψυχωσικοί παράγοντες, οπιοειδή αναλγητικά): μπορεί να ενισχυθεί η υπνωτική δράση.
- Αντιυπερτασικά φάρμακα με ηρεμιστική δράση επί του ΚΝΣ (ιδιαίτερα α-μεθυλντόπα), επειδή μπορεί να ενισχύσουν την ηρεμιστική δράση, όταν χορηγούνται με αντισταμινικά.
- Αλκοόλ: σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί αυξημένη τοξικότητα, με μεταβληθείσα διανοητική και ψυχοκινητική ικανότητα. Ο μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί.
- Οξυβικό νάτριο ως μη συνιστώμενος συνδυασμός με τη δοξυλαμίνη, λόγω της σημαντικής του κεντρικής κατασταλτικής δράσης.
- Ωτοτοξικά φάρμακα: Τα ηρεμιστικά αντισταμινικά της κατηγορίας αιθανολαμίνης, όπως η δοξυλαμίνη, θα μπορούσαν να συγκαλύψουν τα προειδοποιητικά σημεία βλάβης που προκαλούνται από ωτοτοξικά φάρμακα, όπως οι αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες.
- Φωτοευαισθητοποιητικά φάρμακα: Η ταυτόχρονη χρήση αντισταμινικών με άλλα φωτοευαισθητοποιητικά φάρμακα, όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη, ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, αμιτριπυλίνη, κρισεοφουλβίνη, χλωροφαινιραμίνη, πιροξικάμη, φουροσεμίδα, καπτοπρίλη, μεταξύ άλλων, μπορεί να επιφέρουν επιπρόσθετες φωτοευαισθητοποιητικές δράσεις.
- Δεδομένου ότι αρκετοί αντισταμινικοί παράγοντες μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT, αν και αυτή η δράση δεν έχει παρατηρηθεί με τη δοξυλαμίνη, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα (π.χ. αντιαρρυθμικά φάρμακα, συγκεκριμένα αντιβιοτικά, συγκεκριμένα φάρμακα για την ελονοσία, συγκεκριμένα αντισταμινικά φάρμακα, συγκεκριμένα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα ή συγκεκριμένοι νευροληπτικοί παράγοντες).
- Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του κυτοχρώματος P-450 (π.χ. παράγωγα αζόλης ή μακρολίδης).
- Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που προκαλούν διαταραχές των ηλεκτρολυτών, όπως υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία (π.χ. ορισμένα διουρητικά).

Είναι γνωστές οι αλληλεπιδράσεις της πυριδοξίνης με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα:

- Μειώνει την επίδραση της λεβοντόπα, παρόλο που δεν εμφανίζεται, εάν συγχρησιμοποιείται με έναν αναστολέα της ντόπα αποκαρβοξυλάσης.
- Έχει περιγραφεί μείωση στα επίπεδα πλάσματος ορισμένων αντιεπιληπτικών, όπως η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη.
- Ορισμένα φάρμακα, όπως η υδροξυζίνη, η ισονιαζίδη ή η πενικιλαμίνη, μπορεί να παρέμβουν στη δράση της πυριδοξίνης και μπορεί να αυξήσουν τις απαιτήσεις για βιταμίνη Β6.

Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις της δοξυλαμίνης, ενός συστατικού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε δερματικές δοκιμασίες υπερευαισθησίας με εκχυλίσματα αντιγόνου. Συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία αρκετές ημέρες πριν από την έναρξη της δοκιμασίας.

Μελετήθηκε η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα της δοξυλαμίνης και της πυριδοξίνης. Οι παράμετροι AUC και C_{max} της δοξυλαμίνης αποδεικνύουν την απουσία της επίδρασης της τροφής στη

βιοδιαθεσιμότητα, επιδεικνύεται μόνο μια καθυστέρηση στον T_{max} . Η καθυστέρηση στη δράση μπορεί να παραταθεί, όταν τα καψάκια λαμβάνονται με τροφή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το NUPERAL ενδείκνυται για χρήση σε έγκυες γυναίκες. Επιδημιολογικές μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν καταδεικνύουν δυσπλαστική τοξικότητα της ηλεκτρικής δοξυλαμίνης και της υδροχλωρικής πυριδοξίνης.

Λόγω των αντιχολινεργικών και ηρεμιστικών ιδιοτήτων της ηλεκτρικής δοξυλαμίνης (βλ. παράγραφο 5.1), πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή με το νεογέννητο σε περίπτωση θεραπείας της μητέρας μέχρι τον τοκετό.

Θηλασμός

Φυσικοχημικά δεδομένα υποδηλώνουν απέκκριση της ηλεκτρικής δοξυλαμίνης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Καθώς τα νεογέννητα βρέφη μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα στις επιδράσεις των αντισταμινών και στην παράδοση ευερεθιστότητα και διέγερση, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Το NUPERAL δεν συνιστάται κατά τη γαλουχία.

Γονιμότητα

Μια μελέτη της δοξυλαμίνης σε αρουραίους δεν προκάλεσε δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το NUPERAL δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και θαμπή όραση, ειδικά κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν να επιδίδονται σε δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη νοητική εγρήγορση, όπως οδήγηση ή χειρισμός βαρέων μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του συνδυασμού δοξυλαμίνης/ πυριδοξίνης είναι συγκρίσιμες με αυτές που εμφανίζονται με τα ηρεμιστικά αντισταμινικά ως το μονό δραστικό συστατικό.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπνηλία και αντιχολινεργικές δράσεις (1%-9%), όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, αυξημένη βρογχική έκκριση και θαμπή όραση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και χρήση των ακόλουθων συμβάσεων για τη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	υπνηλία	Συχνές
	συγχυτική κατάσταση	Όχι συχνές
	τρόμος, σπασμός, διέγερση	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ξηροστομία, δυσκοιλιότητα	Συχνές
	ναυτία, έμετος, διάρροια	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	θαμπή όραση	Συχνές
	διπλωπία, γλαύκωμα	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	κατακράτηση ούρων	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	αυξημένη βρογχική έκκριση	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση, περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	εμβοές	Όχι συχνές
	ίλιγγος	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος	αιμολυτική αναιμία	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	Μη γνωστές
Επιδράσεις στο αναπνευστικό	δύσπνοια	Μη γνωστές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε εύρος δόσεων 250-1.000 mg/ημέρα για τη δοξυλαμίνη.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με αντιισταμινικά περιλαμβάνουν ανησυχία με διέγερση, ψευδαισθήσεις, αταξία, απώλεια συντονισμού και επιληπτικές κρίσεις. Οι τελευταίες συμβαίνουν κατά διαστήματα. Τα πρόδρομα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν τρόμο και αθροιστικές κινήσεις. Ακίνητες και διεσταλμένες κόρες, κοκκίνισμα του δέρματος (στο πρόσωπο) και υπεραιμία είναι τα σημεία που πιο συχνά ομοιάζουν με δηλητηρίαση από ατροπίνη. Η τελική φάση συνοδεύεται από κόμα, το οποίο επιδεινώνεται από καρδιοκυκλοφορική κατέρρευση. Μπορεί να επέλθει θάνατος σε διάστημα 2 έως 98 ωρών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κατάθλιψη και το κόμα μπορεί να

προηγούνται μιας φάσης διέγερσης και επιληπτικών κρίσεων.

Έχει επίσης αναφερθεί ραβδομυόλυση σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας δοξυλαμίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το NUPERAL είναι ένα σκεύασμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, τα σημεία και συμπτώματα της δηλητηρίασης ενδέχεται να μην είναι αμέσως εμφανή.

Η πυριδοξίνη σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο μετά από μακροχρόνια χρήση μεγάλων δόσεων. Σοβαρή νευροπάθεια έχει περιγραφεί σε ασθενείς που λαμβάναν μεγάλες δόσεις πυριδοξίνης (2 έως 6 g ημερησίως) για περίοδο 2 έως 40 μηνών.

Η θεραπεία περιλαμβάνει γαστρική πλύση, εμετικά, καθολικό αντίδοτο, αναπνευστικά διεγερτικά, παρεντερικούς χολινεργικούς παράγοντες, όπως η βητανεχόλη, εάν εφαρμόζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιισταμινικά για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: R06AA59

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η δοξυλαμίνη είναι ένα παράγωγο αιθανολαμίνης, ένα αντιισταμινικό πρώτης γενιάς που αποκλείει ανταγωνιστικά, αντιστρεπτά και μη ειδικά τους υποδοχείς H1. Είναι επίσης ένας μη ειδικός ανταγωνιστής που μπορεί να αποκλείσει άλλους υποδοχείς, όπως τους κεντρικούς ή περιφερικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Η αντιεμετική δράση της δοξυλαμίνης σχετίζεται επίσης με τον αποκλεισμό των κεντρικών χολινεργικών και H1 υποδοχέων, αν και ο μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός.

Η πυριδοξίνη είναι ένας υδατοδιαλυτός παράγοντας βιταμίνης (βιταμίνη B6), του οποίου η δραστική μορφή είναι η 5'-φωσφορική πυριδοξάλη. Δρα ως συμπάροντας ενζύμου σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις που εμπλέκονται στην πεπτική διάσπαση πρωτεϊνών και αμινοξέων και, σε μικρότερο βαθμό, λιπιδίων και υδατανθράκων. Η πυριδοξίνη εμπλέκεται επίσης στον μεταβολισμό των ακόρεστων λιπαρών οξέων (μετατροπή του λινολεϊκού οξέος σε αραχιδονικό οξύ). Είναι ένα συνένζυμο για τις τρανσαμινάσες και τις αποκαρβοξυλάσες και επιτρέπει τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε νικοτινικό οξύ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική εμπειρία με τον συνδυασμό δοξυλαμίνης και πυριδοξίνης έχει αναφερθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Αρκετές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, καθώς και μελέτες ανοιχτής επισήμανσης, καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού για τη συμπτωματική θεραπεία της ναυτίας και του έμετου της εγκυμοσύνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι δραστικές ουσίες ενσωματώνονται σε επικαλυμμένα μικροκοκκία με μεμβράνη διαπίδυσης που απελευθερώνει τις δραστικές ουσίες μετά από μια ορισμένη χρονική περίοδο. Επομένως, η έναρξη των φαρμακολογικών επιδράσεων καθυστερεί και η C_{max} επιτυγχάνεται στις 6-7 ώρες περίπου μετά από την κατάποση σε συνθήκες νηστείας για τη δοξυλαμίνη και στις 4 ώρες περίπου για την πυριδοξίνη.

Απορρόφηση

Η δοξυλαμίνη απορροφάται καθ' όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται στις 6-7 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση σε συνθήκες νηστείας και η θεραπευτική δράση της παρατείνεται για μια περίοδο 4-6 ωρών.

Η πυριδοξίνη απορροφάται ταχέως στον γαστρεντερικό σωλήνα, κυρίως στη νήστιδα. Η απορρόφηση δεν ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, αλλά επηρεάζεται στους αλκοολικούς ασθενείς.

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σχετικά με την επίδραση της τροφής έδειξε ότι η έναρξη της δράσης του NUPERAL μπορεί να καθυστερήσει και η απορρόφησή του μπορεί επίσης να μειωθεί όταν τα καψάκια χορηγούνται μαζί με γεύματα.

Κατανομή

Η γενική κατανομή της δοξυλαμίνης λαμβάνει χώρα ταχέως. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή σε σύγκριση με άλλα αντισταμινικά, με τιμές δέσμευσης ανθρώπινης λευκωματίνης 24%. Η δοξυλαμίνη δύναται να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της πυριδοξίνης (5-φωσφορική πυριδοξάλη) απελευθερώνεται στο αίμα, όπου συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός ή Βιομετασχηματισμός

Η δοξυλαμίνη βιομετασχηματίζεται στο ήπαρ μέσω μιας N-απαλκυλίωσης στους κύριους μεταβολίτες της, N-desmetildoxylamine και N,N-didesmetildoxylamine, που εκκρίνονται από τους νεφρούς.

Η πυριδοξίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω φωσφορλίωσης.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής για τη δοξυλαμίνη είναι περίπου 10 ώρες. Οι κύριοι μεταβολίτες της (N-desmethyldoxylamine και N,N-didesmethyldoxylamine) απεκκρίνονται στα ούρα.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής για την πυριδοξίνη, που χορηγείται σε δόση 20 mg σε συνθήκες νηστείας, είναι 1,90 ώρες, ενώ για τους κύριους μεταβολίτες της είναι 454,71 ώρες για την 5-φωσφορική πυριδοξάλη και 118,56 ώρες για την πυριδοξάλη. Όσον αφορά τις σχετικές συγκεντρώσεις στον ορό, δεν επιτυγχάνεται σταθεροποιημένη κατάσταση κατά τη διάρκεια των 6-8 εβδομάδων που η ναυτία και ο έμετος διαρκούν γενικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν χορηγούνται δόσεις εφόδου βιταμίνης Β6. Ο κύριος μεταβολίτης της πυριδοξίνης, το 4-πυριδοξικό οξύ, είναι ανενεργός και απεκκρίνεται στα ούρα.

Φαρμακοκινητικές/ φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Μια μελέτη εξέτασε τις φαρμακοκινητικές επιδράσεις της δοξυλαμίνης σε 12 υγιείς γυναίκες εθελόντριες που έλαβαν από του στόματος δόση 2 καψακίων (20 mg ηλεκτρικής δοξυλαμίνης και 20 mg υδροχλωρικής πυριδοξίνης) σε κατάσταση νηστείας και σίτισης. Οι μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι (\pm τυπική απόκλιση SD) ήταν:

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-δοξυλαμίνη	47,30 \pm 6,25	6,58 \pm 1,52	10,84 \pm 2,65
S-δοξυλαμίνη	43,78 \pm 5,64	6,50 \pm 1,37	12,33 \pm 2,02
5-φωσφορική πυριδοξάλη	64,99 \pm 45,17	50,42 \pm 99,46	454,71 \pm 663,56
Πυριδοξάλη	35,85 \pm 9,51	4,94 \pm 1,04	118,56 \pm 51,88
Πυριδοξίνη	15,80 \pm 2,96	3,89 \pm 0,98	1,90 \pm 1,38
Κύριες φαρμακοκινητικές παράμετροι του NUPERAL σε συνθήκες νηστείας			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-δοξυλαμίνη	44,89 \pm 5,90	11,28 \pm 2,50	10,98 \pm 2,44
S-δοξυλαμίνη	42,07 \pm 3,54	11,28 \pm 2,50	12,19 \pm 2,09
5-φωσφορική πυριδοξάλη	61,81 \pm 25,97	83,13 \pm 134,93	191,75 \pm 199,72
Πυριδοξάλη	31,72 \pm 9,71	5,83 \pm 1,44	106,00 \pm 69,27
Πυριδοξίνη	11,87 \pm 5,34	4,79 \pm 2,48	3,34 \pm 1,50
Κύριες φαρμακοκινητικές παράμετροι του NUPERAL σε συνθήκες σίτισης			

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με τον συνδυασμό δοξυλαμίνης και πυριδοξίνης.

Όσον αφορά την πυριδοξίνη, οι καταχωρισμένες επιδράσεις έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων από του στόματος, υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση σε επίμυες και κύνες σε ≥ 40 φορές τις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις για τον άνθρωπο (MRHD με βάση mg/m^2) ήταν κυρίως νευρολογικές επιδράσεις όπως αταξία, μυϊκή αδυναμία, έλλειψη συντονισμού, υποτονία, κεκαμμένα πρόσθια άκρα και ιδιοδεκτικές ανωμαλίες. Στους κύνες, αυτές οι επιδράσεις συνοδεύονταν από βλάβες στο νευρικό σύστημα (απώλεια μυελίνης και νευραξόνων στη ραχιαία δέσμη και τις οπίσθιες ραχιαίες ρίζες και εκφυλιστικές βλάβες στη ραχιαία δέσμη, στις ίνες του τρίδυμου νεύρου και τις νωτιαίες δεσμίδες του τρίδυμου νεύρου).

Η δοξυλαμίνη προκάλεσε ηπατική βλάβη στα τρωκτικά σε δόσεις ≥ 10 φορές την MRHD.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογένεσης με την πυριδοξίνη ή με τον συνδυασμό πυριδοξίνης και δοξυλαμίνης.

Οι μελέτες γονοτοξικότητας με δοξυλαμίνη δεν δείχνουν γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες καρκινογένεσης η δοξυλαμίνη προκάλεσε όγκους του ήπατος σε μύες και επίμυες και όγκους θυροειδούς σε μύες. Η επαγωγή των ενζύμων του κυτοχρώματος CYP450 και η γλυκουρονιδίωση θυροξίνης, με την επακόλουθη μείωση των επιπέδων της θυροξίνης στον ορό και την αύξηση των ορμονών διέγερσης του θυροειδούς, είναι οι πιο πιθανοί μηχανισμοί που διέπουν την επαγωγή αυτών των όγκων στα ζώα. Αυτοί οι μηχανισμοί δεν θεωρούνται σχετικοί με τον άνθρωπο.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με πυριδοξίνη. Η πυριδοξίνη δεν επιδεικνύει σημεία αναπαραγωγικής τοξικότητας σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύου σε επίμυες σε δόσεις από του στόματος έως και 200 φορές την MHRD.

Η δοξυλαμίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών επίμυων σε δόσεις 24 φορές την MHRD. Μελέτες σε μύες δείχνουν ότι η δοξυλαμίνη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και το φάρμακο ανιχνεύεται στα έμβρυα σε συγκεντρώσεις πάνω από τα επίπεδα της εγκύου γυναίκας στο πλάσμα. Η δοξυλαμίνη χορηγούμενη χωριστά ή σε συνδυασμό με πυριδοξίνη σε επίμυες, κονίκλους και πθήκους κατά την περίοδο της οργανογένεσης προκάλεσε δυσμενείς επιπτώσεις στα έμβρυα (μειωμένη προγεννητική βιωσιμότητα, σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσπλασίες). Παρατηρήθηκαν σημεία τερατογένεσης σε δόσεις από 9 έως 120 φορές την MHRD, υποδεικνύοντας μικρή σημασία στην κλινική χρήση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη, άμυλο αραβοσίτου, κόμμα λακκάς, ποβιδόνη, τάλκης, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος - μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1) και άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου.

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης: ζελατίνη, ινδικοκαρμίνιο (E132), κίτρινο κινολίνης (E104) και διοξείδιο τιτανίου (E171).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινα κουτιά των 24 σκληρών καψακίων σε 2 κυψέλες από PVC/PVdC-Αλουμίνιο με 12 καψάκια σε κάθε κυψέλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ITF HELLAS A.E.

Άρεως 103 & Αγίας Τριάδος 36, 17562, Π. Φάληρο

Τηλέφωνο: 210 9373330

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ