

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 15,41 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfan hidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 119,1 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Ciglasto-crvena želatinska kapsula, veličine 1, s oznakom „DMQ / 20-10“ otisnutom bijelom tintom na kapsuli.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NUEDEXTA indicirana je za simptomatsko liječenje pseudobulbarnog afekta u odraslih (vidjeti dio 4.4). Djelotvornost je ispitana samo u bolesnika u kojih su temeljne bolesti bile amiotrofna lateralna skleroza ili multipla skleroza (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka NUEDEXTA je 15 mg/9 mg jedanput na dan. Titracija preporučene doze provodi se prema sljedećem rasporedu:

- 1. tjedan (od 1. do 7. dana):
Bolesnik treba uzeti jednu kapsulu NUEDEXTA 15 mg/9 mg jedanput na dan, ujutro, prvih 7 dana.
- od 2. do 4. tjedna (od 8. do 28. dana):
Bolesnik treba uzeti jednu kapsulu NUEDEXTA 15 mg/9 mg, dva puta na dan, jednu ujutro i jednu navečer, s razmakom od 12 sati, tijekom 21 dana.
- od 4. tjedna nadalje:
Ako je s lijekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg postignut odgovarajući klinički odgovor, treba nastaviti s dozom koju je bolesnik uzimao od 2. do 4. tjedna.

Ako s lijekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg nije postignut odgovarajući klinički odgovor, potrebno je propisati NUEDEXTA 23 mg/9 mg, uzima se dvaput na dan, jedna ujutro i jedna navečer, s razmakom od 12 sati.

Maksimalna dnevna doza od 4. tjedna nadalje je NUEDEXTA 23 mg/9 mg, dvaput na dan.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, nego treba nastaviti sa sljedećom propisanom dozom u uobičajeno vrijeme. U razdoblju od 24 sata, ne smije se uzeti više od 2 kapsule, s razmakom od 12 sati između svake doze.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi ≥ 65 godina, da bi se uvjerljivo odredilo ima li razlika u njihovom odgovoru s obzirom na djelotvornost i sigurnost lijeka. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je sličnu farmakokinetiku u bolesnika u dobi < 65 godina i onih ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4). Međutim, s obzirom da je postojao trend prema povećanoj incidenciji nuspojava u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, u tih se bolesnika savjetuje dodatni nadzor zbog mogućih nuspojava. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73m²), potencijalne rizike povezane s primjenom ovog lijeka treba procijeniti u odnosu na medicinsku potrebu (vidjeti dio 5.2).

Genotip CYP2D6

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s nefunkcionalnim enzimom CYP2D6, koji se nazivaju slabi metabolizatori. Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s povećanom aktivnošću enzima CYP2D6, koji se nazivaju ultrabrzi metabolizatori, vidjeti dio 5.2. U slučaju neodgovarajućeg kliničkog odgovora, vidjeti preporučeni raspored titracije doze.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka NUEDEXTA u pedijatrijske populacije za simptomatsko liječenje pseudobulbarnog afekta.

Način primjene

Kapsule treba uzeti peroralno, otprilike u isto vrijeme svakoga dana. Kada se uzimaju dvije kapsule unutar 24 sata, preporučeni dozni interval iznosi 12 sati. Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom kinidinom, kininom, meflokinom, bolesnici s hepatitisom, depresijom koštane srži ili sindromom poput lupusa u anamnezi (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji istovremeno primaju terapiju kinidinom, kininom ili meflokinom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s produljenim QT intervalom, sindromom prirođeno produljenog QT intervala ili anamnezom koja upućuje na ventrikularnu tahikardiju *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji istovremeno primaju terapiju tioridazinom, lijekom koji i značajno produljuje QT interval i primarno je metaboliziran enzimom CYP2D6. Posljedica interakcije s NUEDEXTOM može biti povećani učinak na QT interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnici s potpunim atrioventrikularnim (AV) blokom bez ugrađenih električnih stimulatora srca (pejsmejкера) ili bolesnici u kojih postoji visoki rizik od potpunog atrioventrikularnog bloka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji uzimaju inhibitore monoaminoksidaze (MAOI) ili koji su uzimali MAOI unutar 14 proteklih dana zbog opasnosti od ozbiljne i možda smrtonosne interakcije lijekova, uključujući serotoninški sindrom. Liječenje nekim inhibitorom monoaminoksidaze ne smije se započeti dok ne prođe najmanje 14 dana nakon obustave lijeka NUEDEXTA (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

NUEDEXTA je prikladna samo za liječenje pseudobulbarnog afekta, ali ne i drugih uzroka emocionalne nestabilnosti. Pseudobulbarni afekt je posljedica neurološke bolesti koja utječe na mozak, ili ozljede mozga, a definira se na temelju pojave epizoda nevoljnih izražavanja emocija, koje se ne mogu kontrolirati; smijeha i/ili plača koji nisu u skladu ili su u nerazmjeru s bolesnikovim emocionalnim stanjem ili raspoloženjem. Prije nego što se započne terapija NUEDEXTOM, bolesnike je potrebno temeljito pregledati i ispitati, kako bi se potvrdila dijagnoza pseudobulbarnog afekta. Za dijagnozu je bitna prisutnost temeljne neurološke bolesti za koju je poznato da može uzrokovati pojavu pseudobulbarnog afekta, te potvrda da su epizode emocionalne ekspresije u raskoraku ili nerazmjeru s bolesnikovim emocionalnim stanjem ili raspoloženjem.

Trombocitopenija

Kinidin u dozama višim od onih koje sadrži NUEDEXTA može prouzročiti imunološki posredovanu trombocitopeniju, koja može biti teška ili smrtonosna. Rizik od trombocitopenije povezan s nižom dozom kinidina, kakvu sadrži NUEDEXTA, nije poznat. Trombocitopeniji mogu prethoditi, ili se uz nju mogu pojaviti, nespecifični simptomi kao što su ošamućenost, zimica, vrućica, mučnina i povraćanje. Ako se pojavi trombocitopenija, terapiju NUEDEXTOM treba odmah prekinuti, osim kad je jasno da trombocitopenija nije povezana s lijekom. Slično tomu, liječenje ovim lijekom ne smije se ponovno početi u senzitiviranih bolesnika, jer se trombocitopenija može pojaviti brže i u težem obliku nego što je bila prvotna epizoda. Lijek se ne smije uzimati ako postoji sumnja na imunološki posredovanu trombocitopeniju, izazvanu strukturno povezanim djelatnim tvarima uključujući kinin i meflokin, jer bi moglo doći do ukrižene osjetljivosti. Obično, ali ne uvijek, trombocitopenija povezana s kinidinom nestaje unutar nekoliko dana nakon prekida davanja lijeka koji izaziva senzitivaciju.

Druge reakcije preosjetljivosti

Kinidin u višim dozama bio je povezan i sa sindromom sličnim lupusu koji uključuje poliartritis, katkad s pozitivnim testom na antinuklearna protutijela. Druge povezane nuspojave uključuju osip, bronhospazam, limfadenopatiju, hemolitičku anemiju, vaskulitis, uveitis, angioedem, agranulocitozu, sindrom *sicca*, mialgiju, povišenje serumskih razina koštano-mišićnih enzima i pneumonitis. Također, dekstrometorfan može biti povezan s reakcijama preosjetljivosti, uključujući urtikariju, angioedem i nedostatak zraka.

Hepatotoksičnost

Hepatitis, uključujući granulomatozni hepatitis, prijavljen je u bolesnika koji su primali kinidin, obično u prvih nekoliko tjedana terapije. Početni simptom može biti vrućica, a mogu se pojaviti i trombocitopenija ili drugi znakovi preosjetljivosti. NUEDEXTA se treba obustaviti ako se pojavi hepatitis, osim kad je jasno da nije povezan s liječenjem. U većini se slučajeva povuče kada se prekine terapija kinidinom.

Učinci na srce

NUEDEXTA može izazvati produljenje QTc intervala, a time i ventrikularnu tahikardiju *torsades de pointes*. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ispraviti prije započinjanja terapije, a koncentracije kalija i magnezija u serumu treba nadzirati za vrijeme liječenja, ako je klinički indicirano. Kada se započinje terapija NUEDEXTOM u bolesnika s rizikom od produljenja QT intervala, potrebno je elektrokardiografski procijeniti (EKG) QT interval na početku te 2 sata nakon prve doze primijenjene natašte (slično vrijednosti T_{max} kinidina). To uključuje bolesnike s obiteljskom anamnezom nepravilnog QT intervala, istodobnim uzimanjem lijekova koji produljuju QT interval i bolesnike s hipertrofijom lijeve klijetke (LVH) i/ili disfunkcijom lijeve klijetke (LVD). Prisutnost LVH i LVD vjerojatnija je u bolesnika s kroničnom hipertenzijom, potvrđenom bolešću koronarnih arterija ili moždanim udarom u anamnezi.

Osobitu potencijalnu važnost imaju lijekovi koji se istovremeno uzimaju, a produljuju QT interval, a ujedno se metaboliziraju putem CYP2D6 (vidjeti niže). Kontraindicirana je istovremena uporaba tioridazina (vidjeti dio 4.3). Oprez je potreban kada se NUEDEXTA primjenjuje u kombinaciji s flekainidom, klorpromazinom i haloperidolom. Učinak kombinacije na QTc interval u bolesnika je potrebno procijeniti EKG-om prije i poslije primjene doze.

EKG procjenu treba ponoviti, ako se čimbenici rizika za produljenje QTc intervala značajno promijene tijekom terapije NUEDEXTOM. Ako bolesnici imaju simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu srčanih aritmija, npr. sinkopa ili palpitacije, davanje lijeka NUEDEXTA treba prekinuti i pričekati daljnju procjenu bolesnika.

Istovremena uporaba supstrata / inhibitora CYP2D6

Kinidin u lijeku NUEDEXTA inhibira CYP2D6 u bolesnika u kojih CYP2D6 inače nije genetski odsutan ili je slabo aktivan („slabi metabolizatori CYP2D6“ vidjeti „Farmakogenomika“ u dijelu 5.2). S obzirom na taj učinak na CYP2D6, akumulacija glavne tvari lijeka i/ili nemogućnost stvaranja aktivnog metabolita mogu utjecati na sigurnost i/ili djelotvornost lijeka koji se uzima istovremeno s NUEDEXTOM koju metabolizira CYP2D6 (vidjeti dio 4.5). Lijekove koji ovise o metabolizmu CYP2D6, osobito one s relativno uskim terapijskim indeksom, treba općenito izbjegavati za vrijeme terapije NUEDEXTOM, a bolesnicima treba dati upute u skladu s tim. Kada se smatra da je neophodna istovremena upotreba lijeka koji je supstrat CYP2D6, dozu supstrata CYP2D6 treba smanjiti kako je odgovarajuće prema farmakokinetici uključenog supstrata (vidjeti dio 4.5). Provjera lijekova koje bolesnik trenutno uzima važan je dio procjene bolesnika kojima se predlaže terapija NUEDEXTOM.

Serotoninski sindrom

Kada se NUEDEXTA uzima s drugim serotoninergičkim lijekovima, rizik od „serotoninskog sindroma“ može se povećati zbog farmakodinamičkih interakcija. Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promijenjeni mentalni status, hipertenziju, nemir, mioklonus, hipertermiju, hiperrefleksiju, dijforezu, drhtanje i tremor. Ako se pojave ovi simptomi, liječenje treba prekinuti. Kontraindicirana je kombinacija s MAOI (vidjeti dio 4.3). Triciklički antidepresivi (TCA, npr. desipramin, nortriptilin, imipramin, amitriptilin) metaboliziraju se putem CYP2D6, pa su stoga također podložni farmakokinetičkoj interakciji s kinidinom. S obzirom na farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije, ne preporučuje se istovremena primjena lijeka NUEDEXTA i tricikličkih antidepresiva, zbog povećanog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5). Ako su bolesnici istovremeno liječeni inhibitorima selektivne ponovne pohrane serotonina (SSRI), potrebno je postupati oprezno.

Omaglica

NUEDEXTA može prouzročiti omaglicu (vidjeti dio 4.8). Potrebno je poduzeti mjere kako bi se smanjila opasnost od padova, osobito u bolesnika s motoričkim oštećenjem koje utječe na držanje/hod ili u onih s padovima u anamnezi.

Antikolinergički učinci kinidina

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg pogoršanja kliničkog stanja u miasteniji gravis i drugim stanjima na koja mogu loše utjecati antikolinergički učinci.

Zloraba lijeka i ovisnost

Dekstrometorfan je nekompeticijski antagonist niskog afiniteta za receptore NMDA i agonist receptora sigma-1, koji nije sustavno ispitan u životinja ili ljudi u odnosu na mogućnost zlorabe, podnošljivost ili tjelesnu ovisnost. Međutim, slučajevi zlorabe dektrometorfana prijavljeni su uglavnom u adolescenata.

Zbog moguće zlorabe dektrometorfana, liječnici trebaju procijeniti bolesnika s obzirom na zlorabu droga u anamnezi te pažljivo pratiti takve bolesnike zbog znakova pogrešne upotrebe ili zlorabe (npr. razvoj tolerancije, povećanje doze, ovisničko ponašanje).

Osim toga, održavanje kliničkog učinka lijeka NUEDEXTA u bolesnika treba redovito nadzirati na dugi rok u odnosu na podnošljivost, kako bi se potvrdila stalna korist lijeka.

Upozorenje na laktozu

NUEDEXTA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Inhibitori monoaminoksidaze

NUEDEXTA se ne smije uzimati s inhibitorima monoaminoksidaze (MAOI), kao što su fenelzin i moklobemid ili ga ne smiju uzimati bolesnici koji su uzimali MAOI unutar prethodnih 14 dana, zbog rizika od pojave serotoninškog sindroma (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP3A4

Kinidin se metabolizira enzimom CYP3A4. Može se očekivati da će istovremena primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 povećati razine kinidina u plazmi, što bi moglo povećati rizik koji se odnosi na produljenje QTc intervala. Za vrijeme terapije NUEDEXTOM potrebno je izbjegavati snažne i umjerene inhibitore CYP3A4. Oni uključuju, ali nisu ograničeni samo na njih, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, sok od grejpa i verapamil. Ako se istovremeno liječenje snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 smatra potrebnim, preporučuje se da se prije primjene lijeka NUEDEXTA, a nakon toga u odgovarajućim vremenskim točkama, provodi procjena QT intervala elektrokardiogramom (EKG).

Induktori jetrenih enzima

Kinidin se metabolizira enzimom CYP3A4. Snažni induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, gospina trava / *Hypericum perforatum*) mogu ubrzati metabolizam kinidina, rezultirajući nižim koncentracijama u plazmi te otuda smanjenom inhibicijom CYP2D6. To može dovesti do nižih, potencijalno subterapijskih plazmatskih koncentracija deksstromorfana i smanjene djelotvornosti lijeka NUEDEXTA.

Supstrati CYP2D6

Kinidin je snažan inhibitor CYP2D6. Terapija NUEDEXTOM stoga može rezultirati povišenim plazmatskim razinama istovremeno primijenjenih lijekova koji se opsežno metaboliziraju putem CYP2D6. Supstrati CYP2D6 uključuju određene beta blokatore kao što je metoprolol, antipsihotike kao što su haloperidol, perfenazin i aripiprazol, antidepresive kao što su nortriptilin, imipramin, amitriptilin i desipramin, kemoterapijske lijekove tamoksifen i atomoksetin, inhibitor prijenosnika noradrenalina. Kontraindiciran je tioridazin, supstrat CYP2D6 koji također produljuje QT interval (vidjeti dio 4.3). Oprez zahtijeva istovremena upotreba flekainida, klorpromazina ili haloperidola, supstrata CYP2D6 koji također produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4).

U slučaju predliješkova, kojima je djelovanje posredovano metabolitima koje stvara CYP2D6 (primjerice kodein i hidrokodon, čije se analgetički i antitusivni učinci čine posredovani morfinom i hidromorfonom), djelotvornost može biti bitno smanjena lijekom NUEDEXTA, zbog inhibicije CYP2D6, čime se ometa stvaranje aktivnog metabolita.

Interakcije lijekova s desipraminom i paroksetinom ispitivane su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kombiniranom dozom deksstromorfana / kinidina (deksstromorfan 23 mg / kinidin 26 mg) višom nego što je u ovom lijeku; rezultati ispitivanja opisani su u narednim odlomcima. Druge interakcije lijekova sa supstratima CYP2D6 nisu sistematski ispitivane.

Desipramin (supstrat CYP2D6)

Triciklički antidepresiv desipramin metabolizira se prvenstveno putem CYP2D6. Ispitivanje interakcije lijekova provedeno je između više kombinirane doze deksstrometorfana / kinidina (deksstrometofan 23 mg / kinidin 26 mg) i desipramina 25 mg. Kombinacija doze deksstrometofan / kinidin povećala je razine desipramina u stanju dinamičke ravnoteže otprilike 8 puta. Ne preporučuje se istovremena uporaba lijeka NUEDEXTA i tricikličkih antidepresiva (vidjeti dio 4.4).

Paroksetin (inhibitor i supstrat CYP2D6)

Paroksetin, inhibitor selektivne ponovne pohrane serotonina (SSRI) metabolizira se prvenstveno putem CYP2D6 i također je snažan inhibitor CYP2D6. U ispitivanju interakcija lijekova, paroksetinu je u stanju dinamičke ravnoteže dodana viša kombinirana doza deksstrometorfana / kinidina (deksstrometofan 23 mg / kinidin 26 mg). Izloženost paroksetinu (AUC_{0-24}) povećala se 1,7 puta, a C_{max} 1,5 puta. Ako je propisana istovremena primjena lijeka NUEDEXTA i paroksetina, potrebno je smanjiti početnu dozu paroksetina. Dozu paroksetina tada se može prilagoditi na temelju kliničkog odgovora; međutim, ne preporučuje se doza veća od 35 mg na dan.

Antagonisti NMDA receptora (memantin)

I deksstrometofan i memantin antagonisti su *N*-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora, što bi teoretski moglo rezultirati aditivnim učinkom na NMDA receptore i potencijalno povećanom incidencijom nuspojava. Ispitivanje interakcije lijekova provedeno je između više kombinirane doze deksstrometorfana / kinidina (deksstrometofan 23 mg / kinidin 26 mg) i memantina 20 mg na dan. Nije bilo značajne razlike u koncentracijama deksstrometorfana i deksstrometorfana u plazmi prije i poslije primjene memantina i nije bilo učinka na koncentraciju memantina u plazmi prije i poslije primjene deksstrometorfana / kinidina. Dodatkom memantina, koncentracija kinidina u plazmi povećala se za 20-30%. Nisu bile vidljive farmakodinamičke interakcije.

Digoksin i drugi supstrati P-glikoproteina

Kinidin je inhibitor P-glikoproteina. Istovremena primjena kinidina i digoksina, supstrata P-glikoproteina, rezultira serumskim razinama digoksina koje mogu biti čak dvostruke. U bolesnika koji istovremeno uzimaju NUEDEXTU, koncentracije plazmatskog digoksina treba pomno nadzirati, a dozu digoksina smanjiti prema potrebi. Ostali supstrati P-glikoproteina, za koje se može uzeti u obzir smanjenje doze, uključuju tikagrelor i dabigatraneteksilat.

Alkohol

Potreban je oprez kada se ovaj lijek uzima u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, koji bi mogli povećati rizik od nuspojava, kao što su somnolencija i omaglica.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka NUEDEXTA u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama (štakori i kunići) pokazala su razvojnu toksičnost, uključujući teratogenost i smrtnost embrija (vidjeti dio 5.3).

Budući da ovaj lijek može prouzročiti oštećenje fetusa, ne preporučuje se tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Kinidin se u čovjeka izlučuje u majčino mlijeko, a nije poznato izlučuje li se deksstrometofan u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti prekinuti li dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja NUEDEXTOM uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu opaženi učinci na plodnost u ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

NUEDEXTA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na moguće učinke na središnji živčani sustav, kao što su somnolencija, omaglica i sinkopa ili oštećen vid (vidjeti dio 4.8) te im savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima, ako se u njih pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka NUEDEXTA ispitivana je tijekom 12 tjedana u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju provedenom u 326 bolesnika s pseudobulbarnim afektom kod kojih su temeljne bolesti bile amiotrofna lateralna skleroza (60%) ili multipla skleroza (40%), te u otvorenoj fazi produžetka praćenja s podskupinom bolesnika iz tog ispitivanja (253 bolesnika) dodatna 84 dana.

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su gastrointestinalni poremećaji (kao što su proljev, mučnina), poremećaji živčanog sustava (kao što su omaglica, glavobolja, somnolencija) i umor.

Za lijek NUEDEXTA prijavljene su ozbiljne nuspojave; to su mišićna spastičnost, depresija disanja i smanjena zasićenost krvi kisikom.

Deset bolesnika prekinulo je liječenje u sklopu ispitivanja zbog nuspojava na lijek, jedan od tih bolesnika zbog ozbiljne nuspojave na lijek (pogoršanje mišićne spastičnosti).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se smatralo da su barem moguće povezane s terapijom NUEDEXTOM, u placebo kontroliranoj i otvorenoj fazi produžetka gore spomenutog kliničkog ispitivanja, navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	oslabljen apetit
	Rijetko	anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	anksioznost
	Rijetko	bruksizam, stanje konfuzije, depresivno raspoloženje, depresija, dezorijentiranost, rano buđenje, zaravnjen afekt, halucinacije, impulzivno ponašanje, ravnodušnost, nesanica, nemir, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	Često	omaglica, glavobolja, somnolencija
	Manje često	disgeuzija, hipersomnija, grčevi mišića, sinkopa, pad
	Rijetko	poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, disartrijska, motorička disfunkcija, parestezija, parapareza, sedacija
Poremećaji oka	Rijetko	diplopija, zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	bolest kretanja, tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	atrioventrikularni blok prvog stupnja, produljen QT interval na elektrokardiogramu

	Rijetko	infarkt miokarda, palpitacije, ventrikularne ekstrasistole
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Rijetko	epistaksa, faringolaringealna bol, depresija disanja, rinoreja, zijevanje
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljevanje, mučnina
	Manje često	bol u trbuhu, konstipacija, suha usta, flatulencija, nelagodnost u trbuhu, povraćanje
	Rijetko	nenormalna stolica, dispepsija, gastritis, oralna hipoestezija, oralna parestezija, proktalgija, suhoća jezika
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	povišeni jetreni enzimi (GGT, AST, ALT)
	Rijetko	Kolelitijaza, povišen bilirubin u krvi, poremećeni nalazi funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip
	Rijetko	eritem, hiperhidroza, facijalna hipoestezija, noćna znojenja
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	mišićni grčevi
	Rijetko	mišićno-koštana ukočenost, mialgija, bol u vratu, bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Rijetko	spolna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
	Manje često	astenija, razdražljivost
	Rijetko	nelagodnost u prsima, bol u prsima, zimica, osjećaj vrućine, poremećen hod, bolest nalik gripi, vrućica, smanjena zasićenost kisikom
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Rijetko	ozljeda kostiju

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Procjena i liječenje predoziranja temelji se na iskustvu s pojedinačnim komponentama, dekstrometorfanom i kinidinom. Metabolizam dekstrometorfana inhibira kinidin, tako da nuspojave/štetne reakcije predoziranja zbog lijeka NUEDEXTA mogu biti teže ili ustrajnije nego one nastale kao posljedica predoziranja samo dekstrometorfanom.

U postupku razvoja ovog lijeka, ispitivane su kombinacije doza dekstrometorfan / kinidin koje su sadržavale do 6 puta više doze dekstrometorfana i 12 puta više doze kinidina. Najčešće nuspojave bile su blaga do umjerena mučnina, omaglica i glavobolja.

Dekstrometorfan

Nuspojave zbog predoziranja dekstrometorfanom uključuju mučninu, povraćanje, stupor, komu, depresiju disanja, napadaje, tahikardiju, hiperekscitabilnost i toksičku psihozu. Druge nuspojave uključuju ataksiju, nistagmus, distoniju, zamućen vid i promjene u refleksima mišića. Dekstrometorfan

može povećati rizik od serotoninskog sindroma, a taj se rizik povećava predoziranje, posebice ako je lijek uzet s drugim serotonergičnim agensima, SSRI ili tricikličkim antidepresivima.

Kinidin

Najvažniji učinci akutnog predoziranja jesu ventrikularne aritmije i hipotenzija. Drugi znakovi i simptomi predoziranja mogu uključivati povraćanje, proljev, tinitus, gubitak sluha za visoke frekvencije, vrtoglavicu, zamućen vid, diplopiju, fotofobiju, glavobolju, konfuziju i delirij.

Dok su terapijske doze kinidina za liječenje srčanih aritmija ili malarije uglavnom ≥ 10 puta više od doze kinidina u ovom lijeku, potencijalno fatalne srčane aritmije, uključujući *torsades de pointes*, mogu se razviti pri izloženosti kinidinu kakvo je moguće u slučaju predoziranja NUEDEXTOM.

Liječenje predoziranja

Kinidin

Liječenje srčanih učinaka (hemodinamički nestabilna polimorfna ventrikularna tahikardija (uključujući *torsades de pointes*)) uključuje ili trenutnu kardioverziju ili trenutnu normalizaciju ritma povećanjem frekvencije (overdrive pacing). Druge antiaritmike aktivnosti klase I (prokainamid) ili klase III treba izbjegavati (ako je moguće). Liječenje hipotenzije i drugih znakova i simptoma treba biti usmjereno na simptomatske i potporne mjere. Primjena aktivnog ugljena u konvencionalnoj dozi od 1 g/kg svakih 2 do 6 sati u polutekućem obliku, uz 8 ml/kg vode iz slavine, može povećati sistemske eliminaciju kinidina; ovu mjeru treba izbjegavati ako postoji ileus. Metode zakiseljavanja mokraće i dijaliza nisu pokazale korist. Lijekove koji odgađaju eliminaciju kinidina (cimetidin, inhibitori ugljične anhidraze, tijazidni diuretici) treba ukinuti, osim kad su neosporno potrebni.

Dekstrometofan

Liječenje predoziranja dektrometofanom treba biti usmjereno na simptomatske i potporne mjere. Može biti korisna lavaža želuca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; ATK oznaka: N07XX59

Dekstrometofan hidrobromid je farmakološki aktivni sastojak koji djeluje na središnji živčani sustav (SŽS). Kinidin sulfat specifičan je inhibitor oksidacijskog metabolizma ovisnog o CYP2D6, koji služi za povećanje sistemske bioraspoloživosti dektrometorfana.

Mehanizam djelovanja

Točni mehanizam kojim dektrometofan ostvaruje terapijski učinak u bolesnika s pseudobulbarnim afektom nije poznat. Kinidin povećava plazmatske razine dektrometorfana kompeticijskom inhibicijom citokroma P450 2D6 (CYP2D6), koji katalizira glavni put biotransformacije dektrometorfana.

Farmakodinamički učinci

Dekstrometofan je agonist receptora sigma-1 i nekompeticijski antagonist receptora NMDA. Osim toga, pokazuje afinitet za serotoninski prijenosnik (SERT) te za receptor 5-HT1B/D. Smatra se da dektrometofan svojim vezanjem na receptore NMDA, sigma-1, SERT i 5-HT1B/D ima modulacijski učinak na neurotransmisiju, uključujući glutamat, monoamine (uključujući serotonin), a također i na funkciju ionskih kanala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost dektrometorfana / kinidina u liječenju pseudobulbarnog afekta dokazana je u tri randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa, multicentrična klinička ispitivanja u ispitanika s pseudobulbarnim afektom u kojih su temeljne bolesti bile amiotrofna lateralna skleroza (ALS) ili

multipla skleroza (MS). Podobni bolesnici bili su oni s dijagnozom pseudobulbarnog afekta definiranom epizodama nevoljnih emocionalnih ekspresija smijeha i/ili plača koje nisu mogli kontrolirati, a koje su u raskoraku ili nerazmjeru s njihovim emocionalnim stanjem ili raspoloženjem.

U svim ispitivanjima ishod djelotvornosti bio je „broj epizoda smijeha i plača“ (epizode pseudobulbarnog afekta) i ispitanikovi rezultati na ljestvici labilnosti Centra za neurološka ispitivanja (Center for Neurologic Studies - Lability Scale, CNS-LS), validiranog samoocjenskog upitnika od 7 čestica koji kvantitativno mjeri učestalost i težinu pseudobulbarnog afekta. Rezultati CNS-LS kreću se u rasponu od najmanje 7 (bez simptoma) do najviše 35 bodova.

- Glavno ispitivanje (07-AVR-123)

U tom placebo kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 12 tjedana, 326 ispitanika s pseudobulbarnim afektom te ALS ili MS kao temeljnim bolestima, randomizirano je u skupine koje su 12 tjedana primale lijek NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) ili placebo (n=109).

Ispitanici su bili u dobi od 25 do 80 godina, prosječne dobi od približno 51 godinu. Otprilike njih 74% bili su bijelci, 4% crnci, 1% ispitanika bili su azijati a 19% latinoameričkog podrijetla. Od tih ispitanika, 60% imalo je ALS a 40% MS. Svi ispitanici imali su klinički relevantne simptome pseudobulbarnog afekta, izražene kao rezultat na ljestvici CNS-LS od 13 ili više.

Prosječne stope dnevnih epizoda pseudobulbarnog afekta na početku (izračunatih iz ukupnog broja epizoda zabilježenih u do 7 dana prije liječenja) bile su 4,7 u skupini NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 u skupini NUEDEXTA 15 mg/9 mg i 4,5 u skupini koja je primala placebo.

Srednje vrijednosti početnih rezultata na ljestvici CNS-LS iznosile su 19,8 u skupini NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 u skupini NUEDEXTA 15 mg/9 mg i 19,9 u skupini koja je primala placebo.

Da bi se procijenili dugoročni podaci, 253 ispitanika koji su završili dvostruko slijepu fazu ispitivanja mogli su se uključiti u otvorenu fazu produžeka ispitivanja i primati lijek NUEDEXTA 23 mg/9 mg još sljedeća 84 dana.

Učestalost epizoda pseudobulbarnog afekta mjerena kao „broj epizoda“ u obje skupine liječene NUEDEXTOM značajno se smanjila tijekom trajanja ispitivanja, postupnim smanjenjem od 47% odnosno 49% u odnosu na placebo (p<0,0001 za obje usporedbe).

Srednje vrijednost najmanjih kvadrata rezultata ljestvice CNS-LS bile su značajno smanjene na kraju liječenja u obje skupine u usporedbi s placebo (smanjenje za 8,2 točke za NUEDEXTU 23 mg/9 mg, smanjenje za 7,5 točaka za NUEDEXTA 15 mg/9 mg, smanjenje za 5,7 točaka za placebo). P-vrijednost za lijek NUEDEXTA 23 mg/9 mg naspram placebo bila je p=0,0002, a za lijek NUEDEXTA 15 mg/9 mg naspram placebo p=0,008.

U otvorenoj fazi ispitivanja od 12 tjedana (u kojoj su svi ispitanici primali NUEDEXTA 23 mg/9 mg) pokazalo se da se održao učinak opažen u razdoblju kontroliranom placebo.

- Ispitivanja s kombinacijama viših doza dekstrometorfan / kinidin

Provedena su dva dodatna ispitivanja faze III s višom kombiniranom dozom dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg. Viša doza kinidina primijenjena u tim ispitivanjima rezultirala bi približno 1,6 puta većom izloženošću dekstrometorfanu nego uz lijek NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Prvo ispitivanje trajalo je 4 tjedna i provedeno je u ispitanika s pseudobulbarnim afektom i ALS u podlozi, a drugo je trajalo 12 tjedana i provedeno je u ispitanika s MS u podlozi. U oba ispitivanja mjera primarnog ishoda, CNS-LS te mjera sekundarnog ishoda „broj epizoda smijeha i plača“, bile su statistički značajno smanjene primjenom kombinacije dekstrometorfan / kinidin.

Otvoreno sigurnosno ispitivanje u trajanju od 12 mjeseci, također s višom kombiniranom dozom dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg, uključilo je 553 ispitanika s pseudobulbarnim afektom povezanim s trideset i četiri različita neurološka stanja. Približno 30% ispitanika imalo je dijagnoze koje nisu bile ALS i MS, uključujući moždani udar, traumatsku ozljedu mozga, Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest i drugu demenciju, primarnu lateralnu sklerozu, progresivnu bulbarnu paralizu i progresivnu supranuklearnu paralizu. U ovom ispitivanju prikupljeni su samo podaci o sigurnosti; nisu opažena nova upozorenja u odnosu na sigurnost.

- Ispitivanja za procjenu učinaka na srčanu aktivnost

Učinak lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg (u 7 uzastopnih doza) na produljenje QTc intervala procijenjen je u randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju (osim za moksifloksacin), kontroliranom placebom i pozitivnom kontrolom (400 mg moksifloksacin) sveobuhvatnom ukriženom ispitivanju QT intervala provedenom natašte u 50 normalnih zdravih muškaraca i žena s genotipom ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6. Srednje vrijednosti promjena u QTcF iznosile su 6,8 ms za skupinu NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg i 9,1 ms za referentnu pozitivnu kontrolnu skupinu (moksifloksacin). Maksimalna prosječna razlika (95% gornje granice pouzdanosti) u odnosu na placebo nakon korekcije početnih vrijednosti bila je 10,3 (12,6) ms. Ova testna doza odgovarajuće predstavlja izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s fenotipom ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6.

Učinci suprat terapijskih doza dekstrometorfana / kinidina (23 mg / 26 mg i 46 mg / 53 mg, za 7 uzastopnih doza) na produljenje QTc intervala procijenjeni su u 36 zdravih dobrovoljaca u randomiziranom, placebom kontroliranom dvostruko slijepom ispitivanju s ukrižavanjem lijeka uz dodatnu otvorenu pozitivnu kontrolnu skupinu (400 mg moksifloksacina). Nakon doza dekstrometorfana / kinidina od 23 mg / 26 mg i 46 mg / 53 mg, maksimalne srednje vrijednosti razlika (95% gornje granice pouzdanosti) u odnosu na placebo iznosile su nakon korekcije početnih vrijednosti 10,2 (14,6) odnosno 18,4 (22,7) ms. Suprat terapijske doze odgovarajuće su pokazale povećanja izloženosti kinidinu zbog interakcija lijekova i disfunkcija organa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka NUEDEXTA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u pseudobulbarnom afektu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i ponovljenih kombiniranih doza lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ispitanici su pokazali približno 20 puta veću izloženost dekstrometorfanu u usporedbi s ispitanicima koji su primili dekstrometorfan bez kinidina.

Nakon ponavljanih doza NUEDEXTA 23 mg/9 mg i NUEDEXTA 15 mg/9 mg, maksimalna koncentracija dekstrometorfana u plazmi (C_{max}) dosegnuta je otprilike 3 do 4 sata poslije doze, a maksimalne koncentracije kinidina u plazmi dosegnute su otprilike 2 sata poslije doze.

U ekstenzivnih metabolizatora, srednje vrijednosti za C_{max} i AUC_{0-12} dekstrometorfana i dekstrometorfana povećale su se kada su se doze dekstrometorfana povećale s 15 mg na 23 mg a srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-12} kinidina bile su slične.

Srednja vrijednost C_{max} kinidina u plazmi nakon lijeka NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvaput na dan u ispitanika s pseudobulbarnim afektom, iznosila je 1 do 3% terapijskih koncentracija povezanih s djelotvornošću antiaritmika (2 do 5 $\mu\text{g/mL}$).

NUEDEXTA se može uzimati bez obzira na obroke, jer hrana ne utječe značajno na izloženost dekstrometorfanu i kinidinu.

Distribucija

Nakon primjene kombiniranog lijeka, vezanje proteina ostaje u osnovi jednako onome kao kad se radi o primjeni pojedinačnih komponenata. Dekstrometorfan se veže na proteine približno 60-70%, a kinidin približno 80-89%.

Biotransformacija i eliminacija

Dekstrometorfan se brzo metabolizira s pomoću enzima CYP2D6 u svoj primarni metabolit dekstorfan, koji se brzo glukuronizira i eliminira putem bubrega. Komponenta kinidina u NUEDEXTI služi za selektivnu inhibiciju oksidacijskog metabolizma dekstrometorfana ovisnog o CYP2D6, čime se povećavaju koncentracije dekstrometorfana u plazmi. Smatra se da u prisustvu kinidina oksidacijski metabolizam ovisan o CYP3A4 ima veću ulogu u eliminaciji dekstrometorfana.

Nakon primjene lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg u 14 ekstenzivnih metabolizatora, poluživot eliminacije dekstrometorfana bio je 18,8 sati a poluživot eliminacije kinidina 9,6 sati.

Kinidin se metabolizira putem enzima CYP3A4. Postoji nekoliko hidroksiliranih metabolita kinidina. Glavni je metabolit 3-hidroksikinidin, koji se s obzirom na učinke na srčanu aktivnost kao što je produljenje QT intervala, smatra barem upola farmakološki aktivnim u usporedbi s kinidinom. Trenutačno su dostupni tek ograničeni podaci o stupnju učinka inhibitora CYP3A4 na farmakokinetičke parametre kinidina i njegovih metabolita, uključujući potencijal za akumulaciju u stanju dinamičke ravnoteže.

Kada je pH mokraće manji od 7, oko 20% primijenjenog kinidina pojavi se nepromijenjeno u mokraći, ali ta frakcija padne na samo 5% ako je mokraća lužnatija. Klirens putem bubrega uključuje i glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju, ograničenu tubularnom reapsorpcijom (ovisnoj o pH).

Linearnost/nelinearnost

Plazmatske koncentracije dekstrometorfana i dekstorfana proporcionalne su dozi dekstrometorfana u prisustvu fiksne doze kinidina, kao što je ona koju sadrži NUEDEXTA. Koncentracije kinidina u plazmi proporcionalne su dozi kinidina.

Ispitivanja interakcije CYP P450 *in vitro*

Potencijal dekstrometorfana i kinidina da inhibiraju ili induciraju citokrom P450 *in vitro* procijenjen je na ljudskim mikrosomima. Dekstrometorfan u koncentracijama do 5 μM nije inhibirao (<20% inhibicije) nijedan od ispitanih izoenzima: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4 u mikrosomima ljudske jetre. Kinidin u koncentracijama do 5 μM nije inhibirao (<30% inhibicije) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP3A4 u ljudskim mikrosomima. Kinidin je inhibirao CYP2D6 uz pola maksimalne inhibitorne koncentracije (IC50) od manje od 0,05 μM . Ni dekstrometorfan ni kinidin nisu inducirali CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 u ljudskim hepatocitima pri koncentracijama do 4,8 μM .

Ispitivanja interakcije prijenosnika *in vitro*

Na temelju ispitivanja inhibicije prijenosnika, tijekom liječenja NUEDEXTOM ne očekuju se interakcije lijekova u odnosu na inhibiciju dekstrometorfana povezanu s P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ili BSEP. Pokazalo se da je dekstrometorfan blagi/umjereni inhibitor prijenosnika OCT1 *in vitro*. Nije poznata klinička važnost ovog opažanja za lijekove koji su supstrati OCT1, primjerice metformin.

Na temelju navoda iz literature, ne očekuju se interakcije lijekova kao rezultat inhibicije kinidina putem OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 i MATE2-K.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Farmakokinetike dekstrometorfana / kinidina nisu sustavno ispitivane u starijih ispitanika (u dobi >65 godina) iako su takvi ispitanici bili uključeni u klinički program (14% ≥65 godina, 2% ≥75 godina).

Analiza populacijske farmakokinetike provedene na 170 ispitanika (148 ispitanika u dobi <65 godina i 22 ispitanika u dobi ≥65 godina) koji su primali dekstrometorfan 23 mg / kinidin 26 mg, otkrila je sličnu farmakokinetiku u ispitanika <65 godina i onih ≥65 godina.

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike na temelju podataka za 109 ispitanika (75 muškaraca; 34 žene) nije pokazala vidljive spolne razlike s obzirom na farmakokinetiku dekstrometorfana / kinidina.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike u odnosu na rasnu pripadnost provedena na 109 ispitanika (21 bijelac; 71 latinoamerikanac; 18 crnaca) nije pokazala vidljive razlike s obzirom na farmakokinetiku dekstrometorfana / kinidina.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju kombinirane doze dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg dvaput na dan u 12 ispitanika s blagim (CLCR 50-80 ml/min) ili umjerenim (CLCR 30-50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega (za svako oštećenje 6 ispitanika) u usporedbi s 9 zdravih ispitanika (usklađenih po spolu, dobi i rasponu tjelesne težine s ispitanicima s oštećenjem), ispitanici su pokazali malu razliku u farmakokinetici kinidina ili dekstrometorfana u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Stoga prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Dekstrometorfan / kinidin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju kombinirane doze dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg dvaput na dan u 12 ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (kako je pokazala Child-Pugh metoda; po 6 ispitanika za svako oštećenje) u usporedbi s 9 zdravih ispitanika (usklađenih s ispitanicima s oštećenjem po spolu, dobi i rasponu tjelesne težine), ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su slične vrijednosti dekstrometorfana za AUC i C_{max} te klirens u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Blago do umjereni oštećenje funkcije jetre imalo je mali učinak na farmakokinetiku kinidina. Klirens kinidina nije zahvaćen, iako postoji povećan volumen distribucije koji dovodi do povećanog poluvremena eliminacije. Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su povećanu učestalost nuspojava. Stoga u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze, ali u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je voditi računa o dodatnom nadzoru zbog mogućih nuspojava. Povećanje doze, ako je potrebno, treba u tih bolesnika provoditi s oprezom. Ni sam dekstrometorfan ni kombinacija dekstrometorfan / kinidin nisu bili procijenjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakogenomika

Komponenta kinidina namijenjena je za inhibiciju CYP2D6 tako da se može postići viša izloženost dekstrometorfanu u usporedbi s izloženošću postignutom kada se dekstrometorfan daje sam. Nedostatak sposobnosti za metabolizaciju supstrata CYP2D6 uglavnom ima približno 7-8% bijelaca, 3-6% crnaca, 2-3% osoba arapskog podrijetla i 1-2% azijata pa su klasificirani kao slabi metabolizatori. Ne očekuje se da će komponenta kinidina pridonijeti učinkovitosti NUEDEXTE u slabih metabolizatora, ali su nuspojave komponente kinidina ipak moguće.

Približno 1-10% bijelaca, 5-30% crnaca, 12-40% osoba arapskog podrijetla i 1% azijata pokazalo je povećanu metaboličku aktivnost prema supstratima CYP2D6 i klasificirani su kao ultrabrizi metabolizatori. U takvih bolesnika određenih kao ultra brzi metabolizatori, dekstrometorfan se brzo metabolizira što dovodi do nižih, potencijalno subterapijskih koncentracija.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dekstrometorfana / kinidina u pedijatrijskih bolesnika nije ispitana (vidjeti dio 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik u odnosu na genotoksičnost ili kancerogeni potencijal, niti na oštećenje plodnosti.

U ispitivanjima embriofetalne i razvojne toksičnosti (štakori i kunići) s dekstrometorfan hidrobromidom / kinidin sulfatom, abnormalnosti su opažene pri srednjoj i visokoj dozi uz smanjenu osifikaciju pri najnižoj dozi u štakora, što je približno 1 i 50 puta više od doze u ljudi od 30/18 mg na dan izraženo na bazi mg/m². Doza bez učinka u kunića viša je 2 do 60 puta od doze preporučene u ljudi.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, ustanovljeno je neznatno razvojno zaostajanje potomstva pri srednjim i visokim dozama. Preživljenje mladunaca i njihova težina bili su neznatno smanjeni u odnosu na najnižu dozu, što je odgovaralo približno 1 i 50 puta više od doze u ljudi koja iznosi 30/18 mg/kg izraženo na bazi mg/m², za dekstrometorfan hidrobromid i kinidin sulfat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (172)

Tinta za označavanje

šelak glazura (20% esterificirana)
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Svaka bočica pakirana je u kartonsku kutiju.
Veličina pakiranja: 60 kapsula

Blister s prozirnim filmom na PVC podlozi, zatvoren aluminijskom folijom. Svaki blister pakiran je u omot.

Veličina pakiranja: 13 kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 23,11 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfan hidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 109,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Ciglasto-crvena želatinska kapsula, veličine 1, s oznakom „DMQ / 30-10“ otisnutom bijelom tintom na kapsuli i tri bijele pruge oko tijela kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NUEDEXTA indicirana je za simptomatsko liječenje pseudobulbarnog afekta u odraslih (vidjeti dio 4.4). Djelotvornost je ispitana samo u bolesnika u kojih su temeljne bolesti bile amiotrofna lateralna skleroza ili multipla skleroza (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka NUEDEXTA je 15 mg/9 mg jedanput na dan. Titracija preporučene doze provodi se prema sljedećem rasporedu:

- 1. tjedan (od 1. do 7. dana):
Bolesnik treba uzeti jednu kapsulu NUEDEXTA 15 mg/9 mg jedanput na dan, ujutro, prvih 7 dana.
- od 2. do 4. tjedna (od 8. do 28. dana):
Bolesnik treba uzeti jednu kapsulu NUEDEXTA 15 mg/9 mg, dva puta na dan, jednu ujutro i jednu navečer, s razmakom od 12 sati, tijekom 21 dana.
- od 4. tjedna nadalje:
Ako je s lijekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg postignut odgovarajući klinički odgovor, treba nastaviti s dozom koju je bolesnik uzimao od 2. do 4. tjedna.

Ako s lijekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg nije postignut odgovarajući klinički odgovor, potrebno je propisati NUEDEXTA 23 mg/9 mg, uzima se dvaput na dan, jedna ujutro i jedna navečer, s razmakom od 12 sati.

Maksimalna dnevna doza od 4. tjedna nadalje je NUEDEXTA 23 mg/9 mg, dvaput na dan.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, nego treba nastaviti sa sljedećom propisanom dozom u uobičajeno vrijeme. U razdoblju od 24 sata, ne smije se uzeti više od 2 kapsule, s razmakom od 12 sati između svake doze.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi ≥ 65 godina, da bi se uvjerljivo odredilo ima li razlika u njihovom odgovoru s obzirom na djelotvornost i sigurnost lijeka. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je sličnu farmakokinetiku u bolesnika u dobi < 65 godina i onih ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4). Međutim, s obzirom da je postojao trend prema povećanoj incidenciji nuspojava u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, u tih se bolesnika savjetuje dodatni nadzor zbog mogućih nuspojava. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73m²), potencijalne rizike povezane s primjenom ovog lijeka treba procijeniti u odnosu na medicinsku potrebu (vidjeti dio 5.2).

Genotip CYP2D6

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s nefunkcionalnim enzimom CYP2D6, koji se nazivaju slabi metabolizatori. Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s povećanom aktivnošću enzima CYP2D6, koji se nazivaju ultrabrzi metabolizatori, vidjeti dio 5.2. U slučaju neodgovarajućeg kliničkog odgovora, vidjeti preporučeni raspored titracije doze.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka NUEDEXTA u pedijatrijske populacije za simptomatsko liječenje pseudobulbarnog afekta.

Način primjene

Kapsule treba uzeti peroralno, otprilike u isto vrijeme svakoga dana. Kada se uzimaju dvije kapsule unutar 24 sata, preporučeni dozni interval iznosi 12 sati. Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s trombocitopenijom izazvanom kinidinom, kininom, meflokinom, bolesnici s hepatitisom, depresijom koštane srži ili sindromom poput lupusa u anamnezi (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji istovremeno primaju terapiju kinidinom, kininom ili meflokinom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s produljenim QT intervalom, sindromom prirođeno produljenog QT intervala ili anamnezom koja upućuje na ventrikularnu tahikardiju *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji istovremeno primaju terapiju tioridazinom, lijekom koji i značajno produljuje QT interval i primarno je metaboliziran enzimom CYP2D6. Posljedica interakcije s NUEDEXTOM može biti povećani učinak na QT interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnici s potpunim atrioventrikularnim (AV) blokom bez ugrađenih električnih stimulatora srca (pejsmejкера) ili bolesnici u kojih postoji visoki rizik od potpunog atrioventrikularnog bloka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji uzimaju inhibitore monoaminoksidaze (MAOI) ili koji su uzimali MAOI unutar 14 proteklih dana zbog opasnosti od ozbiljne i možda smrtonosne interakcije lijekova, uključujući serotoninški sindrom. Liječenje nekim inhibitorom monoaminoksidaze ne smije se započeti dok ne prođe najmanje 14 dana nakon obustave lijeka NUEDEXTA (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

NUEDEXTA je prikladna samo za liječenje pseudobulbarnog afekta, ali ne i drugih uzroka emocionalne nestabilnosti. Pseudobulbarni afekt je posljedica neurološke bolesti koja utječe na mozak, ili ozljede mozga, a definira se na temelju pojave epizoda nevoljnih izražavanja emocija, koje se ne mogu kontrolirati; smijeha i/ili plača koji nisu u skladu ili su u nerazmjeru s bolesnikovim emocionalnim stanjem ili raspoloženjem. Prije nego što se započne terapija NUEDEXTOM, bolesnike je potrebno temeljito pregledati i ispitati, kako bi se potvrdila dijagnoza pseudobulbarnog afekta. Za dijagnozu je bitna prisutnost temeljne neurološke bolesti za koju je poznato da može uzrokovati pojavu pseudobulbarnog afekta, te potvrda da su epizode emocionalne ekspresije u raskoraku ili nerazmjeru s bolesnikovim emocionalnim stanjem ili raspoloženjem.

Trombocitopenija

Kinidin u dozama višim od onih koje sadrži NUEDEXTA može prouzročiti imunološki posredovanu trombocitopeniju, koja može biti teška ili smrtonosna. Rizik od trombocitopenije povezan s nižom dozom kinidina, kakvu sadrži NUEDEXTA, nije poznat. Trombocitopeniji mogu prethoditi, ili se uz nju mogu pojaviti, nespecifični simptomi kao što su ošamućenost, zimica, vrućica, mučnina i povraćanje. Ako se pojavi trombocitopenija, terapiju NUEDEXTOM treba odmah prekinuti, osim kad je jasno da trombocitopenija nije povezana s lijekom. Slično tomu, liječenje ovim lijekom ne smije se ponovno početi u senzitiviranih bolesnika, jer se trombocitopenija može pojaviti brže i u težem obliku nego što je bila prvotna epizoda. Lijek se ne smije uzimati ako postoji sumnja na imunološki posredovanu trombocitopeniju, izazvanu strukturno povezanim djelatnim tvarima uključujući kinin i meflokin, jer bi moglo doći do ukrižene osjetljivosti. Obično, ali ne uvijek, trombocitopenija povezana s kinidinom nestaje unutar nekoliko dana nakon prekida davanja lijeka koji izaziva senzitivaciju.

Druge reakcije preosjetljivosti

Kinidin u višim dozama bio je povezan i sa sindromom sličnim lupusu koji uključuje poliartritis, katkad s pozitivnim testom na antinuklearna protutijela. Druge povezane nuspojave uključuju osip, bronhospazam, limfadenopatiju, hemolitičku anemiju, vaskulitis, uveitis, angioedem, agranulocitozu, sindrom *sicca*, mialgiju, povišenje serumskih razina koštano-mišićnih enzima i pneumonitis. Također, dekstrometorfan može biti povezan s reakcijama preosjetljivosti, uključujući urtikariju, angioedem i nedostatak zraka.

Hepatotoksičnost

Hepatitis, uključujući granulomatozni hepatitis, prijavljen je u bolesnika koji su primali kinidin, obično u prvih nekoliko tjedana terapije. Početni simptom može biti vrućica, a mogu se pojaviti i trombocitopenija ili drugi znakovi preosjetljivosti. NUEDEXTA se treba obustaviti ako se pojavi hepatitis, osim kad je jasno da nije povezan s liječenjem. U većini se slučajeva povuče kada se prekine terapija kinidinom.

Učinci na srce

NUEDEXTA može izazvati produljenje QTc intervala, a time i ventrikularnu tahikardiju *torsades de pointes*. Hipokalijemiju i hipomagnezijemiju treba ispraviti prije započinjanja terapije, a koncentracije kalija i magnezija u serumu treba nadzirati za vrijeme liječenja, ako je klinički indicirano. Kada se započinje terapija NUEDEXTOM u bolesnika s rizikom od produljenja QT intervala, potrebno je elektrokardiografski procijeniti (EKG) QT interval na početku te 2 sata nakon prve doze primijenjene natašte (slično vrijednosti T_{max} kinidina). To uključuje bolesnike s obiteljskom anamnezom nepravilnog QT intervala, istodobnim uzimanjem lijekova koji produljuju QT interval i bolesnike s hipertrofijom lijeve klijetke (LVH) i/ili disfunkcijom lijeve klijetke (LVD). Prisutnost LVH i LVD vjerojatnija je u bolesnika s kroničnom hipertenzijom, potvrđenom bolešću koronarnih arterija ili moždanim udarom u anamnezi.

Osobitu potencijalnu važnost imaju lijekovi koji se istovremeno uzimaju, a produljuju QT interval, a ujedno se metaboliziraju putem CYP2D6 (vidjeti niže). Kontraindicirana je istovremena uporaba tioridazina (vidjeti dio 4.3). Oprez je potreban kada se NUEDEXTA primjenjuje u kombinaciji s flekainidom, klorpromazinom i haloperidolom. Učinak kombinacije na QTc interval u bolesnika je potrebno procijeniti EKG-om prije i poslije primjene doze.

EKG procjenu treba ponoviti, ako se čimbenici rizika za produljenje QTc intervala značajno promijene tijekom terapije NUEDEXTOM. Ako bolesnici imaju simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu srčanih aritmija, npr. sinkopa ili palpitacije, davanje lijeka NUEDEXTA treba prekinuti i pričekati daljnju procjenu bolesnika.

Istovremena uporaba supstrata / inhibitora CYP2D6

Kinidin u lijeku NUEDEXTA inhibira CYP2D6 u bolesnika u kojih CYP2D6 inače nije genetski odsutan ili je slabo aktivan („slabi metabolizatori CYP2D6“ vidjeti „Farmakogenomika“ u dijelu 5.2). S obzirom na taj učinak na CYP2D6, akumulacija glavne tvari lijeka i/ili nemogućnost stvaranja aktivnog metabolita mogu utjecati na sigurnost i/ili djelotvornost lijeka koji se uzima istovremeno s NUEDEXTOM koju metabolizira CYP2D6 (vidjeti dio 4.5). Lijekove koji ovise o metabolizmu CYP2D6, osobito one s relativno uskim terapijskim indeksom, treba općenito izbjegavati za vrijeme terapije NUEDEXTOM, a bolesnicima treba dati upute u skladu s tim. Kada se smatra da je neophodna istovremena upotreba lijeka koji je supstrat CYP2D6, dozu supstrata CYP2D6 treba smanjiti kako je odgovarajuće prema farmakokinetici uključenog supstrata (vidjeti dio 4.5). Provjera lijekova koje bolesnik trenutačno uzima važan je dio procjene bolesnika kojima se predlaže terapija NUEDEXTOM.

Serotoninski sindrom

Kada se NUEDEXTA uzima s drugim serotoninergičkim lijekovima, rizik od „serotoninskog sindroma“ može se povećati zbog farmakodinamičkih interakcija. Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promijenjeni mentalni status, hipertenziju, nemir, mioklonus, hipertermiju, hiperrefleksiju, dijaforezu, drhtanje i tremor. Ako se pojave ovi simptomi, liječenje treba prekinuti. Kontraindicirana je kombinacija s MAOI (vidjeti dio 4.3). Triciklički antidepresivi (TCA, npr. desipramin, nortriptilin, imipramin, amitriptilin) metaboliziraju se putem CYP2D6, pa su stoga također podložni farmakokinetičkoj interakciji s kinidinom. S obzirom na farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije, ne preporučuje se istovremena primjena lijeka NUEDEXTA i tricikličkih antidepresiva, zbog povećanog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5). Ako su bolesnici istovremeno liječeni inhibitorima selektivne ponovne pohrane serotonina (SSRI), potrebno je postupati oprezno.

Omaglica

NUEDEXTA može prouzročiti omaglicu (vidjeti dio 4.8). Potrebno je poduzeti mjere kako bi se smanjila opasnost od padova, osobito u bolesnika s motoričkim oštećenjem koje utječe na držanje/hod ili u onih s padovima u anamnezi.

Antikolinergički učinci kinidina

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg pogoršanja kliničkog stanja u miasteniji gravis i drugim stanjima na koja mogu loše utjecati antikolinergički učinci.

Zloraba lijeka i ovisnost

Dekstrometorfan je nekompeticijski antagonist niskog afiniteta za receptore NMDA i agonist receptora sigma-1, koji nije sustavno ispitan u životinja ili ljudi u odnosu na mogućnost zlorabe, podnošljivost ili tjelesnu ovisnost. Međutim, slučajevi zlorabe dekstrometorfana prijavljeni su uglavnom u adolescenata.

Zbog moguće zlorabe dekstrometorfana, liječnici trebaju procijeniti bolesnika s obzirom na zlorabu droga u anamnezi te pažljivo pratiti takve bolesnike zbog znakova pogrešne upotrebe ili zlorabe (npr. razvoj tolerancije, povećanje doze, ovisničko ponašanje).

Osim toga, održavanje kliničkog učinka lijeka NUEDEXTA u bolesnika treba redovito nadzirati na dugi rok u odnosu na podnošljivost, kako bi se potvrdila stalna korist lijeka.

Upozorenje na laktozu

NUEDEXTA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Inhibitori monoaminoksidaze

NUEDEXTA se ne smije uzimati s inhibitorima monoaminoksidaze (MAOI), kao što su fenelzin i moklobemid ili ga ne smiju uzimati bolesnici koji su uzimali MAOI unutar prethodnih 14 dana, zbog rizika od pojave serotoninškog sindroma (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP3A4

Kinidin se metabolizira enzimom CYP3A4. Može se očekivati da će istovremena primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 povećati razine kinidina u plazmi, što bi moglo povećati rizik koji se odnosi na produljenje QTc intervala. Za vrijeme terapije NUEDEXTOM potrebno je izbjegavati snažne i umjerene inhibitore CYP3A4. Oni uključuju, ali nisu ograničeni samo na njih, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, sok od grejpa i verapamil. Ako se istovremeno liječenje snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 smatra potrebnim, preporučuje se da se prije primjene lijeka NUEDEXTA, a nakon toga u odgovarajućim vremenskim točkama, provodi procjena QT intervala elektrokardiogramom (EKG).

Induktori jetrenih enzima

Kinidin se metabolizira enzimom CYP3A4. Snažni induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, gospina trava / *Hypericum perforatum*) mogu ubrzati metabolizam kinidina, rezultirajući nižim koncentracijama u plazmi te otuda smanjenom inhibicijom CYP2D6. To može dovesti do nižih, potencijalno subterapijskih plazmatskih koncentracija dekstrometorfana i smanjene djelotvornosti lijeka NUEDEXTA.

Supstrati CYP2D6

Kinidin je snažan inhibitor CYP2D6. Terapija NUEDEXTOM stoga može rezultirati povišenim plazmatskim razinama istovremeno primijenjenih lijekova koji se opsežno metaboliziraju putem CYP2D6. Supstrati CYP2D6 uključuju određene beta blokatore kao što je metoprolol, antipsihotike kao što su haloperidol, perfenazin i aripiprazol, antidepresive kao što su nortriptilin, imipramin, amitriptilin i desipramin, kemoterapijske lijekove tamoksifen i atomoksetin, inhibitor prijenosnika noradrenalina. Kontraindiciran je tioridazin, supstrat CYP2D6 koji također produljuje QT interval (vidjeti dio 4.3). Oprez zahtijeva istovremena upotreba flekainida, klorpromazina ili haloperidola, supstrata CYP2D6 koji također produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4).

U slučaju predliješkova, kojima je djelovanje posredovano metabolitima koje stvara CYP2D6 (primjerice kodein i hidrokodon, čije se analgetički i antitusivni učinci čine posredovani morfinom i hidromorfonom), djelotvornost može biti bitno smanjena lijekom NUEDEXTA, zbog inhibicije CYP2D6, čime se ometa stvaranje aktivnog metabolita.

Interakcije lijekova s desipraminom i paroksetinom ispitivane su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kombiniranom dozom dekstrometorfana / kinidina (dekstrometorfan 23 mg / kinidin 26 mg) višom nego što je u ovom lijeku; rezultati ispitivanja opisani su u narednim odlomcima. Druge interakcije lijekova sa supstratima CYP2D6 nisu sistematski ispitivane.

Desipramin (supstrat CYP2D6)

Triciklički antidepresiv desipramin metabolizira se prvenstveno putem CYP2D6. Ispitivanje interakcije lijekova provedeno je između više kombinirane doze deksstrometorfana / kinidina (deksstrometofan 23 mg / kinidin 26 mg) i desipramina 25 mg. Kombinacija doze deksstrometofan / kinidin povećala je razine desipramina u stanju dinamičke ravnoteže otprilike 8 puta. Ne preporučuje se istovremena uporaba lijeka NUEDEXTA i tricikličkih antidepresiva (vidjeti dio 4.4).

Paroksetin (inhibitor i supstrat CYP2D6)

Paroksetin, inhibitor selektivne ponovne pohrane serotonina (SSRI) metabolizira se prvenstveno putem CYP2D6 i također je snažan inhibitor CYP2D6. U ispitivanju interakcija lijekova, paroksetinu je u stanju dinamičke ravnoteže dodana viša kombinirana doza deksstrometorfana / kinidina (deksstrometofan 23 mg / kinidin 26 mg). Izloženost paroksetinu (AUC_{0-24}) povećala se 1,7 puta, a C_{max} 1,5 puta. Ako je propisana istovremena primjena lijeka NUEDEXTA i paroksetina, potrebno je smanjiti početnu dozu paroksetina. Dozu paroksetina tada se može prilagoditi na temelju kliničkog odgovora; međutim, ne preporučuje se doza veća od 35 mg na dan.

Antagonisti NMDA receptora (memantin)

I deksstrometofan i memantin antagonisti su *N*-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora, što bi teoretski moglo rezultirati aditivnim učinkom na NMDA receptore i potencijalno povećanom incidencijom nuspojava. Ispitivanje interakcije lijekova provedeno je između više kombinirane doze deksstrometorfana / kinidina (deksstrometofan 23 mg / kinidin 26 mg) i memantina 20 mg na dan. Nije bilo značajne razlike u koncentracijama deksstrometorfana i deksstrometorfana u plazmi prije i poslije primjene memantina i nije bilo učinka na koncentraciju memantina u plazmi prije i poslije primjene deksstrometorfana / kinidina. Dodatkom memantina, koncentracija kinidina u plazmi povećala se za 20-30%. Nisu bile vidljive farmakodinamičke interakcije.

Digoksin i drugi supstrati P-glikoproteina

Kinidin je inhibitor P-glikoproteina. Istovremena primjena kinidina i digoksina, supstrata P-glikoproteina, rezultira serumskim razinama digoksina koje mogu biti čak dvostruke. U bolesnika koji istovremeno uzimaju NUEDEXTU, koncentracije plazmatskog digoksina treba pomno nadzirati, a dozu digoksina smanjiti prema potrebi. Ostali supstrati P-glikoproteina, za koje se može uzeti u obzir smanjenje doze, uključuju tikagrelor i dabigatraneteksilat.

Alkohol

Potreban je oprez kada se ovaj lijek uzima u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima s centralnim djelovanjem, koji bi mogli povećati rizik od nuspojava, kao što su somnolencija i omaglica.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka NUEDEXTA u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama (štakori i kunići) pokazala su razvojnu toksičnost, uključujući teratogenost i smrtnost embrija (vidjeti dio 5.3).

Budući da ovaj lijek može prouzročiti oštećenje fetusa, ne preporučuje se tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Kinidin se u čovjeka izlučuje u majčino mlijeko, a nije poznato izlučuje li se deksstrometofan u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti prekinuti li dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja NUEDEXTOM uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu opaženi učinci na plodnost u ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

NUEDEXTA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na moguće učinke na središnji živčani sustav, kao što su somnolencija, omaglica i sinkopa ili oštećen vid (vidjeti dio 4.8) te im savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima, ako se u njih pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka NUEDEXTA ispitivana je tijekom 12 tjedana u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju provedenom u 326 bolesnika s pseudobulbarnim afektom kod kojih su temeljne bolesti bile amiotrofna lateralna skleroza (60%) ili multipla skleroza (40%), te u otvorenoj fazi produžetka praćenja s podskupinom bolesnika iz tog ispitivanja (253 bolesnika) dodatna 84 dana.

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su gastrointestinalni poremećaji (kao što su proljev, mučnina), poremećaji živčanog sustava (kao što su omaglica, glavobolja, somnolencija) i umor.

Za lijek NUEDEXTA prijavljene su ozbiljne nuspojave; to su mišićna spastičnost, depresija disanja i smanjena zasićenost krvi kisikom.

Deset bolesnika prekinulo je liječenje u sklopu ispitivanja zbog nuspojava na lijek, jedan od tih bolesnika zbog ozbiljne nuspojave na lijek (pogoršanje mišićne spastičnosti).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se smatralo da su barem moguće povezane s terapijom NUEDEXTOM, u placebo kontroliranoj i otvorenoj fazi produžetka gore spomenutog kliničkog ispitivanja, navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	oslabljen apetit
	Rijetko	anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	anksioznost
	Rijetko	bruksizam, stanje konfuzije, depresivno raspoloženje, depresija, dezorijentiranost, rano buđenje, zaravnjen afekt, halucinacije, impulzivno ponašanje, ravnodušnost, nesanica, nemir, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	Često	omaglica, glavobolja, somnolencija
	Manje često	disgeuzija, hipersomnija, grčevi mišića, sinkopa, pad
	Rijetko	poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, disartrijska, motorička disfunkcija, parestezija, parapareza, sedacija
Poremećaji oka	Rijetko	diplopija, zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	bolest kretanja, tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	atrioventrikularni blok prvog stupnja, produljen QT interval na elektrokardiogramu

	Rijetko	infarkt miokarda, palpitacije, ventrikularne ekstrasistole
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Rijetko	epistaksa, faringolaringealna bol, depresija disanja, rinoreja, zijevanje
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljev, mučnina
	Manje često	bol u trbuhu, konstipacija, suha usta, flatulencija, nelagoda u trbuhu, povraćanje
	Rijetko	nenormalna stolica, dispepsija, gastritis, oralna hipoestezija, oralna parestezija, proktalgija, suhoća jezika
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	povišeni jetreni enzimi (GGT, AST, ALT)
	Rijetko	Kolelitijaza, povišen bilirubin u krvi, poremećeni nalazi funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip
	Rijetko	eritem, hiperhidroza, facijalna hipoestezija, noćna znojenja
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	mišićni grčevi
	Rijetko	mišićno-koštana ukočenost, mialgija, bol u vratu, bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Rijetko	spolna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
	Manje često	astenija, razdražljivost
	Rijetko	nelagoda u prsima, bol u prsima, zimica, osjećaj vrućine, poremećen hod, bolest nalik gripi, vrućica, smanjena zasićenost kisikom
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Rijetko	ozljeda kostiju

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Procjena i liječenje predoziranja temelji se na iskustvu s pojedinačnim komponentama, dekstrometorfanom i kinidinom. Metabolizam dekstrometorfana inhibira kinidin, tako da nuspojave/štetne reakcije predoziranja zbog lijeka NUEDEXTA mogu biti teže ili ustrajnije nego one nastale kao posljedica predoziranja samo dekstrometorfanom.

U postupku razvoja ovog lijeka, ispitivane su kombinacije doza dekstrometorfan / kinidin koje su sadržavale do 6 puta više doze dekstrometorfana i 12 puta više doze kinidina. Najčešće nuspojave bile su blaga do umjerena mučnina, omaglica i glavobolja.

Dekstrometorfan

Nuspojave zbog predoziranja dekstrometorfanom uključuju mučninu, povraćanje, stupor, komu, depresiju disanja, napadaje, tahikardiju, hiperekscitabilnost i toksičku psihozu. Druge nuspojave uključuju ataksiju, nistagmus, distoniju, zamućen vid i promjene u refleksima mišića. Dekstrometorfan

može povećati rizik od serotoninskog sindroma, a taj se rizik povećava predoziranje, posebice ako je lijek uzet s drugim serotonergičnim agensima, SSRI ili tricikličkim antidepresivima.

Kinidin

Najvažniji učinci akutnog predoziranja jesu ventrikularne aritmije i hipotenzija. Drugi znakovi i simptomi predoziranja mogu uključivati povraćanje, proljev, tinitus, gubitak sluha za visoke frekvencije, vrtoglavicu, zamućen vid, diplopiju, fotofobiju, glavobolju, konfuziju i delirij.

Dok su terapijske doze kinidina za liječenje srčanih aritmija ili malarije uglavnom ≥ 10 puta više od doze kinidina u ovom lijeku, potencijalno fatalne srčane aritmije, uključujući *torsades de pointes*, mogu se razviti pri izloženosti kinidinu kakvo je moguće u slučaju predoziranja NUEDEXTOM.

Liječenje predoziranja

Kinidin

Liječenje srčanih učinaka (hemodinamički nestabilna polimorfna ventrikularna tahikardija (uključujući *torsades de pointes*)) uključuje ili trenutnu kardioverziju ili trenutnu normalizaciju ritma povećanjem frekvencije (overdrive pacing). Druge antiaritmike aktivnosti klase I (prokainamid) ili klase III treba izbjegavati (ako je moguće). Liječenje hipotenzije i drugih znakova i simptoma treba biti usmjereno na simptomatske i potporne mjere. Primjena aktivnog ugljena u konvencionalnoj dozi od 1 g/kg svakih 2 do 6 sati u polutekućem obliku, uz 8 ml/kg vode iz slavine, može povećati sistemske eliminaciju kinidina; ovu mjeru treba izbjegavati ako postoji ileus. Metode zakiseljavanja mokraće i dijaliza nisu pokazale korist. Lijekove koji odgađaju eliminaciju kinidina (cimetidin, inhibitori ugljične anhidraze, tijazidni diuretici) treba ukinuti, osim kad su neosporno potrebni.

Dekstrometorfan

Liječenje predoziranja dektrometorfanom treba biti usmjereno na simptomatske i potporne mjere. Može biti korisna lavaža želuca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; ATK oznaka: N07XX59

Dekstrometorfan hidrobromid je farmakološki aktivni sastojak koji djeluje na središnji živčani sustav (SŽS). Kinidin sulfat specifičan je inhibitor oksidacijskog metabolizma ovisnog o CYP2D6, koji služi za povećanje sistemske bioraspoloživosti dektrometorfana.

Mehanizam djelovanja

Točni mehanizam kojim dektrometorfan ostvaruje terapijski učinak u bolesnika s pseudobulbarnim afektom nije poznat. Kinidin povećava plazmatske razine dektrometorfana kompeticijskom inhibicijom citokroma P450 2D6 (CYP2D6), koji katalizira glavni put biotransformacije dektrometorfana.

Farmakodinamički učinci

Dekstrometorfan je agonist receptora sigma-1 i nekompeticijski antagonist receptora NMDA. Osim toga, pokazuje afinitet za serotoninski prijenosnik (SERT) te za receptor 5-HT1B/D. Smatra se da dektrometorfan svojim vezanjem na receptore NMDA, sigma-1, SERT i 5-HT1B/D ima modulacijski učinak na neurotransmisiju, uključujući glutamat, monoamine (uključujući serotonin), a također i na funkciju ionskih kanala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost dektrometorfana / kinidina u liječenju pseudobulbarnog afekta dokazana je u tri randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa, multicentrična klinička ispitivanja u ispitanika s pseudobulbarnim afektom u kojih su temeljne bolesti bile amiotrofna lateralna skleroza (ALS) ili

multipla skleroza (MS). Podobni bolesnici bili su oni s dijagnozom pseudobulbarnog afekta definiranom epizodama nevoljnih emocionalnih ekspresija smijeha i/ili plača koje nisu mogli kontrolirati, a koje su u raskoraku ili nerazmjeru s njihovim emocionalnim stanjem ili raspoloženjem.

U svim ispitivanjima ishod djelotvornosti bio je „broj epizoda smijeha i plača“ (epizode pseudobulbarnog afekta) i ispitanikovi rezultati na ljestvici labilnosti Centra za neurološka ispitivanja (Center for Neurologic Studies - Lability Scale, CNS-LS), validiranog samoocjenskog upitnika od 7 čestica koji kvantitativno mjeri učestalost i težinu pseudobulbarnog afekta. Rezultati CNS-LS kreću se u rasponu od najmanje 7 (bez simptoma) do najviše 35 bodova.

- Glavno ispitivanje (07-AVR-123)

U tom placebo kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 12 tjedana, 326 ispitanika s pseudobulbarnim afektom te ALS ili MS kao temeljnim bolestima, randomizirano je u skupine koje su 12 tjedana primale lijek NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) ili placebo (n=109).

Ispitanici su bili u dobi od 25 do 80 godina, prosječne dobi od približno 51 godinu. Otprilike njih 74% bili su bijelci, 4% crnci, 1% ispitanika bili su azijati a 19% latinoameričkog podrijetla. Od tih ispitanika, 60% imalo je ALS a 40% MS. Svi ispitanici imali su klinički relevantne simptome pseudobulbarnog afekta, izražene kao rezultat na ljestvici CNS-LS od 13 ili više.

Prosječne stope dnevnih epizoda pseudobulbarnog afekta na početku (izračunatih iz ukupnog broja epizoda zabilježenih u do 7 dana prije liječenja) bile su 4,7 u skupini NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 u skupini NUEDEXTA 15 mg/9 mg i 4,5 u skupini koja je primala placebo.

Srednje vrijednosti početnih rezultata na ljestvici CNS-LS iznosile su 19,8 u skupini NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 u skupini NUEDEXTA 15 mg/9 mg i 19,9 u skupini koja je primala placebo.

Da bi se procijenili dugoročni podaci, 253 ispitanika koji su završili dvostruko slijepu fazu ispitivanja mogli su se uključiti u otvorenu fazu produžeka ispitivanja i primati lijek NUEDEXTA 23 mg/9 mg još sljedeća 84 dana.

Učestalost epizoda pseudobulbarnog afekta mjerena kao „broj epizoda“ u obje skupine liječene NUEDEXTOM značajno se smanjila tijekom trajanja ispitivanja, postupnim smanjenjem od 47% odnosno 49% u odnosu na placebo (p<0,0001 za obje usporedbe).

Srednje vrijednost najmanjih kvadrata rezultata ljestvice CNS-LS bile su značajno smanjene na kraju liječenja u obje skupine u usporedbi s placebo (smanjenje za 8,2 točke za NUEDEXTU 23 mg/9 mg, smanjenje za 7,5 točaka za NUEDEXTA 15 mg/9 mg, smanjenje za 5,7 točaka za placebo). P-vrijednost za lijek NUEDEXTA 23 mg/9 mg naspram placebo bila je p=0,0002, a za lijek NUEDEXTA 15 mg/9 mg naspram placebo p=0,008.

U otvorenoj fazi ispitivanja od 12 tjedana (u kojoj su svi ispitanici primali NUEDEXTA 23 mg/9 mg) pokazalo se da se održao učinak opažen u razdoblju kontroliranom placebo.

- Ispitivanja s kombinacijama viših doza dekstrometorfan / kinidin

Provedena su dva dodatna ispitivanja faze III s višom kombiniranom dozom dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg. Viša doza kinidina primijenjena u tim ispitivanjima rezultirala bi približno 1,6 puta većom izloženošću dekstrometorfanu nego uz lijek NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Prvo ispitivanje trajalo je 4 tjedna i provedeno je u ispitanika s pseudobulbarnim afektom i ALS u podlozi, a drugo je trajalo 12 tjedana i provedeno je u ispitanika s MS u podlozi. U oba ispitivanja mjera primarnog ishoda, CNS-LS te mjera sekundarnog ishoda „broj epizoda smijeha i plača“, bile su statistički značajno smanjene primjenom kombinacije dekstrometorfan / kinidin.

Otvoreno sigurnosno ispitivanje u trajanju od 12 mjeseci, također s višom kombiniranom dozom dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg, uključilo je 553 ispitanika s pseudobulbarnim afektom povezanim s trideset i četiri različita neurološka stanja. Približno 30% ispitanika imalo je dijagnoze koje nisu bile ALS i MS, uključujući moždani udar, traumatsku ozljedu mozga, Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest i drugu demenciju, primarnu lateralnu sklerozu, progresivnu bulbarnu paralizu i progresivnu supranuklearnu paralizu. U ovom ispitivanju prikupljeni su samo podaci o sigurnosti; nisu opažena nova upozorenja u odnosu na sigurnost.

- Ispitivanja za procjenu učinaka na srčanu aktivnost

Učinak lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg (u 7 uzastopnih doza) na produljenje QTc intervala procijenjen je u randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju (osim za moksifloksacin), kontroliranom placebom i pozitivnom kontrolom (400 mg moksifloksacin) sveobuhvatnom ukriženom ispitivanju QT intervala provedenom natašte u 50 normalnih zdravih muškaraca i žena s genotipom ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6. Srednje vrijednosti promjena u QTcF iznosile su 6,8 ms za skupinu NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg i 9,1 ms za referentnu pozitivnu kontrolnu skupinu (moksifloksacin). Maksimalna prosječna razlika (95% gornje granice pouzdanosti) u odnosu na placebo nakon korekcije početnih vrijednosti bila je 10,3 (12,6) ms. Ova testna doza odgovarajuće predstavlja izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s fenotipom ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6.

Učinci suprat terapijskih doza dekstrometorfana / kinidina (23 mg / 26 mg i 46 mg / 53 mg, za 7 uzastopnih doza) na produljenje QTc intervala procijenjeni su u 36 zdravih dobrovoljaca u randomiziranom, placebom kontroliranom dvostruko slijepom ispitivanju s ukrižavanjem lijeka uz dodatnu otvorenu pozitivnu kontrolnu skupinu (400 mg moksifloksacina). Nakon doza dekstrometorfana / kinidina od 23 mg / 26 mg i 46 mg / 53 mg, maksimalne srednje vrijednosti razlika (95% gornje granice pouzdanosti) u odnosu na placebo iznosile su nakon korekcije početnih vrijednosti 10,2 (14,6) odnosno 18,4 (22,7) ms. Suprat terapijske doze odgovarajuće su pokazale povećanja izloženosti kinidinu zbog interakcija lijekova i disfunkcija organa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka NUEDEXTA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u pseudobulbarnom afektu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne i ponovljenih kombiniranih doza lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ispitanici su pokazali približno 20 puta veću izloženost dekstrometorfanu u usporedbi s ispitanicima koji su primili dekstrometorfan bez kinidina.

Nakon ponavljanih doza NUEDEXTA 23 mg/9 mg i NUEDEXTA 15 mg/9 mg, maksimalna koncentracija dekstrometorfana u plazmi (C_{max}) dosegnuta je otprilike 3 do 4 sata poslije doze, a maksimalne koncentracije kinidina u plazmi dosegnute su otprilike 2 sata poslije doze.

U ekstenzivnih metabolizatora, srednje vrijednosti za C_{max} i AUC_{0-12} dekstrometorfana i dekstrometorfana povećale su se kada su se doze dekstrometorfana povećale s 15 mg na 23 mg a srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-12} kinidina bile su slične.

Srednja vrijednost C_{max} kinidina u plazmi nakon lijeka NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvaput na dan u ispitanika s pseudobulbarnim afektom, iznosila je 1 do 3% terapijskih koncentracija povezanih s djelotvornošću antiaritmika (2 do 5 $\mu\text{g/mL}$).

NUEDEXTA se može uzimati bez obzira na obroke, jer hrana ne utječe značajno na izloženost dekstrometorfanu i kinidinu.

Distribucija

Nakon primjene kombiniranog lijeka, vezanje proteina ostaje u osnovi jednako onome kao kad se radi o primjeni pojedinačnih komponenata. Dekstrometorfan se veže na proteine približno 60-70%, a kinidin približno 80-89%.

Biotransformacija i eliminacija

Dekstrometorfan se brzo metabolizira s pomoću enzima CYP2D6 u svoj primarni metabolit dekstorfan, koji se brzo glukuronizira i eliminira putem bubrega. Komponenta kinidina u NUEDEXTI služi za selektivnu inhibiciju oksidacijskog metabolizma dekstrometorfana ovisnog o CYP2D6, čime se povećavaju koncentracije dekstrometorfana u plazmi. Smatra se da u prisustvu kinidina oksidacijski metabolizam ovisan o CYP3A4 ima veću ulogu u eliminaciji dekstrometorfana.

Nakon primjene lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg u 14 ekstenzivnih metabolizatora, poluživot eliminacije dekstrometorfana bio je 18,8 sati a poluživot eliminacije kinidina 9,6 sati.

Kinidin se metabolizira putem enzima CYP3A4. Postoji nekoliko hidroksiliranih metabolita kinidina. Glavni je metabolit 3-hidroksikinidin, koji se s obzirom na učinke na srčanu aktivnost kao što je produljenje QT intervala, smatra barem upola farmakološki aktivnim u usporedbi s kinidinom. Trenutačno su dostupni tek ograničeni podaci o stupnju učinka inhibitora CYP3A4 na farmakokinetičke parametre kinidina i njegovih metabolita, uključujući potencijal za akumulaciju u stanju dinamičke ravnoteže.

Kada je pH mokraće manji od 7, oko 20% primijenjenog kinidina pojavi se nepromijenjeno u mokraći, ali ta frakcija padne na samo 5% ako je mokraća lužnatija. Klirens putem bubrega uključuje i glomerularnu filtraciju i aktivnu tubularnu sekreciju, ograničenu tubularnom reapsorpcijom (ovisnoj o pH).

Linearnost/nelinearnost

Plazmatske koncentracije dekstrometorfana i dekstorfana proporcionalne su dozi dekstrometorfana u prisustvu fiksne doze kinidina, kao što je ona koju sadrži NUEDEXTA. Koncentracije kinidina u plazmi proporcionalne su dozi kinidina.

Ispitivanja interakcije CYP P450 *in vitro*

Potencijal dekstrometorfana i kinidina da inhibiraju ili induciraju citokrom P450 *in vitro* procijenjen je na ljudskim mikrosomima. Dekstrometorfan u koncentracijama do 5 μM nije inhibirao (<20% inhibicije) nijedan od ispitanih izoenzima: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4 u mikrosomima ljudske jetre. Kinidin u koncentracijama do 5 μM nije inhibirao (<30% inhibicije) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ili CYP3A4 u ljudskim mikrosomima. Kinidin je inhibirao CYP2D6 uz pola maksimalne inhibitorne koncentracije (IC50) od manje od 0,05 μM . Ni dekstrometorfan ni kinidin nisu inducirali CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 u ljudskim hepatocitima pri koncentracijama do 4,8 μM .

Ispitivanja interakcije prijenosnika *in vitro*

Na temelju ispitivanja inhibicije prijenosnika, tijekom liječenja NUEDEXTOM ne očekuju se interakcije lijekova u odnosu na inhibiciju dekstrometorfana povezanu s P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ili BSEP. Pokazalo se da je dekstrometorfan blagi/umjereni inhibitor prijenosnika OCT1 *in vitro*. Nije poznata klinička važnost ovog opažanja za lijekove koji su supstrati OCT1, primjerice metformin.

Na temelju navoda iz literature, ne očekuju se interakcije lijekova kao rezultat inhibicije kinidina putem OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 i MATE2-K.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Farmakokinetike dekstrometorfana / kinidina nisu sustavno ispitivane u starijih ispitanika (u dobi >65 godina) iako su takvi ispitanici bili uključeni u klinički program (14% ≥65 godina, 2% ≥75 godina).

Analiza populacijske farmakokinetike provedene na 170 ispitanika (148 ispitanika u dobi <65 godina i 22 ispitanika u dobi ≥65 godina) koji su primali dekstrometorfan 23 mg / kinidin 26 mg, otkrila je sličnu farmakokinetiku u ispitanika <65 godina i onih ≥65 godina.

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike na temelju podataka za 109 ispitanika (75 muškaraca; 34 žene) nije pokazala vidljive spolne razlike s obzirom na farmakokinetiku dekstrometorfana / kinidina.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike u odnosu na rasnu pripadnost provedena na 109 ispitanika (21 bijelac; 71 latinoamerikanac; 18 crnaca) nije pokazala vidljive razlike s obzirom na farmakokinetiku dekstrometorfana / kinidina.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju kombinirane doze dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg dvaput na dan u 12 ispitanika s blagim (CLCR 50-80 ml/min) ili umjerenim (CLCR 30-50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega (za svako oštećenje 6 ispitanika) u usporedbi s 9 zdravih ispitanika (usklađenih po spolu, dobi i rasponu tjelesne težine s ispitanicima s oštećenjem), ispitanici su pokazali malu razliku u farmakokinetici kinidina ili dekstrometorfana u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Stoga prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Dekstrometorfan / kinidin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju kombinirane doze dekstrometorfana 23 mg / kinidina 26 mg dvaput na dan u 12 ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (kako je pokazala Child-Pugh metoda; po 6 ispitanika za svako oštećenje) u usporedbi s 9 zdravih ispitanika (usklađenih s ispitanicima s oštećenjem po spolu, dobi i rasponu tjelesne težine), ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su slične vrijednosti dekstrometorfana za AUC i C_{max} te klirens u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Blago do umjereni oštećenje funkcije jetre imalo je mali učinak na farmakokinetiku kinidina. Klirens kinidina nije zahvaćen, iako postoji povećan volumen distribucije koji dovodi do povećanog poluvremena eliminacije. Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su povećanu učestalost nuspojava. Stoga u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze, ali u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je voditi računa o dodatnom nadzoru zbog mogućih nuspojava. Povećanje doze, ako je potrebno, treba u tih bolesnika provoditi s oprezom. Ni sam dekstrometorfan ni kombinacija dekstrometorfan / kinidin nisu bili procijenjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakogenomika

Komponenta kinidina namijenjena je za inhibiciju CYP2D6 tako da se može postići viša izloženost dekstrometorfanu u usporedbi s izloženošću postignutom kada se dekstrometorfan daje sam. Nedostatak sposobnosti za metabolizaciju supstrata CYP2D6 uglavnom ima približno 7-8% bijelaca, 3-6% crnaca, 2-3% osoba arapskog podrijetla i 1-2% azijata pa su klasificirani kao slabi metabolizatori. Ne očekuje se da će komponenta kinidina pridonijeti učinkovitosti NUEDEXTE u slabih metabolizatora, ali su nuspojave komponente kinidina ipak moguće.

Približno 1-10% bijelaca, 5-30% crnaca, 12-40% osoba arapskog podrijetla i 1% azijata pokazalo je povećanu metaboličku aktivnost prema supstratima CYP2D6 i klasificirani su kao ultrabrizi metabolizatori. U takvih bolesnika određenih kao ultra brzi metabolizatori, dekstrometorfan se brzo metabolizira što dovodi do nižih, potencijalno subterapijskih koncentracija.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dekstrometorfana / kinidina u pedijatrijskih bolesnika nije ispitana (vidjeti dio 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik u odnosu na genotoksičnost ili kancerogeni potencijal, niti na oštećenje plodnosti.

U ispitivanjima embriofetalne i razvojne toksičnosti (štakori i kunići) s dekstrometorfan hidrobromidom / kinidin sulfatom, abnormalnosti su opažene pri srednjoj i visokoj dozi uz smanjenu osifikaciju pri najnižoj dozi u štakora, što je približno 1 i 50 puta više od doze u ljudi od 30/18 mg na dan izraženo na bazi mg/m². Doza bez učinka u kunića viša je 2 do 60 puta od doze preporučene u ljudi.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, ustanovljeno je neznatno razvojno zaostajanje potomstva pri srednjim i visokim dozama. Preživljenje mladunaca i njihova težina bili su neznatno smanjeni u odnosu na najnižu dozu, što je odgovaralo približno 1 i 50 puta više od doze u ljudi koja iznosi 30/18 mg/kg izraženo na bazi mg/m², za dekstrometorfan hidrobromid i kinidin sulfat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (172)

Tinta za označavanje

šelak glazura (20% esterificirana)
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu.
Svaka bočica pakirana je u kartonsku kutiju.
Veličina pakiranja: 60 kapsula

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/833/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. **PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. **OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF London
VELIKA BRITANIJA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te sviim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja (MAH) dogovorit će s nadležnim državnim tijelom edukacijski program.

Nakon razmatranja i dogovora edukacijskog programa s nadležnim državnim tijelom u svakoj zemlji članici u kojoj će Nuedexta biti stavljena u promet, nositelj odobrenja će osigurati da prije i poslije stavljanja u promet, svi zdravstveni djelatnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Nuedexta, dobiju sljedeće materijale:

- sažetak opisa svojstava lijeka

- edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike
- kartice s upozorenjima za bolesnika

Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike trebao bi im pomoći u pribavljanju i procjeni važnih bolesnikovih podataka o prethodnim komorbiditetima i lijekovima koje istovremeno uzima prije nego što započne terapiju lijekom Nuedexta. Nadalje, edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike treba pružiti informacije za sljedeće sigurnosne mjere i djelovanja, potrebne kako bi se smanjio rizik u odnosu na:

- uporabu izvan odobrenih indikacija
- alergijske reakcije
- učinke na aktivnost srca (produljenje QT intervala) uključujući prethodne kardiovaskularne bolesti i klinički značajne neravnoteže elektrolita
- interakcije lijekova koje uključuju supstrate i inhibitore CYP2D6
- serotoniniski sindrom
- istovremenu primjenu snažnog inhibitora CYP3A4
- pogrešnu primjenu i zlorabu lijeka

Karticu s upozorenjima za bolesnika trebali bi dobiti svi bolesnici uz naputak da je uvijek nose sa sobom. Ta kartica treba sadržavati pojedinosti kako bi svaki zdravstveni djelatnik koji liječi bolesnika bio upozoren na terapiju lijekom Nuedexta te na mogućnost interakcije kada se tekućoj terapiji lijekom Nuedexta doda dodatna terapija.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU (60 tvrdih kapsula) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrde kapsule

dekstrometorfan / kinidin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna kapsula sadrži 15,41 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfanhidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/13/833/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (60 tvrdih kapsula) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrde kapsule

dekstrometorfan / kinidin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna kapsula sadrži 15,41 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfan hidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/13/833/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU (60 tvrdih kapsula) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsule

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrde kapsule

dekstrometorfan / kinidin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna kapsula sadrži 23,11 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfanhidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/13/833/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

NUDEXTA 23 mg/9 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI (60 tvrdih kapsula) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsule

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrde kapsule

dekstrometorfan / kinidin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna kapsula sadrži 23,11 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfanhidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/13/833/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule: PAKIRANJE OD 13 KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrde kapsule

dekstrometorfan / kinidin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna kapsula sadrži 15,41 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfanhidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

13 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

Vađenje kapsule:

1. Stisnite i držite za jezičice iznad i ispod (↙↘)
2. Povucite karticu u desnu stranu (➤)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/13/833/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

OMOT BLISTERA (13 tvrdih kapsula) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule

1. NAZIV LIJEKA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrde kapsule

dekstrometorfan / kinidin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

1. do 7. DAN

1. dan

2. dan

3. dan

4. dan

5. dan

6. dan

7. dan

OD 8. DANA

8. dan

9. dan

10. dan

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: informacija za korisnika

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrde kapsule
NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrde kapsule
dekstrometorfan/kinidin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako Vam se pojavi bilo kakva nuspojava, obratite se liječniku ili ljekarniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NUEDEXTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek NUEDEXTA
3. Kako uzimati lijek NUEDEXTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek NUEDEXTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NUEDEXTA i za što se koristi

NUEDEXTA je kombinacija dviju djelatnih tvari:

- Dekstrometorfan djeluje na mozak.
- Kinidin povećava količinu dekstrometorfana u Vašem tijelu time što blokira razgradnju dekstrometorfana u jetri.

NUEDEXTA se primjenjuje za liječenje pseudobulbarnog afekta u odraslih. Pseudobulbarni afekt je neurološko stanje koje obilježavaju nevoljne epizode smijeha i/ili plača koje ne možete kontrolirati, a one ne odgovaraju Vašem emocionalnom stanju ili raspoloženju.

NUEDEXTA Vam može pomoći smanjiti učestalost epizoda pseudobulbarnog afekta.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek NUEDEXTA

Nemojte uzimati NUEDEXTU

- ako ste alergični na dekstrometorfan, kinidin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste u prošlosti imali niski broj krvnih stanica prouzročenih kinidinom, kininom ili meflokinom (to može izazvati sklonost krvarenju ili stvaranju modrica češće nego što je normalno).
- ako ste u prošlosti imali bolest jetre (hepatitis) uzrokovanu kinidinom.
- ako ste u prošlosti imali bolest koja se naziva sindrom nalik lupusu prouzročenu kinidinom (to može izazvati bolove u zglobovima, osip na koži, pretjeranu osjetljivost kože na sunce i sveukupni osjećaj bolesti).
- ako već uzimate lijekove koji sadrže kinidin, kinin ili meflokin; to su lijekovi za liječenje malarije ili tegoba sa srčanim ritmom.
- ako imate srčanu tegobu pod nazivom „potpuni srčani blok“ ili „sindrom dugog QT intervala“ ili ste imali tegobu sa srcem pod nazivom „torsades de pointes“.
- ako uzimate lijek pod nazivom tioridazin, koji se koristi pri duševnoj bolesti, ali može također utjecati na srce.

- ako uzimate ili ste uzimali tijekom protekla dva tjedna određene lijekove protiv depresije, koji se nazivaju inhibitori monoaminoksidaze, kao što su fenelzin i moklobemid.
- Molimo pitajte liječnika ako niste sigurno odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije i nakon uzimanja lijeka NUEDEXTA:

- ako Vi ili neki član Vaše obitelji trenutačno imate ili ste prije imali neku srčanu bolest ili tegobe sa srcem. Ovaj lijek može uzrokovati promjene u srčanom ritmu. Ako imate određenih srčanih tegoba ili sada uzimate neke druge lijekove, NUEDEXTA možda za Vas nije prikladan lijek, a možda će Vam liječnik htjeti nadzirati rad srca kada počnete uzimati lijek NUEDEXTA.
- ako osjetite simptome kao što su lupanje srca (palpitacije) ili nesvjesticu, što može biti znak tegoba sa srcem.
- ako nakon uzimanja ovog lijeka razvijete simptome alergijske reakcije, kao što su oticanje grla ili jezika, otežano disanje, omaglica, vrućica, osip ili koprivnjača.
- ako Vam se pojave simptomi kao što su nastanak modrica, krvarenje ispod kože, krvarenje iz nosa i/ili iz desni, jer to može biti znak malog broja krvnih stanica koji se nazivaju trombociti (trombocitopenija).
- ako Vam se pojave simptomi kao što su žutilo kože ili očiju, tamna mokraća, mučnina ili povraćanje, gubitak apetita, bol u truhu i vrućica, jer to može biti znak žutice izazvane lijekom (upala jetre).
- ako imate bolest koja se naziva mijastenija gravis (autoimuna neuro-mišićna bolest koja uzrokuje mišićnu slabost i brzo umaranje).
- imate tegoba s jetrom ili bubrezima. Ovisno o težini Vaših tegoba, liječnik može pažljivo razmotriti je li ovaj lijek za Vas prikladan i pomnije Vas motriti zbog mogućih nuspojava.
- ako ste skloni padovima; ovaj lijek može izazvati omaglicu i liječnik će možda trebati s Vama porazgovarati o odgovarajućim mjerama opreza kako bi se umanjila opasnost od padova.
- ako ste ikada prije imali ozbiljnu bolest koja se naziva „serotoninški sindrom“, a mogu je izazvati određeni lijekovi, npr. antidepresivi. Simptomi serotoninškog sindroma uključuju tjelesnu i psihičku uznemirenost (agitacija), visoki krvni tlak, nemir, mišićne grčeve i trzaje, visoku tjelesnu temperaturu, prekomjerno znojenje, tresavicu i nevoljno drhtanje.
- ako ste u prošlosti uzimali droge. Liječnik će pažljivo nadzirati moguću pojavu znakova pogrešne primjene ili zlouporabe lijeka NUEDEXTA.

Prekinite s uzimanjem lijeka NUEDEXTA i odmah potražite medicinsku pozornost ako Vam se pojavi neki od gornjih simptoma.

Djeca i adolescenti

Lijek NUEDEXTA ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i NUEDEXTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Izuzetno je važno da liječniku kažete ako uzimate neki od niže navedenih lijekova, jer se ti lijekovi nikada ne smiju uzimati kada se uzima NUEDEXTA:

- lijekovi koji sadrže kinidin, kinin ili meflokin. To su lijekovi za liječenje malarije ili tegoba sa srčanim ritmom,
- tioridazin, lijek koji se koristi u liječenju shizofrenije i psihoze, a može utjecati na srce,
- određeni lijekovi protiv depresije koji se nazivaju inhibitorima monoaminoksidaze (primjerice fenelzin i moklobemid). Ne uzimajte lijek NUEDEXTA ako ste uzimali te antidepresive u protekla dva tjedna i pustite da prođe najmanje 14 dana otkako ste prekinuli terapiju lijekom NUEDEXTA prije nego što počnete uzimati inhibitore monoaminoksidaze.

Molimo obavijestite liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova jer će Vas liječnik pažljivo pratiti zbog nuspojava.

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol, itrakonazol, flukonazol
- lijekovi za liječenje infekcije HIV-om te AIDS-a, kao što su atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, amprenavir, fosamprenavir
- lijekovi protiv bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu, koji sadrže klaritromicin, telitromicin, eritromicin i rifampicin
- lijekovi za liječenje raznih srčanih stanja, kao što su diltiazem, verapamil, digoksin, flekainid i beta blokatori (kao što je metoprolol)
- lijekovi za sprječavanje mučnine i povraćanja tijekom kemoterapije i nakon kirurškog zahvata, kao što je aprepitant
- određeni lijekovi za liječenje depresije, uključujući nortriptilin, desipramin, paroksetin, imipramin i amitriptilin, nefazodon
- gospina trava, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
- lijekovi za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, kao što su haloperidol, perfenazin, aripiprazol i klorpromazin
- neki lijekovi za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u bolesnika sa stanjima srca i pod rizikom od moždanog udara, kao što su tikagrelor i dabigatraneteksilat
- tamoksifen, koristi se za liječenje i sprječavanje nekih vrsta raka
- atomoksetin za liječenje poremećaja pomanjkanja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD)
- lijekovi za ublažavanje bolova i/ili kašlja kao što su kodein i hidrokodon
- lijekovi protiv epilepsije ili napadaja, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital

Liječnik će kod Vas pažljivo nadzirati moguću pojavu nuspojava i/ili će možda trebati prilagoditi dozu drugog lijeka ili lijeka NUEDEXTA.

NUEDEXTA s hranom, pićem i alkoholom

Dok uzimate lijek NUEDEXTA ne smijete piti sok od grejpa ili jesti grejp, jer to može povećati vjerojatnost pojave ozbiljnih popratnih učinaka.

Pazite ako konzumirate alkohol dok uzimate lijek NUEDEXTA, jer to može povećati rizik od nuspojava kao što su omaglica i pospanost.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću ili ne rabite pouzdanu kontracepciju, obratite se liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Budući da NUEDEXTA može naškoditi Vašem nerođenom djetetu, upotreba tog lijeka ne preporučuje kada ste trudni ili ako ste žena reproduktivnog potencijala koja ne rabi kontracepciju. Liječnik će s Vama porazgovarati o rizicima i koristima od uzimanja ovog lijeka u tim situacijama.

Nije poznato prelaze li djelatne tvari lijeka NUEDEXTA u majčino mlijeko. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati ovaj lijek dok dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

NUEDEXTA može prouzročiti omaglicu. Ako se to dogodi Vama nemojte voziti ni upravljati strojevima.

NUEDEXTA sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek NUEDEXTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Početak liječenja (prva 4 tjedna)

Liječnik će započeti terapiju lijekom NUEDEXTA kapsulama 15 mg/9 mg, a morate ih uzimati ovako:

- prvih sedam dana liječenja: jedna kapsula na dan, uzeta ujutro.
- od osmog dana liječenja nadalje: dvije kapsule na dan, jedna ujutro i jedna uvečer, s razmakom od 12 sati.

Nakon 4 tjedna:

Liječnik će Vas pažljivo procijeniti. Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može odlučiti:

- nastaviti liječenje kapsulama NUEDEXTA 15 mg/9 mg, ili
- dati Vam višu dozu i propisati kapsule NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Bez obzira koja Vam je jačina lijeka NUEDEXTA propisana:

- nastavite s terapijom: dvije kapsule na dan (jedna kapsula svakih 12 sati).

Primjena u starijih osoba

U starijih bolesnika nije potrebna posebna prilagodba doze lijeka NUEDEXTA.

Kako uzimati lijek NUEDEXTA

Kapsula se uzima oralno (kroz usta) s hranom ili bez nje, otprilike u isto vrijeme svakoga dana. Kada uzimate dvije kapsule unutar 24 sata, između doza morate napraviti razmak od otprilike 12 sati.

Ako uzmete više lijeka NUEDEXTA nego što ste trebali

Ako ste uzeli više kapsula nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Štetne reakcije opažene uz ovaj lijek mogu se događati češće ili se mogu pogoršavati, pa će Vam liječnik možda provoditi neku pretragu i pažljivije Vas pratiti.

Simptomi predoziranja dekstrometorfanom uključuju mučninu, povraćanje, stupor (ošamućenost), komu, depresiju disanja, napadaje, povećanu brzinu srčanih otkucaja, pretjeranu razdražljivost (hiperekscitabilnost) i toksičku psihozu. Ostali učinci uključuju gubitak koordinacije pokreta (ataksija), nevoljne pokrete oka (nistagmus), prekomjernu kontrakciju mišića (distonija), zamućen vid i promjene u refleksima mišića. Dekstrometorfan može povećati rizik od serotoninskog sindroma (*vidjeti Upozorenja i mjere opreza te Moguće nuspojave*).

Simptomi predoziranja kinidinom uključuju nepravilne otkucaje srca i nizak krvni tlak, a mogu također uključivati povraćanje, proljev, zvonjenje u ušima, gubitak sluha za visoke frekvencije, vrtoglavicu, zamućen vid, dvostruke slike, povećanu osjetljivost očiju na svjetlo, glavobolju, smetenost i delirij (karakteriziranu gubitkom pozornosti, lošim pamćenjem, dezorijentiranošću, oštećenim govorom).

Ako ste zaboravili uzeti lijek NUEDEXTA

Ako ste zaboravili uzeti 1 ili više kapsula, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Svoju sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme i vodite računa da je između dviju doza prošlo približno 12 sati.

Ako prestanete uzimati lijek NUEDEXTA

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek a da prije niste razgovarali sa svojim liječnikom, čak i ako ste se počeli bolje osjećati. Prekid liječenja može prouzročiti da Vam se simptomi vrate.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može prouzročiti nuspojave, iako ih ne dobije svatko.

Većina nuspojava su blage do umjerene. Međutim, neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevaju liječenje.

Odmah obavijestite liječnika ako osjetite teške simptome uključujući agitaciju (uzbuđenost), visoki krvni tlak, nemir, mišićne grčeve i trzanje, visoku tjelesnu temperaturu, prekomjerno znojenje, drhtanje i tremor. To može biti znak ozbiljnog stanja zvanog „serotoniniski sindrom“.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- prekomjerno ukočenost mišića (spastičnost)
- prekomjerno sporo ili plitko disanje (depresija disanja) i/ili pojava plave boje kože.

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su poremećaji probavnog sustava (kao što su proljev, mučnina), poremećaji živčanog sustava (kao što su omaglica, glavobolja, pospanost) i umor.

Ako se nešto od gore navedenog pojavi Vama, prekinite s uzimanjem kapsula i odmah obavijestite liječnika.

Popis drugih nuspojava nalazi se ispod:

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 od 10 osoba)

- proljev, mučnina
- omaglica, glavobolja, omamljenost
- umor

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 od 100 osoba)

- oslabljen apetit
- tjeskoba
- promijenjen osjet okusa (disgeuzija), pospanost (hipersomnija), mišićna ukočenost, nesvjestica (sinkopa), pad
- bolest kretanja ili putovanja, zvonjava u ušima (tinitus)
- srčane tegobe kao što su spori, brzi ili nepravilni srčani otkucaji ili promijenjeni rezultati dobiveni snimanjem elektrokardograma (EKG – produljenje QT intervala)
- bol u truhu, zatvor (konstipacija), suha usta, vjetrovi (flatulencija), nelagoda u truhu, povraćanje
- povišeni jetreni enzimi (GGT, AST, ALT)
- osip
- mišićni grčevi
- slabost (astenija), razdražljivost

Rijetke

(mogu se javiti u do 1 od 1000 osoba)

- gubitak apetita (anoreksija)
- škripanje zubima (bruksizam), smetenost, depresivno raspoloženje, depresija, dezorijentiranost (npr. teškoće s osjećajem za vrijeme, smjer i prepoznavanje osoba i mjesta), rano jutarnje buđenje, smanjena emocionalna ekspresivnost (zaravnjeni afekt), halucinacije, impulzivno ponašanje, ravnodušnost, nesanica, nemir, poremećeno spavanje
- poremećaj ravnoteže, poremećena koordinacija, otežan govor (dizartrija), disfunkcija kretanja, bockanje i peckanje / trnci ili utrnulost (parestezija), gubitak osjeta ili funkcije nogu (parapareza), sedacija
- dvostruke slike, zamućen vid
- srčani napadaj (infarkt miokarda), srčane palpitacije
- krvarenje iz nosa, bol u grlu, prekomjerno sporo ili plitko disanje (depresija disanja), curenje nosa, zijevanje

- neuobičajena stolica, loša probava, upala sluznice želuca (gastritis), utrnulost i poremećen osjet u ustima, bol završnog dijela debelog crijeva, suh jezik
- žučni kamenci, povišene razine bilirubina u krvi, poremećeni nalazi jetrene funkcije
- crvenilo kože (eritem), prekomjerno znojenje (hiperhidroza), gubitak osjetljivosti ili utrnulost lica, noćna znojenja
- mišićno-koštana ukočenost, bol u mišićima (mialgija), bol u vratu, bol u udovima
- abnormalno učestalo mokrenje tijekom dana
- spolna disfunkcija
- nelagoda u prsima, bol u prsima, zimica, osjećaj vrućine, poremećen hod (otežano hodanje), bolest nalik gripi, vrućica, smanjene razine kisika u krvi
- prijelomi kostiju (ozljede kostiju)

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vam se pojavi bilo kakva nuspojava, obratite se liječniku ili ljekarniku. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek NUEDEXTA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici, blisteru i kutiji iza Rok valjanosti ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NUEDEXTA sadrži

- Djelatne tvari su:
Jedna kapsula lijeka NUEDEXTA 15 mg/9 mg sadrži 15,41 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfan hidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.

Jedna kapsula lijeka NUEDEXTA 23 mg/9 mg sadrži 23,11 mg dekstrometorfana u obliku dekstrometorfan hidrobromid monohidrata i 8,69 mg kinidina u obliku kinidinsulfat dihidrata.
- Drugi sastojci su umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, koloidni silicijev dioksid, laktoza hidrat, magnezijev stearat i želatina, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), tinta za označavanje (šlak glazura, propilenglikol, titanijev dioksid (E171)).

Kako NUEDEXTA izgleda i sadržaj pakiranja

Svaka bočica izrađena je od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, a sadrži 60 tvrdih kapsula. Svaka bočica nalazi se u kutiji.

Samo za lijek NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Pakiranje blistera sastoji se od prozirnog filma na PVC podlozi zatvorenog aluminijskom folijom, a sadrži 13 tvrdih kapsula. Svaki blister pakiran je u omot. Ovo pakiranje namijenjeno je za prvih 10 dana liječenja.

Opis:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg želatinska je kapsula ciglasto-crvene boje, veličine 1, s oznakom „DMQ / 20-10“ otisnutom bijelom tintom na kapsuli.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg želatinska je kapsula ciglasto-crvene boje, veličine 1, s oznakom „DMQ / 30-10“ otisnutom na kapsuli bijelom tintom i tri bijele pruge oko tijela kapsule.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velika Britanija

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren