

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15,41 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinnel megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

119,1 mg laktóz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

1-es méretű, téglavörös színű zselatinkapszula, a kapszulára nyomtatott, fehér színű „DMQ/20-10” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A NUEDEXTA felnőttek pseudobulbaris érintettségének (PBA) tüneti kezelésére javallott (lásd 4.4 pont). A hatásosságot kizárólag olyan betegeknél vizsgálták, akiknek alapbetegsége amyotrophiás lateral sclerosis vagy sclerosis multiplex volt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott kezdőadag a NUEDEXTA 15 mg/9 mg, naponta egyszer. Az ajánlott dózisztitrálási séma az alábbiakban kerül ismertetésre:

- 1. hét (1–7. nap):
Az első 7 napon a beteg vegyen be egy NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulát naponta egyszer, reggelente.
- 2–4. hét (8–28. nap):
21 napon keresztül a beteg vegyen be egy NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulát naponta kétszer, reggel és este egyet-egyet, 12 óra eltéréssel.
- A 4. hét után:
Ha a NUEDEXTA 15 mg/9 mg készítményre adott klinikai válasz megfelelő, a 2–4. héten alkalmazott adagban kell folytatni a szedését.

Ha a NUEDEXTA 15 mg/9 mg készítményre adott klinikai válasz nem megfelelő, akkor a NUEDEXTA 23 mg/9 mg készítményt kell előírni, amelyet a betegnek naponta kétszer (egyét reggel és egyet este) kell szednie, 12 óra eltéréssel.

A 4. héttől kezdődően a maximális napi adag: naponta kétszer alkalmazott NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Ha kimaradt egy adag, a beteg ne vegyen be további adagot, hanem a következő előírt adagot vegye be a szokásos időben. Egy 24 órás időszakban legfeljebb 2 kapszulát szabad bevenni, 12 óra eltéréssel az adagok között.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokba nem vontak be megfelelő számú 65 éves vagy annál idősebb beteget ahhoz, hogy egyértelműen meg lehessen határozni, eltérően reagálnak-e a hatásosság és biztonságosság szempontjából. Egy populációs farmakokinetikai elemzés hasonló farmakokinetikai jellemzőket mutatott a 65 évesnél fiatalabb, illetve a 65 éves és annál idősebb betegekénél (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe vagy közepes fokú vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekénél nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.4 pont). Mivel azonban a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekénél a mellékhatások előfordulásának növekvő tendenciáját észlelték, az ilyen betegekénél tanácsos fokozottan nyomon követni a mellékhatások előfordulását. A súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) vagy súlyos vesekárosodásban ($30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ -nél alacsonyabb kreatininclearance) szenvedő betegek esetében mérlegelni kell a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos lehetséges kockázatokat és a gyógyszerigényt (lásd 5.2 pont).

CYP2D6 genotípus

A nem funkcionális CYP2D6 enzimet termelő, ún. rosszul metabolizáló betegek esetében nincs szükség az adag módosítására. A fokozott CYP2D6 aktivitással rendelkező, ún. ultragyors metabolizáló betegek esetében nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). Nem megfelelő klinikai válasz esetén lásd az ajánlott dózistírási sémát.

Gyermekek

A NUEDEXTA-nak gyermekek esetén a pseudobulbaris érintettség tüneti kezelésére nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A kapszulát szájon át kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban. Amikor a beteg 24 órán belül két kapszulát vesz be, az adagok közötti ajánlott időintervallum 12 óra. A kapszula étkezés közben vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Olyan betegek, akiknek kórtörténetében kinidin, kinin vagy meflokin által indukált thrombocytopenia, hepatitis, csontvelő-depresszió vagy lupusszerű szindróma szerepel (lásd 4.4 pont).

Egyidejű kinidin-, kinin- vagy meflokin-kezelésben részesülő betegek (lásd 4.5 pont).

Olyan betegek, akinél megnyúlt QT-szakasz vagy congenitalis hosszú QT-szindróma áll fenn, vagy olyanok, akiknek a kórelőzménye *torsades de pointes* típusú kamrai tachycardiára utal (lásd 4.4 pont).

Egyidejű tioridazin-kezelésben részesülő betegek, ugyanis ez a gyógyszer egyrészt jelentős mértékben megnyújtja a QT-szakaszt, másrészt pedig elsődlegesen a CYP2D6 enzim metabolizálja. A NUEDEXTA-val kölcsönhatásba lépve fokozott hatást fejthet ki a QT-szakaszra (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Teljes atrioventricularis (AV) blokkban szenvedő betegek, akiknek nincs pacemaker beültetve, illetve olyan betegek, akiknél magas a teljes AV-blokk kockázata (lásd 4.4 pont).

A súlyos és lehetségesen halálos kimenetelű gyógyszerkölcsönhatások (ideértve a szerotonin szindrómát) kockázata miatt az olyan betegek, akik jelenleg vagy az elmúlt 14 napon belül monoaminoxidáz-gátló (MAOI) készítményt szednek/szedtek. A NUEDEXTA-kezelés abbahagyása után legalább 14 napnak el kell telnie MAOI készítménnyel végzett kezelés megkezdése előtt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A NUEDEXTA kizárólag a PBA kezelésére javallott, más típusú érzelmi bizonytalanság esetében nem. A PBA az agyat érintő idegrendszeri betegségek vagy agysérülés következménye. Akaratlan, nem kontrollálható érzelmi megnyilvánulások (nevetés és/vagy sírás) jellemzik, amelyek nincsenek összhangban, illetve arányban a beteg emocionális állapotával vagy hangulatával. A NUEDEXTA-kezelés elindítása előtt a PBA diagnózisának igazolása céljából a beteget teljes körűen ki kell vizsgálni. A diagnózis felállításához elengedhetetlen valamilyen – ismert PBA-t okozó – idegrendszeri alapbetegség jelenléte, és annak igazolása, hogy az érzelmi megnyilvánulások nincsenek összhangban, illetve arányban a beteg emocionális állapotával vagy hangulatával.

Thrombocytopenia

A NUEDEXTA-ban lévőnél nagyobb adagban alkalmazott kinidin immunmediált, súlyos vagy akár halálos kimenetelű thrombocytopeniát okozhat. A NUEDEXTA-ban lévőnél alacsonyabb kinidinadaggal összefüggésbe hozható thrombocytopenia kockázata nem ismert. A thrombocytopeniát olyan, nem specifikus tünetek előzhetik meg vagy kísérhetik, mint a szédülés, a hidegrázás, a láz, a hányinger és a hányás. Thrombocytopenia kialakulása esetén a NUEDEXTA szedését azonnal abba kell hagyni, kivéve, ha a thrombocytopenia egyértelműen nem függ össze a gyógyszereszedéssel. Hasonlóképpen, a készítmény alkalmazását nem szabad újra elkezdni szenzibilizált betegeknél, ugyanis náluk az első epizódnál gyorsabb és súlyosabb thrombocytopenia léphet fel. A készítmény nem alkalmazható, ha felmerül a szerkezetiileg hasonló hatóanyagok (ideértve a kinint és meflokin) okozta immunmediált thrombocytopenia gyanúja, mivel keresztérzékenység fordulhat elő. A kinidinnel összefüggő thrombocytopenia rendszerint (bár nem minden esetben) a szenzibilizációt okozó gyógyszer elhagyása után néhány napon belül megszűnik.

Egyéb túlérzékenységi reakciók

A magasabb adagokban alkalmazott kinidint összefüggésbe hozták egy lupusszerű szindrómával is, amelyhez polyarthritis, és bizonyos esetekben pozitív antinukleáris antitest teszt is társul. Összefüggésbe hozható még olyan tünetekkel, mint például: kiütés, bronchospasmus, lymphadenopathia, haemolyticus anaemia, vasculitis, uveitis, angioneuroticus oedema, agranulocytosis, sicca szindróma, myalgia, vázizomenzimek szérumszintjének emelkedése és pneumonitis. A dextrometorfán is összefüggésbe hozható túlérzékenységi reakciókkal, ideértve az urticariát, az angioneuroticus oedemát és a légszomjat.

Hepatotoxicitás

Kinidint kapó betegeknél, általában a kezelés első néhány hetében hepatitisről (ideértve a granulomatosus hepatitist is) számoltak be. Tünetként jelentkezhet láz, valamint thrombocytopenia, illetve egyéb, túlérzékenységre utaló tünetek is előfordulhatnak. Hepatitis kialakulása esetén a NUEDEXTA-t abba kell hagyni, hacsak egyértelműen nem igazolható, hogy a hepatitis nincs összefüggésben a kezeléssel. A legtöbb esetben a kinidin elhagyása esetén a tünetek enyhülnek.

Cardialis hatások

A NUEDEXTA potenciálisan QTc-megnyúlást, és így *torsades de pointes* típusú kamrai tachycardiát is okozhat. A kezelés elkezdése előtt korrigálni kell a hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát, és amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a kálium és a magnézium szérumszintjét. Ha a NUEDEXTA-kezelést olyan betegnél kezdik el, akinél fennáll a QT-szakasz megnyúlás kockázata, a QT-szakasz elektrokardiográfiás (EKG) értékelését el kell végezni kiinduláskor, valamint az éhgyomorra bevett első adagot követően 2 órával (ez körülbelül megfelel a kinidin T_{max} értékének). Ide tartoznak az olyan betegek, akiknek a családi anamnézisében QT-szakasz rendellenesség fordul elő, vagy egyidejűleg a QT-szakasz megnyúlását okozó készítményeket szednek, valamint a bal kamrai hypertrophiában (LVH) és/vagy bal kamrai funkciózavarban (LVD) szenvedő betegek. Az LVH és LVD nagyobb valószínűséggel alakul ki a krónikusan hypertóniában vagy ismert coronaria-betegségben szenvedő, illetve az olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében stroke szerepel.

Különösképpen aggályos lehet a QT-szakaszt megnyújtó és ugyanakkor elsősorban a CYP2D6 enzimem keresztül metabolizálódó gyógyszerek egyidejű szedése (lásd alább). A tioridazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Óvatosan kell eljárni a NUEDEXTA és a flekainid, klórpromazin vagy haloperidol együttes adása esetén. A kombinációnak a beteg QTc-intervallumára kifejtett hatását a bevétel előtt és után készített EKG-k segítségével kell értékelni.

Az EKG-t újra kell értékelni, ha a NUEDEXTA-kezelés folyamán jelentős változás lép fel a QTc-szakasz megnyúlását okozó kockázati tényezőkben. Ha a beteg olyan tüneteket észlel magán, amelyek szívritmuszavar előfordulására utalhatnak (pl. syncope vagy palpitation), a NUEDEXTA szedését abba kell hagyni, és el kell végezni a beteg további kivizsgálását.

CYP2D6 szubsztrátumok/gátlók egyidejű alkalmazása

A NUEDEXTA-ban található kinidin gátolja a CYP2D6 enzimet az olyan betegeknél, akiknél egyébként a CYP2D6 genetikailag nem hiányzik, és nem alacsony az aktivitása („CYP2D6 rossz metabolizálók”, lásd „Farmakogenomika” az 5.2 pontban). A CYP2D6 enzimre kifejtett hatása miatt az anyavegyületek felhalmozódása és/vagy az aktív metabolitok képződésének hiánya befolyásolhatja a NUEDEXTA-val egyidejűleg alkalmazott, CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek biztonságosságát és/vagy hatásosságát (lásd 4.5 pont). A NUEDEXTA-kezelés alatt általában kerülni kell a CYP2D6 metabolizmustól függő gyógyszereket, különösen azokat, amelyeknek viszonylag szűk a terápiás indexe, és a betegeket ennek megfelelő utasításokkal kell ellátni. Amikor a kezelőorvos szükségesnek ítéli valamely CYP2D6-szubsztrát gyógyszer egyidejű alkalmazását, a CYP2D6-szubsztrát adagját a szóban forgó szubsztrát farmakokinetikájának megfelelően csökkenteni kell (lásd 4.5 pont). Az aktuálisan szedett gyógyszereket feltétlenül át kell tekinteni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelőorvos NUEDEXTA-kezelést javasol.

Szerotonin-szindróma

Ha a NUEDEXTA-t egyéb szerotoninerg gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, a farmakodinámiás interakció következtében fokozódhat az ún. szerotonin-szindróma kockázata. A szerotonin-szindróma tünetei közé tartoznak a következők: megváltozott mentális státusz, hypertonia, nyugtalanság, myoclonus, hyperthermia, hyperreflexia, diaphoresis, hidegrázás és tremor. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést meg kell szakítani. A készítmény kombinálása MAO-gátlókkal ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A triciklikus antidepresszánsokat (TCA-k, pl. dezipramin, nortriptilin, imipramin, amitriptilin) a CYP2D6 metabolizálja, ezért ezek a készítmények is farmakokinetikai kölcsönhatásba léphetnek a kinidinnel. Tekintettel a farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatásokra, a szerotonin-szindróma fokozott kockázata miatt a NUEDEXTA és a triciklikus antidepresszánsok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg szelektív szerotonin-visszavétel-gátló (SSRI) kezelésben is részesül.

Szédülés

A NUEDEXTA szédülést okozhat (lásd 4.8 pont). Óvintézkedéseket kell tenni az elesés elkerülésére, különösen olyan betegek esetében, akiknél motoros károsodás miatt a járás érintett, illetve elesések szerepelnek a kórelőzményben.

A kinidin antikolinerg hatásai

Ellenőrizni kell a klinikai állapot rosszabbodását a myasthenia gravisban és egyéb olyan betegségekben szenvedő betegeknél, akiknek az állapotát az antikolinerg hatások hátrányosan befolyásolhatják.

Gyógyszerrel való visszaélés és gyógyszerfüggőség

A dextrometorfán alacsony affinitású, nem kompetitív NMDA-antagonista és szigma-1-receptor agonista, amelyet állatkísérletekben és humán vizsgálatokban még nem vizsgáltak szisztematikusan az abúzus, tolerancia vagy fizikai függőség potenciális kialakulása szempontjából. Dextrometorfán abúzussal kapcsolatos, főként serdülőknél előforduló eseteket azonban már jelentettek.

A dextrometorfán abúzus lehetősége miatt a beteg értékelésekor a kezelőorvosnak meg kell vizsgálnia, hogy nem szerepel-e gyógyszerabúzus a kórelőzményben, és az ilyen beteget fokozottan kell megfigyelni a helytelen használat vagy gyógyszerrel való visszaélés (pl. tolerancia kialakulása, adag emelése, drogkereső magatartás) jeleit keresve.

Továbbá, annak igazolására, hogy a készítmény továbbra is előnnyel jár, rendszeresen ellenőrizni kell, hogy a NUEDEXTA hosszú távon megőrzi-e klinikai hatását a gyógyszer tolerálhatóságával szemben.

Laktózzal kapcsolatos figyelmeztetés

A NUEDEXTA laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktóz-intolerancia, Lapp-laktáz hiány vagy glükóz-galaktóz malabszorpció esetén a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteknél végeztek.

MAO-gátlók

A szerotonin-szindróma kockázata miatt a NUEDEXTA nem alkalmazható monoaminoxidáz-gátlókkal (MAOI-k), pl. fenelzinnel vagy moklobemiddel együtt, illetve olyan betegeknél, akik az elmúlt 14 napon belül monoaminoxidáz-gátló (MAOI) készítményt szedtek (lásd 4.3 pont).

CYP3A4-gátlók

A CYP3A4 metabolizálja a kinidint. A CYP3A4 enzimet gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén várhatóan növekedni fog a kinidin plazmaszintje, ami növelheti a QTc-szakasz megnyúlás kockázatát. A NUEDEXTA-kezelés alatt kerülendő az erős és közepesen erős hatású CYP3A4-gátlók alkalmazása. Ide tartoznak többek között a következők: atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, foszamprenavir, grépfrütlé és verapamil. Ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli az erős vagy közepesen erős hatású CYP3A4-gátlóval végzett egyidejű kezelést, a NUEDEXTA alkalmazása előtt és az alkalmazás utáni megfelelő időpont(ok)ban ajánlott elvégezni a QT-szakasz elektrokardiográfiás (EKG) értékelését.

Májenzim-induktorok

A CYP3A4 metabolizálja a kinidint. Az erős CYP3A4 indukátorok (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű/*Hypericum perforatum*) felgyorsíthatják a kinidin metabolizmusát, ami alacsonyabb plazmakoncentrációkat, és ily módon csökkent CYP2D6-gátló hatást eredményezhet. Ez a dextrometorfán alacsonyabb, potenciálisan szubterápiás plazmakoncentrációját, és a NUEDEXTA hatásosságának csökkenését eredményezheti.

CYP2D6-szubsztrátumok

A kinidin a CYP2D6 enzim hatékony inhibitora. A NUEDEXTA-kezelés ezért az egyidejűleg alkalmazott, kiterjedt CYP2D6 metabolizmuson átmenő gyógyszerek emelkedett plazmaszintjét és felhalmozódását eredményezheti. A CYP2D6 szubsztrátumok közé sorolhatók egyes béta-blokkolók, pl. a metoprolol, antipsychoticumok, pl. a haloperidol, a perfenazin és az aripiprazol, antidepresszánsok, pl. a nortriptilin, az imipramin, az amitriptilin és a dezipramin, a kemoterápiás

tamoxifen, valamint a noradrenalin-transzporter-gátló atomoxetin. A tioridazin (a QT-szakaszt megnyújtó CYP2D6-szubsztrátum) alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flekainid, a klórpromazin és a haloperidol (a QT-szakaszt szintén megnyújtó CYP2D6-szubsztrátumok) egyidejű alkalmazása körültekintést igényel (lásd 4.4 pont).

Az olyan prodrugok esetében, amelyek hatását CYP2D6 által termelt metabolitok mediálják (például a kodein és hidrokodon, melyek fájdalomcsillapító hatását a morfin, köhögéscsillapító hatását pedig a hidromorfin mediálja), a NUEDEXTA a CYP2D6 gátlása, és ezáltal az aktív metabolit csökkent képződése révén jelentős mértékben csökkentheti a hatásosságot.

A dezipraminnal és paroxetinnel való gyógyszerkölsönhatásokat a gyógyszerben jelen lévőnél magasabb dózisban alkalmazott dextrometorfán/kinidin kombinációval (dextrometorfán 23 mg és kinidin 26 mg) végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban tanulmányozták. A vizsgálat eredményeinek leírása alább olvasható. CYP2D6-szubsztrátumokkal kapcsolatos egyéb gyógyszerkölsönhatásokat szisztematikusan még nem vizsgáltak.

Dezipramin (CYP2D6-szubsztrátum)

A triciklikus antidepresszáns dezipramint elsődlegesen a CYP2D6 enzim metabolizálja. Egy gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban egy magasabb dózisú dextrometorfán/kinidin kombináció (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) és a dezipramin 25 mg közötti kölsönhatást vizsgálták. A dextrometorfán/kinidin kombinációs adagja körülbelül 8-szorosára emelte a dinamikus egyensúlyi állapotú dezipraminszintet. A NUEDEXTA és a triciklikus antidepresszánsok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Paroxetin (CYP2D6-gátló és -szubsztrátum)

A szelektív szerotonin-visszavétel-gátló (SSRI) hatású paroxetint elsődlegesen a CYP2D6 metabolizálja, ugyanakkor ez a készítmény erős hatású CYP2D6-gátló. Egy gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban egy magasabb dózisú dextrometorfán/kinidin kombinációt (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) adtak hozzá dinamikus egyensúlyi állapotban lévő paroxetinhez. A paroxetin-expozíció (AUC_{0-24}) 1,7-szeresére, a C_{max} pedig 1,5-szeresére nőtt. Ha a kezelőorvos a NUEDEXTA-t és a paroxetint egyidejűleg írja fel a betegnek, a paroxetin kezdeti adagját csökkenteni kell. A későbbiekben a paroxetin adagját a klinikai válasz alapján módosítani lehet, de nem ajánlott azt 35 mg/nap fölé emelni.

NMDA-receptor antagonisták (memantin)

A dextrometorfán és a memantin egyaránt *N*-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonisták, ami miatt az NMDA-receptorok kifejtett hatásuk elméletileg összeadódnak, ily módon potenciálisan fokozva a mellékhatások előfordulási gyakoriságát. Egy gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban egy magasabb dózisú dextrometorfán/kinidin kombinációt (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) és a napi 20 mg memantin közötti kölsönhatást vizsgálták. A memantin alkalmazása előtti és utáni dextrometorfán és dextrometorfán plazmakoncentrációk között nem volt jelentős eltérés, a dextrometorfán/kinidin kombináció alkalmazása pedig nem volt hatással a memantin beadás előtt és után mért plazmakoncentrációjára. Memantin hozzáadásakor a kinidin plazmakoncentrációja 20–30%-kal megnőtt. Szembetűnő farmakodinámiás hatások nem voltak kimutathatók.

Digoxin és egyéb P-glikoprotein szubsztrátumok

A kinidin gátló hatással van a P-glikoproteinre. A kinidin és a digoxin (amely egy P-glikoprotein szubsztrátum) egyidejű alkalmazása esetén a digoxin szérumszintje akár duplájára is emelkedhet. Az egyidejűleg NUEDEXTA-t kapó betegeknél a digoxin plazmakoncentrációját fokozottan kell ellenőrizni, és szükség szerint csökkenteni kell a digoxin adagját. Többek között a tikagrelor és a dabigatran-etexilát olyan P-glikoprotein szubsztrátumok még, melyek esetén a dóziscsökkentés megfontolható.

Alkohol

Körültekintéssel kell eljárni, ha a készítményt alkohollal vagy a központi idegrendszerre ható olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek fokozhatják a mellékhatások (pl. aluszékonyság vagy szédülés) kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A NUEDEXTA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A (patkányokkal és nyulakkal végzett) állatkísérletek során fejlődési toxicitást igazoltak, ideértve a teratogenitást és az embryo-letalitást (lásd 5.3 pont).

Mivel ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot, alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A kinidin kiválasztódik a humán anyatejbe, és nem ismert, hogy a dextrometorfán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A NUEDEXTA alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Preklinikai vizsgálatokban hím és nőstény patkányoknál nem mutattak ki termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NUEDEXTA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell az olyan központi idegrendszeri hatások lehetséges előfordulására, mint pl. az aluszékonyság, a szédülés és az ájulás, vagy a látászavar (lásd 4.8 pont), és tanácsosni kell nekik, hogy ilyen tünetek előfordulása esetén ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A NUEDEXTA biztonságosságát egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták 12 héten keresztül 326, PBA-ban szenvedő betegnél, akiknek az alapbetegsége ALS (60%) vagy SM (40%) volt, valamint további 84 napig a vizsgálat 253 betegből álló alcsoportjával végzett utánkövetési, nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisban.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a gastrointestinalis zavarok (pl. hasmenés, hányinger), idegrendszeri zavarok (pl. szédülés, fejfájás, aluszékonyság), valamint a fáradtság.

A NUEDEXTA alkalmazásával kapcsolatban a következő súlyos mellékhatásokat jelentették: izomszpaszticitás, légzésdepresszió és csökkent oxigénszaturáció a vérben.

Tíz beteg hagyta abba a vizsgálati kezelést mellékhatások miatt, egyikük esetében a mellékhatás súlyos fokú volt (az izomszpaszticitás súlyosbodása).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban kerülnek felsorolásra – szervrendszerek és gyakoriság szerinti csoportosításban – azok a mellékhatások, amelyek legalább potenciálisan összefüggésbe hozhatók voltak a NUEDEXTA-kezeléssel az előbbieken említett klinikai vizsgálat placebo-kontrollos és nyílt elrendezésű kiterjesztett fázisában.

- nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$)
- nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Szervrendszer-kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Étvágycsökkenés
	Ritka	Anorexia
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Szorongás
	Ritka	Bruxismus, zavartság, depresszív hangulat, depresszió, dezorientáltság, korai reggeli ébredés, érzelmenyentesség, hallucinációk, impulzív viselkedés, közömbösség, álmatlanság, nyugtalanság, alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés, fejfájás, aluszékonyság
	Nem gyakori	Dysgeusia, hypersomnia, izomspaszticitás, syncope, elesés
	Ritka	Egyensúlyzavar, rendellenes koordináció, dysarthria, motoros funkciózavar, paraesthesia, paraparesis, szedáció
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Ritka	Diplopia, homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Kinetosis, homitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Első fokú atrioventricularis blokk, megnyúlt QT-szakasz az elektrokardiogramon
	Ritka	Szívizominfarktus, palpitációk, kamrai extrasystolék
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Ritka	Epistaxis, pharyngolaryngealis fájdalom, légzésdepresszió, orrfolyás, ásítás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés, hányinger
	Nem gyakori	Hasi fájdalom, obstipatio, szájszárazság, flatulencia, gyomortáji diszkomfortérzés, hányás
	Ritka	Rendellenes széklet, dyspepsia, gastritis, orális hypaesthesia, orális paraesthesia, végbélfájdalom, nyelvszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Emelkedett májenzimszintek (GGT, GOT, GPT)
	Ritka	Cholelithiasis, a bilirubinszint megemelkedése a vérben, kóros májfunkciós vizsgálat
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Bőrkiütés
	Ritka	Erythema, hyperhidrosis, facialis hypaesthesia, éjszakai verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomspazmusok
	Ritka	Musculoskeletalis merevség, myalgia, nyaki fájdalom, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Pollakiuria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Ritka	Szexuális zavarok
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
	Nem gyakori	Asthaenia, ingerlékenység
	Ritka	Mellkasi diszkomfortérzés, mellkasi fájdalom, hidegrázás, melegségérzet, járászavar, influenza-szerű betegség, pyrexia, csökkent oxigénszaturáció
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Ritka	Skeletalis sérülés

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy az [V. függelékben](#) található nemzeti jelentéstételi rendszeren keresztül jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás értékelése és kezelése az egyes összetevőkkel (vagyis a dextrometorfánnal és kinidinnel) kapcsolatos tapasztalatokon alapul. A kinidin gátolja a dextrometorfán metabolizmusát, ezért a NUEDEXTA túlادagolásából származó mellékhatások súlyosabbak, illetve tartósabbak lehetnek, mint az önmagában alkalmazott dextrometorfán túlادagolása esetén.

A gyógyszer kifejlesztése során akár 6-szor magasabb dextrometorfán és 12-szer magasabb kinidin dózist tartalmazó dextrometorfán/kinidin dóziskombinációkat vizsgáltak meg. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: enyhe vagy közepes fokú hányinger, szédülés és fejfájás.

Dextrometorfán

A dextrometorfán túlادagolás okozta mellékhatások többek között a következők: hányinger, hányás, stupor, kóma, légzésdepresszió, görcsrohamok, tachycardia, hyperexcitabilitas és toxikus psychosis. Egyéb mellékhatások többek között a következők: ataxia, nystagmus, dystonia, homályos látás és az izomreflexek változásai. A dextrometorfán fokozhatja a szerotonin-szindróma kockázatát, amely túlادagolás esetén tovább fokozódik, különösen, ha a készítményt egyéb szerotoninerg szerekekkel, szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI-kkel) vagy triciklikus antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Kinidin

Az akut túlادagolás legfontosabb hatásai a ventricularis arrhythmia és a hypotonia. A túlادagolás egyéb objektív és szubjektív tünetei közé tartozhatnak a következők: hányás, hasmenés, tinnitus, magas frekvenciájú hangokra kiterjedő halláscsökkenés, vertigo, homályos látás, diplopia, photophobia, fejfájás, zavartság és delírium.

Bár a cardialis arrhythmia vagy a malária kezelésében alkalmazott kinidin terápiás adagjai általában legalább 10-szer magasabbak, mint az ebben a gyógyszerben található kinidinadag, a NUEDEXTA túlادagolásából eredő kinidin-expozíció potenciálisan halálos cardialis arrhythmiaikat okozhat, ideértve a *torsades de pointes* típusú ritmuszavart is.

A túlادagolás kezelése

Kinidin

A cardialis hatásokat (haemodinamikailag instabil, polymorph ventricularis tachycardia, ideértve a *torsades de pointes* típusú ritmuszavarokat is) azonnali cardioversióval vagy azonnali overdrive

ingerléssel kell kezelni. Az egyéb, I. osztályú (prokainamid) vagy III. osztályú aktivitással rendelkező antiarrhythmias szereket kerülni kell (ha lehetséges). A hypotonia és az egyéb objektív és szubjektív tünetek kezelésének tüneti és támogató intézkedésekre kell irányulnia. A konvencionális 1 g/kg adagban, 2–6 óránként, 8 ml/kg-os, csapvízzel alkotott szuszpenzió formájában beadott aktív szén alkalmazása fokozhatja a kinidin szisztémás eliminációját. Ez a fajta eljárás kerülendő ileus fennállása esetén. A vizelet savasítására irányuló módszerek, illetve a dialízis nem bizonyultak előnyösnek. A kinidin eliminációját késleltető gyógyszerek (cimetidin, karboanhidráz-gátlók, tiazid diuretikumok) alkalmazását abba kell hagyni, kivéve, ha alkalmazásuk abszolút szükségeszerű.

Dextrometorfán

A dextrometorfán túladagolás kezelésének tüneti és támogató intézkedésekre kell irányulnia. A gyomormosás hasznos beavatkozás lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei; ATC kód: N07XX59

A dextrometorfán-hidrobromid a készítmény farmakológiailag aktív hatóanyaga, amely a központi idegrendszerre hat. A kinidin-szulfát a CYP2D6-függő oxidatív metabolizmus specifikus gátlója, amelyet a dextrometorfán szisztémás biológiai hasznosulásának fokozására alkalmaznak.

Hatásmechanizmus

A pontos mechanizmus, amely révén a dextrometorfán kifejti terápiás hatását a pseudobulbarisan érintett betegeknél, nem ismert. A dextrometorfán fő biotranszformációs útvonalát katalizáló P450 2D6 (CYP2D6) citokróm kompetitív gátlása révén a kinidin megemeli a dextrometorfán plazmaszintjét.

Farmakodinámiás hatások

A dextrometorfán szigma-1-receptor agonista és nem kompetitív NMDA-receptor antagonist. Ezen kívül affinitást mutat a szerotonin-transzporterrel (SERT) és az 5-HT_{1B/D}-receptorral szemben. Az NMDA-, szigma-1-, SERT- és 5-HT_{1B/D}-receptorokhoz való kötődése révén a dextrometorfánnak feltehetően moduláló hatása van a glutamátot és monoaminokat (a szerotonint is ideértve) érintő neurotranszmisszióra, valamint az ionszorongó funkcióra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dextrometorfán/kinidin hatásosságát a PBA kezelésében három randomizált, kontrollált, kettősvak, multicentrikus klinikai vizsgálatban bizonyították PBA-ban szenvedő vizsgálati alanyoknál, akiknek alapbetegsége amyotrophiás lateral sclerosis (ALS) vagy sclerosis multiplex (SM) volt. A vizsgálatra alkalmas betegek diagnosztizált PBA-ban szenvedtek, amelyet olyan akaratlan, nem kontrollálható érzelmi megnyilvánulással (nevetéssel és/vagy sírással) járó epizódok jellemeztek, melyek nem voltak összhangban, illetve arányban a beteg emocionális állapotával vagy hangulatával.

A hatásossági végpont valamennyi vizsgálatban a „nevetéssel és sírással járó epizódok száma” (PBA epizódok száma) volt, és az alanyok a Center for Neurologic Studies – Lability Scale (CNS-LS) labilitási skálán pontozták tüneteiket. Ez a skála egy validált, 7 tételből álló, a beteg által kitöltött kérdőív, amely lehetővé teszi a PBA gyakoriságának és súlyosságának mennyiségi mérését. A CNS-LS pontértékek a minimális 7-es (nincsenek tünetek) és a maximális 35-ös érték közé esnek.

- *Pivotális vizsgálat (07-AVR-123)*

Ebben a 12 hetes, placebo-kontrollált vizsgálatban 326 – ALS-ben vagy SM-ben szenvedő – PBA alanyt randomizáltak NUEDEXTA 15 mg / 9 mg-ot (n = 107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg-ot (n = 110), illetve placebót 12 hétig kapó (n = 109) csoportokba.

Az alanyok életkora 25 és 80 év közötti volt, az átlagéletkor pedig körülbelül 51 év. Az alanyok kb. 74%-a kaukázusi, 4%-a feketebőrű, 1%-a ázsiai, 19%-a pedig hispán származású volt. Az alanyok 60%-ának ALS, 40%-ának pedig SM volt az alapbetegsége. Valamennyi alanynak klinikailag releváns PBA tünetei voltak, amit a CNS-LS skála szerint mért legalább 13 pontként minősítettek.

Kiinduláskor (a kezelést megelőző legfeljebb 7 napra vonatkozóan jelentett teljes epizódok alapján kiszámított) átlagos napi PBA epizódok aránya 4,7 volt a NUEDEXTA 23 mg/9 mg csoportban, 6,8 a NUEDEXTA 15 mg/9 mg csoportban, illetve 4,5 a placebo csoportban.

Az átlagos kiindulási CNS-LS pontszám 19,8 volt a NUEDEXTA 23 mg /9 mg csoportban, 21,0 a NUEDEXTA 15 mg /9 mg csoportban és 19,9 a placebo csoportban.

A hosszú távú adatok értékelése érdekében a kettősvak vizsgálati fázist befejező 253 alany számára lehetősége nyílt arra, hogy belépjen a vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisába, amelyben további 84 napig kapták a NUEDEXTA 23 mg /9 mg készítményt.

Az epizódok száma alapján mért PBA epizódok gyakorisága mindkét NUEDEXTA-csoportban jelentős mértékben csökkent a vizsgálat folyamán, 47%-os, illetve 49%-os inkrementális csökkenéssel a placebohoz viszonyítva ($p < 0,0001$ mindkét összehasonlítás esetében).

A legkisebb négyzet átlagos CNS-LS pontértékek jelentősen csökkentek a kezelés végén mindkét kezelési csoportban a placebohoz viszonyítva (8,2 pontos csökkenés a NUEDEXTA 23 mg /9 mg csoportban, 7,5 pontos csökkenés a NUEDEXTA 15 mg /9 mg csoportban, és 5,7 pontos csökkenés a placebo csoportban). A p-érték a NUEDEXTA 23 mg /9 mg vs. placebo viszonylatban $p=0,0002$ volt, a NUEDEXTA 15 mg /9 mg vs. placebo viszonylatban pedig $p=0,008$.

A vizsgálat 12 hetes nyílt elrendezésű fázisában (amely alatt valamennyi alany NUEDEXTA 23 mg / 9 mg készítményt kapott) a placebo-kontrollos időszakban megfigyelt hatás fennmaradását igazolták.

- Magasabb dextrometorfán/kinidin dóziskombinációkkal végzett vizsgálatok

Két további III. fázisú vizsgálatot magasabb dóziskombinációval (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) végeztek. A vizsgálatokban alkalmazott magasabb kinidindózis körülbelül 1,6-szor magasabb dextrometorfán-expozíciót okozott volna, mint a NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg készítmény.

Az első vizsgálat 4 hetes volt, és ALS-ben szenvedő PBA alanyokkal végezték, a másik pedig 12 hétig tartott, és SM-ben szenvedő alanyokkal végezték. Mindkét vizsgálatban az elsődleges kimenetel mutató (a CNS-LS) és a másodlagos kimenetel mutató (a nevetési és sírási epizódok száma) statisztikailag jelentősen csökkent a dextrometorfán/kinidin kombináció hatására.

Egy 12 hónapos, nyílt elrendezésű biztonságossági vizsgálatba – amelyben szintén a magasabb dóziskombinációjú dextrometorfán 23 mg /kinidin 26 mg készítményt alkalmazták – harmincnégy különböző neurológiai betegséggel összefüggésbe hozható PBA-ban szenvedő, 553 alanyt vontak be. A vizsgálatban résztvevők körülbelül 30%-ánál az ALS-től és SM-től eltérő diagnózist állítottak fel, többek között a következőket: stroke, traumás agysérülés, Parkinson-kór, Alzheimer-kór és más demenciák, elsődleges laterális sclerosis, progresszív bulbaris paralysis és progresszív supranuclearis paralysis. Ebben a vizsgálatban csak biztonságossági adatokat gyűjtöttek, semmilyen új biztonságossági jelzést nem azonosítottak.

- A cardialis hatások értékelésére végzett vizsgálatok

Hét egymást követő, éhgyomorral alkalmazott NUEDEXTA 23 mg / 9 mg adag hatását a QTc-szakasz megnyúlására egy randomizált, (a moxifloxacin szempontjából kivéve) kettősvak, placebo- és pozitív kontrollos (400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű, átfogó QT-szakasz vizsgálatban

tanulmányozták 50 olyan egészséges nő és férfi esetében, akik a CYP2D6 kiterjedt metabolizáló genotípushoz tartoztak. A QTc érték átlagos változása 6,8 ms volt a NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg esetében, a referenciaként szolgáló pozitív kontroll (moxifloxacin) esetében pedig 9,1 ms. A maximális átlagos (95%-os felső konfidenciahatár) placebohoz viszonyított különbség a kiindulási korrekciót követően 10,2 (12,6) ms volt. Ez a tesztadag megfelelően tudja képviselni a dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciót a CYP2D6 kiterjedt metabolizáló fenotípusban.

A dextrometorfán/kinidin (23 mg/26 mg és 46 mg/53 mg, 7 egymás utáni adag) QTc-szakasz megnyúlására kifejtett szupraterápiás hatásait egy randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak, keresztezett elrendezésű, nyílt elrendezésű, pozitív kontroll karral (400 mg moxifloxacin) kiegészített vizsgálatban tanulmányozták 36 egészséges önkéntesnél. A maximális átlagos (95%-os felső konfidenciahatár), placebohoz viszonyított különbség a kiindulási korrekciót követően, a dextrometorfán/kinidin 23 mg /26 mg adagok után 10,2 (14,6) ms, a 46 mg /53 mg adagok után pedig 18,4 (22,7) ms volt. A szupraterápiás adagok megfelelően képviselik a kinidinexpozíció gyógyszerkölesönhatások és organikus funkciózavarok okozta emelkedését.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a NUEDEXTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a PBA-ra vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A NUEDEXTA 23 mg / 9 mg egyszeri és ismételt adagjait követően a dextrometorfán expozíció körülbelül 20-szorosára emelkedett azokhoz az alanyokhoz viszonyítva, akik csak dextrometorfánt kaptak, kinidin nélkül.

A NUEDEXTA 23 mg / 9 mg és NUEDEXTA 15 mg / 9 mg ismételt adagolását követően a dextrometorfán maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) az adagolás után körülbelül 3–4 óra múlva, a kinidin pedig az adagolás után mintegy 2 óra múlva éri el.

Kiterjedten metabolizálók esetében a dextrometorfán és a dextrorfán átlagos C_{max} és AUC_{0-12} értékei növekedtek a dextrometorfán adag 15 mg-ról 23 mg-ra történő emelkedésével, a kinidin átlagos C_{max} és AUC_{0-12} értékei pedig hasonlóak maradtak.

A kinidin átlagos plazma C_{max} értéke a PBA-ban szenvedő alanyoknál naponta kétszer alkalmazott NUEDEXTA 15 mg / 9 mg adása után az antiarrhythmias hatásossággal összefüggő terápiás koncentrációk (2–5 µg/ml) 1–3%-át tette ki.

A NUEDEXTA étkezéstől függetlenül szedhető, ugyanis az étkezés nem befolyásolja jelentős mértékben a dextrometorfán- és kinidinexpozíciót.

Eloszlás

A kombinációs készítmény alkalmazása után a fehérjekötődés lényegében ugyanaz marad, mint az egyes összetevők külön-külön történő alkalmazását követően. A dextrometorfán körülbelül 60–70%-ban fehérjéhez kötött, a kinidin pedig mintegy 80–89%-ban kötődik fehérjékhez.

Biotranszformáció és elimináció

A CYP2D6 gyorsan lebontja a dextrometorfánt elsődleges metabolitjára, a dextrorfánra, amely gyors glükuronizáción esik át, és a veséken keresztül ürül ki. A NUEDEXTA kinidin összetevőjének szerepe az, hogy szelektív módon gátolja a dextrometorfán CYP2D6-függő oxidatív metabolizmusát, így módon megemelve a dextrometorfán plazmakoncentrációját. Kinidin jelenlétében a CYP3A4-függő oxidatív metabolizmus feltehetően nagyobb szerepet játszik a dextrometorfán kiürítésében.

A NUEDEXTA 23 mg/9 mg készítmény 14, kiterjedten metabolizáló alanyok történő adását követően a dextrometorfán eliminációs felezési ideje 18,8 óra, a kinidin eliminációs felezési ideje pedig 9,6 óra volt.

A kinidint a CYP3A4 metabolizálja. A kinidinnak több hidroxilált metabolitja van. A legfőbb metabolit a 3-hidroxikinidin, amely a kardiális hatások, például a QT-megnyúlás tekintetében legalább fele annyira aktívnek tekinthető farmakológiailag, mint a kinidin. Jelenleg csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre a CYP3A4-gátlók által a kinidin és metabolitjainak farmakokinetikai paramétereire (ideértve az egyensúlyi állapotban történő akkumuláció lehetőségét) kifejtett hatások nagyságrendjére vonatkozóan.

Ha a vizelet pH-ja 7-nél alacsonyabb, az alkalmazott kinidin mintegy 20%-a változatlan formában jelenik meg a vizeletben, ha azonban a vizelet lúgosabb kémhatású, akkor ez a frakció mindössze 5%-ra csökken le. A renális clearance glomeruláris filtráció és aktív tubuláris szekréció útján zajlik, amit pH-függő tubuláris reabszorpció szabályoz.

Linearitás/nem-linearitás

Fix dózisu kinidin jelenlétében (mint amilyen a NUEDEXTA-ban jelen van) a dextrometorfán és a dextrometorfán plazmakoncentrációi arányban állnak a dextrometorfán adagjával. A kinidin plazmakoncentrációja a kinidin adaggal arányos.

In vitro CYP P450 interakciós vizsgálatok

A dextrometorfán és a kinidin citokróm P450 enzimet gátló vagy indukáló *in vitro* hatását humán mikroszómákban vizsgálták. Humán májmikroszómákban legfeljebb 5 µM koncentráció mellett a dextrometorfán nem gátolta (< 20%-os gátlás) a következő izoenzimek egyikét sem: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4. Humán mikroszómákban legfeljebb 5 µM koncentráció mellett a kinidin nem gátolta (< 30%-os gátlás) a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 és CYP3A4 izoenzimeket. A kinidin 0,05 µM alatti félmaximális gátló koncentráció (IC50) mellett gátolta a CYP2D6 izoenzimet. Humán hepatocytákban legfeljebb 4,8 µM koncentrációk mellett sem a dextrometorfán, sem a kinidin nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimet.

In vitro transzporter interakciós vizsgálatok

Transzportergátlási vizsgálatok eredményei alapján a NUEDEXTA kezelés folyamán várhatóan nem alakul ki a dextrometorfán által a P-gp-re, OATP1B1-re, OATP1B3-ra, OCT2-re, OAT1-re, OAT3-ra vagy BSEP-re gyakorolt gátló hatással összefüggő gyógyszerköcsönhatás. *In vitro* körülmények között a dextrometorfán enyhe/közepesen erős OCT1-transzportergátlónak bizonyult. Nem ismeretes, hogy ennek a megfigyelésnek mi a klinikai relevanciája olyan, OCT1-szubsztrátumként szolgáló gyógyszerek esetében, mint például a metformin.

Szakirodalmi utalások szerint a kinidin által az OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 és MATE2-K enzimekre kifejtett gátló hatás következtében várhatóan nem alakul ki gyógyszerköcsönhatás.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek

A dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját nem vizsgálták szisztematikusan időskorú (65 évnél idősebb) alanyoknál annak ellenére, hogy a klinikai programba ilyen alanyokat is bevontak (az alanyok 14%-a 65 éves vagy idősebb, 2%-uk pedig 75 éves vagy idősebb volt).

Dextrometorfán 23 mg / kinidin 26 mg készítményt kapó, 170 alanyon végzett populációs farmakokinetikai elemzésben (148 alany 65 évesnél fiatalabb, 22 alany 65 éves vagy idősebb volt) hasonló farmakokinetikai jellemzőket találtak a 65 évesnél fiatalabb, illetve a 65 éves és annál idősebb alanyoknál.

Nem

A 109 (75 férfi; 34 nő) alanytól származó adatokkal végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem mutatott ki szembetűnő nemek közti különbséget a dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját illetően.

Rassz

A 109 (21 kaukázusi, 71 hispán; 18 feketebőrű) alanytól származó adatokkal végzett populációs farmakokinetikai, rasszok szerinti elemzés nem mutatott ki szembetűnő rasszbéli különbséget a dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját illetően.

Károsodott vesefunkció

Az enyhe (kreatininclearance: 50–80 ml/min) vagy közepes (kreatininclearance: 30–50 ml/min) fokban károsodott vesefunkciójú, dextrometorfán 23 mg / kinidin 26 mg kombinációs készítményt naponta kétszer kapó 12 alannal (6-6 alany) és 9 egészséges alannal (akiket nem, életkor és testtömeg szerint párosítottak a károsodott vesefunkciójú betegekkel) végzett vizsgálatban a kinidin vagy a dextrometorfán, betegeknél vizsgált farmakokinetikája kevésbé tért el az egészséges alanyok farmakokinetikájától. Ezért az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására. A dextrometorfán/kinidin hatását súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Károsodott májfunkció

A Child–Pugh-féle osztályozás szerinti enyhe vagy közepes fokban károsodott májfunkciójú, dextrometorfán 23 mg / kinidin 26 mg kombinációs készítményt naponta kétszer kapó 12 alannal (6-6 alany) és 9 egészséges alannal (akiket nem, életkor és testtömeg szerint párosítottak a károsodott májfunkciójú betegekkel) végzett vizsgálatban a betegeknél hasonló AUC és C_{max} , valamint clearance értékeket találtak mint az egészséges alanyoknál. Az enyhe és közepes fokú májkárosodás kevésbé hatott a kinidin farmakokinetikájára. A kinidinclearance változatlan marad annak ellenére, hogy az eloszlási térfogat megemelkedik, ami az eliminációs felezési idő növekedéséhez vezet. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő mellékhatások. Ezért enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására, bár a közepes fokban károsodott májfunkciójú betegek esetében megfontolandó a mellékhatások kiegészítő monitorozása. Az ilyen betegeknél a dózisenvelés (amennyiben megengedett) körültekintéssel végzendő. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták sem az önmagában alkalmazott dextrometorfán, sem a dextrometorfán/kinidin kombináció hatását.

Farmakogenomika

A kinidin összetevő a CYP2D6 enzimet hivatott gátolni, és ily módon magasabb dextrometorfán expozíció érhető el, mint az önmagában alkalmazott dextrometorfán esetén. A kaukázusi származású egyének kb. 7–8%-a, a feketebőrű afrikai származásúak 3–6%-a, az arab származásúak 2–3%-a és az ázsiai származásúak 1–2%-a nem tudja metabolizálni a CYP2D6 szubsztrátumokat, ezért őket a rosszul metabolizálók csoportjába sorolják. A rosszul metabolizálók esetében a kinidin összetevő várhatóan nem járul hozzá a NUEDEXTA hatásosságához, a kinidin komponens okozta mellékhatások azonban náluk is előfordulhatnak.

A kaukázusi származású egyének mintegy 1–10%, a feketebőrű afrikai származásúak 5–30%-a, az arab származásúak 12–40%-a és az ázsiai származásúak 1%-a fokozott metabolikus aktivitást mutat a CYP2D6 szubsztrátumokkal szemben, ezért őket az ultra gyorsan metabolizálók csoportjába sorolják. Az ilyen, ultra gyorsan metabolizáló betegeknél a dextrometorfán gyorsan metabolizálódik, ami alacsonyabb, potenciálisan szubterápiás koncentrációkhoz vezet.

Gyermekek

A dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját gyermekeknél még nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai adatok nem utalnak semmilyen, genotoxicitással vagy karcinogén hatással kapcsolatos, illetve a termékenység csökkenését okozó különleges kockázatra.

A dextrometorfán-hidrobromid/kinidin-szulfáttal, patkányokon és nyulakon végzett embriofötális és fejlődéstudományi vizsgálatokban rendellenességek kialakulását figyelték meg közepes és magas dózisok esetében. Patkányoknál a csontosodás csökkenését tapasztalták a legalacsonyabb adagtól kezdve, amely a humán (mg/m^2 alapon számítva napi 30/18 mg-os) adag körülbelül 1–50-szerese. A nyulaknál a hatást nem okozó adag 2–60-szor nagyobb, mint az ajánlott humán dózis.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban az utódok fejlődésének enyhe fokú késlekedését figyelték meg közepes és nagy adagok mellett. Az utódok túlélése és testtömege a legalacsonyabb dózistól kezdődően kismértékben csökkent, amely a mg/m^2 alapon számított ajánlott humán dózis mintegy 1-50-szerese, a dextrometorfán-hidrobromid és a kinidin-szulfát esetében 30/18 mg/kg .

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Kroszkarmellóz-nátrium
Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellakpolitúr (20%-ban észterifikált)
Propilén-glikol
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály. A tartály kartondobozba van csomagolva.

Kiszerelés: 60 kapszula

PVC-alapú, átlátszó filmet alkalmazó buborékcsoomagolás, alumínium fóliával lezárva. A buborékcsoomagolás védőtasakba van csomagolva.
Kiszerezés: 13 kapszula

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

23,11 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinek megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

109,2 mg laktóz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

1-es méretű, téglavörös színű zselatinkapszula, a kapszulára nyomtatott, fehér színű „DMQ/30-10” felirattal és a kapszulán körbefutó három fehér csíkkal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A NUEDEXTA felnőttek pseudobulbaris érzékettségének (PBA) tüneti kezelésére javallott (lásd 4.4 pont). A hatásosságot kizárólag olyan betegeknél vizsgálták, akiknek alapbetegsége amyotrophias lateral sclerosis vagy sclerosis multiplex volt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott kezdőadag a NUEDEXTA 15 mg/9 mg, naponta egyszer. Az ajánlott dózisztitrálási séma az alábbiakban kerül ismertetésre:

- 1. hét (1–7. nap):
Az első 7 napon a beteg vegyen be egy NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulát naponta egyszer, reggelente.
- 2–4. hét (8–28. nap):
21 napon keresztül a beteg vegyen be egy NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulát naponta kétszer, reggel és este egyet-egyet, 12 óra eltéréssel.
- A 4. hét után:
Ha a NUEDEXTA 15 mg/9 mg készítményre adott klinikai válasz megfelelő, a 2–4. héten alkalmazott adagban kell folytatni a szedését.

Ha a NUEDEXTA 15 mg/9 mg készítményre adott klinikai válasz nem megfelelő, akkor a NUEDEXTA 23 mg/9 mg készítményt kell előírni, amelyet a betegnek naponta kétszer (egyvet reggel és egyvet este) kell szednie, 12 óra eltéréssel.

A 4. héttől kezdődően a maximális napi adag: naponta kétszer alkalmazott NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Ha kimaradt egy adag, a beteg ne vegyen be további adagot, hanem a következő előírt adagot vegye be a szokásos időben. Egy 24 órás időszakban legfeljebb 2 kapszulát szabad bevenni, 12 óra eltéréssel az adagok között.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokba nem vontak be megfelelő számú 65 éves vagy annál idősebb beteget ahhoz, hogy egyértelműen meg lehessen határozni, eltérően reagálnak-e a hatásosság és biztonságosság szempontjából. Egy populációs farmakokinetikai elemzés hasonló farmakokinetikai jellemzőket mutatott a 65 évesnél fiatalabb, illetve a 65 éves és annál idősebb betegekénél (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe vagy közepes fokú vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekénél nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.4 pont). Mivel azonban a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekénél a mellékhatások előfordulásának növekvő tendenciáját észlelték, az ilyen betegekénél tanácsos fokozottan nyomon követni a mellékhatások előfordulását. A súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) vagy súlyos vesekárosodásban ($30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ -nél alacsonyabb kreatininclearance) szenvedő betegek esetében mérlegelni kell a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos lehetséges kockázatokat és a gyógyszerigényt (lásd 5.2 pont).

CYP2D6 genotípus

A nem funkcionális CYP2D6 enzimet termelő, ún. rosszul metabolizáló betegek esetében nincs szükség az adag módosítására. A fokozott CYP2D6 aktivitással rendelkező, ún. ultragyors metabolizáló betegek esetében nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). Nem megfelelő klinikai válasz esetén lásd az ajánlott dózisztírási sémát.

Gyermekek

A NUEDEXTA-nak gyermekek esetén a pseudobulbaris érintettség tüneti kezelésére nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A kapszulát szájon át kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban. Amikor a beteg 24 órán belül két kapszulát vesz be, az adagok közötti ajánlott időintervallum 12 óra. A kapszula étkezés közben vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Olyan betegek, akiknek kórtörténetében kinidin, kinin vagy meflokin által indukált thrombocytopenia, hepatitis, csontvelő-depresszió vagy lupusszerű szindróma szerepel (lásd 4.4 pont).

Egyidejű kinidin-, kinin- vagy meflokin-kezelésben részesülő betegek (lásd 4.5 pont).

Olyan betegek, akinél megnyúlt QT-szakasz vagy congenitalis hosszú QT-szindróma áll fenn, vagy olyanok, akiknek a kórelőzménye *torsades de pointes* típusú kamrai tachycardiára utal (lásd 4.4 pont).

Egyidejű tioridazin-kezelésben részesülő betegek, ugyanis ez a gyógyszer egyrészt jelentős mértékben megnyújtja a QT-szakaszt, másrészt pedig elsődlegesen a CYP2D6 enzim metabolizálja. A NUEDEXTA-val kölcsönhatásba lépve fokozott hatást fejthet ki a QT-szakaszra (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Teljes atrioventricularis (AV) blokkban szenvedő betegek, akiknek nincs pacemaker beültetve, illetve olyan betegek, akiknél magas a teljes AV-blokk kockázata (lásd 4.4 pont).

A súlyos és lehetségesen halálos kimenetelű gyógyszerkölcsönhatások (ideértve a szerotonin szindrómát) kockázata miatt az olyan betegek, akik jelenleg vagy az elmúlt 14 napon belül monoaminoxidáz-gátló (MAOI) készítményt szednek/szedtek. A NUEDEXTA-kezelés abbahagyása után legalább 14 napnak el kell telnie MAOI készítménnyel végzett kezelés megkezdése előtt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A NUEDEXTA kizárólag a PBA kezelésére javallott, más típusú érzelmi bizonytalanság esetében nem. A PBA az agyat érintő idegrendszeri betegségek vagy agysérülés következménye. Akaratlan, nem kontrollálható érzelmi megnyilvánulások (nevetés és/vagy sírás) jellemzik, amelyek nincsenek összhangban, illetve arányban a beteg emocionális állapotával vagy hangulatával. A NUEDEXTA-kezelés elindítása előtt a PBA diagnózisának igazolása céljából a beteget teljes körűen ki kell vizsgálni. A diagnózis felállításához elengedhetetlen valamilyen – ismert PBA-t okozó – idegrendszeri alapbetegség jelenléte, és annak igazolása, hogy az érzelmi megnyilvánulások nincsenek összhangban, illetve arányban a beteg emocionális állapotával vagy hangulatával.

Thrombocytopenia

A NUEDEXTA-ban lévőnél nagyobb adagban alkalmazott kinidin immunmediált, súlyos vagy akár halálos kimenetelű thrombocytopeniát okozhat. A NUEDEXTA-ban lévőnél alacsonyabb kinidinadaggal összefüggésbe hozható thrombocytopenia kockázata nem ismert. A thrombocytopeniát olyan, nem specifikus tünetek előzhetik meg vagy kísérhetik, mint a szédülés, a hidegrázás, a láz, a hányinger és a hányás. Thrombocytopenia kialakulása esetén a NUEDEXTA szedését azonnal abba kell hagyni, kivéve, ha a thrombocytopenia egyértelműen nem függ össze a gyógyszereszedéssel. Hasonlóképpen, a készítmény alkalmazását nem szabad újra elkezdni szenzibilizált betegeknél, ugyanis náluk az első epizódnál gyorsabb és súlyosabb thrombocytopenia léphet fel. A készítmény nem alkalmazható, ha felmerül a szerkezetiileg hasonló hatóanyagok (ideértve a kinint és meflokin) okozta immunmediált thrombocytopenia gyanúja, mivel keresztérzékenység fordulhat elő. A kinidinnel összefüggő thrombocytopenia rendszerint (bár nem minden esetben) a szenzibilizációt okozó gyógyszer elhagyása után néhány napon belül megszűnik.

Egyéb túlérzékenységi reakciók

A magasabb adagokban alkalmazott kinidint összefüggésbe hozták egy lupusszerű szindrómával is, amelyhez polyarthrit, és bizonyos esetekben pozitív antinukleáris antitest teszt is társul. Összefüggésbe hozható még olyan tünetekkel, mint például: kiütés, bronchospasmus, lymphadenopathia, haemolyticus anaemia, vasculitis, uveitis, angioneuroticus oedema, agranulocytosis, sicca szindróma, myalgia, vázizomenzimek szérumszintjének emelkedése és pneumonitis. A dextrometorfán is összefüggésbe hozható túlérzékenységi reakciókkal, ideértve az urticariát, az angioneuroticus oedemát és a légszomjat.

Hepatotoxicitás

Kinidint kapó betegeknél, általában a kezelés első néhány hetében hepatitisről (ideértve a granulomatosus hepatitist is) számoltak be. Tünetként jelentkezhet láz, valamint thrombocytopenia, illetve egyéb, túlérzékenységre utaló tünetek is előfordulhatnak. Hepatitis kialakulása esetén a NUEDEXTA-t abba kell hagyni, hacsak egyértelműen nem igazolható, hogy a hepatitis nincs összefüggésben a kezeléssel. A legtöbb esetben a kinidin elhagyása esetén a tünetek enyhülnek.

Cardialis hatások

A NUEDEXTA potenciálisan QTc-megnyúlást, és így *torsades de pointes* típusú kamrai tachycardiát is okozhat. A kezelés elkezdése előtt korrigálni kell a hypokalaemiát és a hypomagnesaemiát, és amennyiben klinikailag indokolt, a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a kálium és a magnézium szérumszintjét. Ha a NUEDEXTA-kezelést olyan betegnél kezdik el, akinél fennáll a QT-szakasz megnyúlás kockázata, a QT-szakasz elektrokardiográfiás (EKG) értékelését el kell végezni kiinduláskor, valamint az éhgyomorra bevett első adagot követően 2 órával (ez körülbelül megfelel a kinidin T_{max} értékének). Ide tartoznak az olyan betegek, akiknek a családi anamnézisében QT-szakasz rendellenesség fordul elő, vagy egyidejűleg a QT-szakasz megnyúlását okozó készítményeket szednek, valamint a bal kamrai hypertrophiában (LVH) és/vagy bal kamrai funkciózavarban (LVD) szenvedő betegek. Az LVH és LVD nagyobb valószínűséggel alakul ki a krónikusan hypertóniában vagy ismert coronaria-betegségben szenvedő, illetve az olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében stroke szerepel.

Különösképpen aggályos lehet a QT-szakaszt megnyújtó és ugyanakkor elsősorban a CYP2D6 enzimem keresztül metabolizálódó gyógyszerek egyidejű szedése (lásd alább). A tioridazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Óvatosan kell eljárni a NUEDEXTA és a flekamid, klórpromazin vagy haloperidol együttes adása esetén. A kombinációnak a beteg QTc-intervallumára kifejtett hatását a bevétel előtt és után készített EKG-k segítségével kell értékelni.

Az EKG-t újra kell értékelni, ha a NUEDEXTA-kezelés folyamán jelentős változás lép fel a QTc-szakasz megnyúlását okozó kockázati tényezőkben. Ha a beteg olyan tüneteket észlel magán, amelyek szívritmuszavar előfordulására utalhatnak (pl. syncope vagy palpitatio), a NUEDEXTA szedését abba kell hagyni, és el kell végezni a beteg további kivizsgálását.

CYP2D6 szubsztrátumok/gátlók egyidejű alkalmazása

A NUEDEXTA-ban található kinidin gátolja a CYP2D6 enzimet az olyan betegeknél, akiknél egyébként a CYP2D6 genetikailag nem hiányzik, és nem alacsony az aktivitása („CYP2D6 rossz metabolizálók”, lásd „Farmakogenomika” az 5.2 pontban). A CYP2D6 enzimre kifejtett hatása miatt az anyavegyületek felhalmozódása és/vagy az aktív metabolitok képződésének hiánya befolyásolhatja a NUEDEXTA-val egyidejűleg alkalmazott, CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek biztonságosságát és/vagy hatásosságát (lásd 4.5 pont). A NUEDEXTA-kezelés alatt általában kerülni kell a CYP2D6 metabolizmustól függő gyógyszereket, különösen azokat, amelyeknek viszonylag szűk a terápiás indexe, és a betegeket ennek megfelelő utasításokkal kell ellátni. Amikor a kezelőorvos szükségesnek ítéli valamely CYP2D6-szubsztrát gyógyszer egyidejű alkalmazását, a CYP2D6-szubsztrát adagját a szóban forgó szubsztrát farmakokinetikájának megfelelően csökkenteni kell (lásd 4.5 pont). Az aktuálisan szedett gyógyszereket feltétlenül át kell tekinteni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelőorvos NUEDEXTA-kezelést javasol.

Szerotonin-szindróma

Ha a NUEDEXTA-t egyéb szerotoninerg gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, a farmakodinámiás interakció következtében fokozódhat az ún. szerotonin-szindróma kockázata. A szerotonin-szindróma tünetei közé tartoznak a következők: megváltozott mentális státusz, hypertonia, nyugtalanság, myoclonus, hyperthermia, hyperreflexia, diaphoresis, hidegrázás és tremor. A fenti tünetek jelentkezése esetén a kezelést meg kell szakítani. A készítmény kombinálása MAO-gátlókkal ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A triciklikus antidepresszánsokat (TCA-k, pl. dezipramin, nortriptilin, imipramin, amitriptilin) a CYP2D6 metabolizálja, ezért ezek a készítmények is farmakokinetikai kölcsönhatásba léphetnek a kinidinnel. Tekintettel a farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatásokra, a szerotonin-szindróma fokozott kockázata miatt a NUEDEXTA és a triciklikus antidepresszánsok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Óvatosan kell eljárni, ha a beteg egyidejűleg szelektív szerotonin-visszavétel-gátló (SSRI) kezelésben is részesül.

Szédülés

A NUEDEXTA szédülést okozhat (lásd 4.8 pont). Óvintézkedéseket kell tenni az elesés elkerülésére, különösen olyan betegek esetében, akiknél motoros károsodás miatt a járás érintett, illetve elesések szerepelnek a kórelőzményben.

A kinidin antikolinerg hatásai

Ellenőrizni kell a klinikai állapot rosszabbodását a myasthenia gravisban és egyéb olyan betegségekben szenvedő betegeknél, akiknek az állapotát az antikolinerg hatások hátrányosan befolyásolhatják.

Gyógyszerrel való visszaélés és gyógyszerfüggőség

A dextrometorfán alacsony affinitású, nem kompetitív NMDA-antagonista és szigma-1-receptor agonista, amelyet állatkísérletekben és humán vizsgálatokban még nem vizsgáltak szisztematikusan az abúzus, tolerancia vagy fizikai függőség potenciális kialakulása szempontjából. Dextrometorfán abúzussal kapcsolatos, főként serdülőknél előforduló eseteket azonban már jelentettek.

A dextrometorfán abúzus lehetősége miatt a beteg értékelésekor a kezelőorvosnak meg kell vizsgálnia, hogy nem szerepel-e gyógyszerabúzus a kórelőzményben, és az ilyen beteget fokozottan kell megfigyelni a helytelen használat vagy gyógyszerrel való visszaélés (pl. tolerancia kialakulása, adag emelése, droggereső magatartás) jeleit keresve.

Továbbá, annak igazolására, hogy a készítmény továbbra is előnnyel jár, rendszeresen ellenőrizni kell, hogy a NUEDEXTA hosszú távon megőrzi-e klinikai hatását a gyógyszer toleránságával szemben.

Laktózzal kapcsolatos figyelmeztetés

A NUEDEXTA laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktóz-intolerancia, Lapp-laktáz hiány vagy glükóz-galaktóz malabszorpció esetén a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteknél végeztek.

MAO-gátlók

A szerotonin-szindróma kockázata miatt a NUEDEXTA nem alkalmazható monoaminoxidáz-gátlókkal (MAOI-k), pl. fenelzinnel vagy moklobemiddel együtt, illetve olyan betegeknél, akik az elmúlt 14 napon belül monoaminoxidáz-gátló (MAOI) készítményt szedtek (lásd 4.3 pont).

CYP3A4-gátlók

A CYP3A4 metabolizálja a kinidint. A CYP3A4 enzimet gátló gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén várhatóan növekedni fog a kinidin plazmaszintje, ami növelheti a QTc-szakasz megnyúlás kockázatát. A NUEDEXTA-kezelés alatt kerülendő az erős és közepesen erős hatású CYP3A4-gátlók alkalmazása. Ide tartoznak többek között a következők: atazanavir, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, foszamprenavir, grépfrütlé és verapamil. Ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli az erős vagy közepesen erős hatású CYP3A4-gátlóval végzett egyidejű kezelést, a NUEDEXTA alkalmazása előtt és az alkalmazás utáni megfelelő időpont(ok)ban ajánlott elvégezni a QT-szakasz elektrokardiográfiás (EKG) értékelését.

Májenzim-induktorok

A CYP3A4 metabolizálja a kinidint. Az erős CYP3A4 indukátorok (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű/*Hypericum perforatum*) felgyorsíthatják a kinidin metabolizmusát, ami alacsonyabb plazmakoncentrációkat, és ily módon csökkent CYP2D6-gátló hatást eredményezhet. Ez a dextrometorfán alacsonyabb, potenciálisan szubterápiás plazmakoncentrációját, és a NUEDEXTA hatásosságának csökkenését eredményezheti.

CYP2D6-szubsztrátumok

A kinidin a CYP2D6 enzim hatékony inhibitora. A NUEDEXTA-kezelés ezért az egyidejűleg alkalmazott, kiterjedt CYP2D6 metabolizmuson átmenő gyógyszerek emelkedett plazmaszintjét és felhalmozódását eredményezheti. A CYP2D6 szubsztrátumok közé sorolhatók egyes béta-blokkolók, pl. a metoprolol, antipsychoticumok, pl. a haloperidol, a perfenazin és az aripiprazol,

antidepresszánsok, pl. a nortriptilin, az imipramin, az amitriptilin és a dezipramin, a kemoterápiás tamoxifen, valamint a noradrenalin-transzporter-gátló atomoxetin. A tioridazin (a QT-szakaszt megnyújtó CYP2D6-szubsztrátum) alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A flekainid, a klórpromazin és a haloperidol (a QT-szakaszt szintén megnyújtó CYP2D6-szubsztrátumok) egyidejű alkalmazása körültekintést igényel (lásd 4.4 pont).

Az olyan prodrugok esetében, amelyek hatását CYP2D6 által termelt metabolitok mediálják (például a kodein és hidrokodon, melyek fájdalomcsillapító hatását a morfin, köhögéscsillapító hatását pedig a hidromorfin mediálja), a NUEDEXTA a CYP2D6 gátlása, és ezáltal az aktív metabolit csökkent képződése révén jelentős mértékben csökkentheti a hatásosságot.

A dezipraminnal és paroxetinnel való gyógyszerkölsönhatásokat a gyógyszerben jelen lévőnél magasabb dózisban alkalmazott dextrometorfán/kinidin kombinációval (dextrometorfán 23 mg és kinidin 26 mg) végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban tanulmányozták. A vizsgálat eredményeinek leírása alább olvasható. CYP2D6-szubsztrátumokkal kapcsolatos egyéb gyógyszerkölsönhatásokat szisztematikusan még nem vizsgáltak.

Dezipramin (CYP2D6-szubsztrátum)

A triciklikus antidepresszáns dezipramint elsődlegesen a CYP2D6 enzim metabolizálja. Egy gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban egy magasabb dózisú dextrometorfán/kinidin kombináció (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) és a dezipramin 25 mg közötti kölsönhatást vizsgálták. A dextrometorfán/kinidin kombinációs adagja körülbelül 8-szorosára emelte a dinamikus egyensúlyi állapotú dezipraminszintet. A NUEDEXTA és a triciklikus antidepresszánsok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Paroxetin (CYP2D6-gátló és -szubsztrátum)

A szelektív szerotonin-visszavétel-gátló (SSRI) hatású paroxetint elsődlegesen a CYP2D6 metabolizálja, ugyanakkor ez a készítmény erős hatású CYP2D6-gátló. Egy gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban egy magasabb dózisú dextrometorfán/kinidin kombinációt (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) adtak hozzá dinamikus egyensúlyi állapotban lévő paroxetinhez. A paroxetin-expozíció (AUC_{0-24}) 1,7-szeresére, a C_{max} pedig 1,5-szeresére nőtt. Ha a kezelőorvos a NUEDEXTA-t és a paroxetint egyidejűleg írja fel a betegnek, a paroxetin kezdeti adagját csökkenteni kell. A későbbiekben a paroxetin adagját a klinikai válasz alapján módosítani lehet, de nem ajánlott azt 35 mg/nap fölé emelni.

NMDA-receptor antagonisták (memantin)

A dextrometorfán és a memantin egyaránt *N*-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonisták, ami miatt az NMDA-receptorokra kifejtett hatásuk elméletileg összeadódnak, ily módon potenciálisan fokozva a mellékhatások előfordulási gyakoriságát. Egy gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban egy magasabb dózisú dextrometorfán/kinidin kombináció (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) és a napi 20 mg memantin közötti kölsönhatást vizsgálták. A memantin alkalmazása előtti és utáni dextrometorfán és dextrometorfán plazmakoncentrációk között nem volt jelentős eltérés, a dextrometorfán/kinidin kombináció alkalmazása pedig nem volt hatással a memantin beadás előtt és után mért plazmakoncentrációjára. Memantin hozzáadásakor a kinidin plazmakoncentrációja 20–30%-kal megnőtt. Szembetűnő farmakodinámiás hatások nem voltak kimutathatók.

Digoxin és egyéb P-glikoprotein szubsztrátumok

A kinidin gátló hatással van a P-glikoproteinre. A kinidin és a digoxin (amely egy P-glikoprotein szubsztrátum) egyidejű alkalmazása esetén a digoxin szérumszintje akár duplájára is emelkedhet. Az egyidejűleg NUEDEXTA-t kapó betegeknél a digoxin plazmakoncentrációját fokozottan kell ellenőrizni, és szükség szerint csökkenteni kell a digoxin adagját. Többek között a tikagrelor és a dabigatran-etexilát olyan P-glikoprotein szubsztrátumok még, melyek esetén a dóziscsökkentés megfontolható.

Alkohol

Körültekintéssel kell eljárni, ha a készítményt alkohollal vagy a központi idegrendszerre ható olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek fokozhatják a mellékhatások (pl. aluszékonyság vagy szédülés) kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A NUEDEXTA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A (patkányokkal és nyulakkal végzett) állatkísérletek során fejlődési toxicitást igazoltak, ideértve a teratogenitást és az embryo-letalitást (lásd 5.3 pont).

Mivel ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot, alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A kinidin kiválasztódik a humán anyatejbe, és nem ismert, hogy a dextrometorfán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A NUEDEXTA alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Preklinikai vizsgálatokban hím és nőstény patkányoknál nem mutattak ki termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NUEDEXTA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell az olyan központi idegrendszeri hatások lehetséges előfordulására, mint pl. az aluszékonyság, a szédülés és az ájulás, vagy a látászavar (lásd 4.8 pont), és tanácsosni kell nekik, hogy ilyen tünetek előfordulása esetén ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A NUEDEXTA biztonságosságát egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták 12 héten keresztül 326, PBA-ban szenvedő betegnél, akiknek az alapbetegsége ALS (60%) vagy SM (40%) volt, valamint további 84 napig a vizsgálat 253 betegből álló alcsoportjával végzett utánkövetési, nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisban.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a gastrointestinalis zavarok (pl. hasmenés, hányinger), idegrendszeri zavarok (pl. szédülés, fejfájás, aluszékonyság), valamint a fáradtság.

A NUEDEXTA alkalmazásával kapcsolatban a következő súlyos mellékhatásokat jelentették: izomspaszticitás, légzésdepresszió és csökkent oxigénszaturáció a vérben.

Tíz beteg hagyta abba a vizsgálati kezelést mellékhatások miatt, egyikük esetében a mellékhatás súlyos fokú volt (az izomspaszticitás súlyosbodása).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban kerülnek felsorolásra – szervrendszerek és gyakoriság szerinti csoportosításban – azok a mellékhatások, amelyek legalább potenciálisan összefüggésbe hozhatók voltak a NUEDEXTA-kezeléssel az előbbieken említett klinikai vizsgálat placebo-kontrollos és nyílt elrendezésű kiterjesztett fázisában.

- nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$)
- nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Szervrendszer-kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Étvágycsökkenés
	Ritka	Anorexia
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Szorongás
	Ritka	Bruxismus, zavartság, depresszív hangulat, depresszió, dezorientáltság, korai reggeli ébredés, érzelmenyentesség, hallucinációk, impulzív viselkedés, közömbösség, álmatlanság, nyugtalanság, alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés, fejfájás, aluszékonyság
	Nem gyakori	Dysgeusia, hypersomnia, izomspaszticitás, syncope, elesés
	Ritka	Egyensúlyzavar, rendellenes koordináció, dysarthria, motoros funkciózavar, paraesthesia, paraparesis, szedáció
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Ritka	Diplopia, homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Kinetosis, homitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Első fokú atrioventricularis blokk, megnyúlt QT-szakasz az elektrokardiogramon
	Ritka	Szívizominfarktus, palpitációk, kamrai extrasystolék
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Ritka	Epistaxis, pharyngolaryngealis fájdalom, légzésdepresszió, orrfolyás, ásítás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés, hányinger
	Nem gyakori	Hasi fájdalom, obstipatio, szájszárazság, flatulencia, gyomortáji diszkomfortérzés, hányás
	Ritka	Rendellenes széklet, dyspepsia, gastritis, orális hypaesthesia, orális paraesthesia, végbélfájdalom, nyelv szárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Emelkedett májenzimszintek (GGT, GOT, GPT)
	Ritka	Cholelithiasis, a bilirubinszint megemelkedése a vérben, kóros májfunkciós vizsgálat
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Bőrkiütés
	Ritka	Erythema, hyperhidrosis, facialis hypaesthesia, éjszakai verejtékezés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomspazmusok
	Ritka	Musculoskeletalis merevség, myalgia, nyaki fájdalom, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Pollakiuria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Ritka	Szexuális zavarok
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
	Nem gyakori	Asthaenia, ingerlékenység
	Ritka	Mellkasi diszkomfortérzés, mellkasi fájdalom, hidegrázás, melegségérzet, járászavar, influenza-szerű betegség, pyrexia, csökkent oxigénszaturáció
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Ritka	Skeletalis sérülés

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy az [V. függelékben](#) található nemzeti jelentéstételi rendszeren keresztül jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás értékelése és kezelése az egyes összetevőkkel (vagyis a dextrometorfánnal és kinidinnel) kapcsolatos tapasztalatokon alapul. A kinidin gátolja a dextrometorfán metabolizmusát, ezért a NUEDEXTA túlادagolásából származó mellékhatások súlyosabbak, illetve tartósabbak lehetnek, mint az önmagában alkalmazott dextrometorfán túlادagolása esetén.

A gyógyszer kifejlesztése során akár 6-szor magasabb dextrometorfán és 12-szer magasabb kinidin dózist tartalmazó dextrometorfán/kinidin dóziskombinációkat vizsgáltak meg. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: enyhe vagy közepes fokú hányinger, szédülés és fejfájás.

Dextrometorfán

A dextrometorfán túlادagolás okozta mellékhatások többek között a következők: hányinger, hányás, stupor, kóma, légzésdepresszió, görcsrohamok, tachycardia, hyperexcitabilitas és toxikus psychosis. Egyéb mellékhatások többek között a következők: ataxia, nystagmus, dystonia, homályos látás és az izomreflexek változásai. A dextrometorfán fokozhatja a szerotonin-szindróma kockázatát, amely túlادagolás esetén tovább fokozódik, különösen, ha a készítményt egyéb szerotoninerg szerekkel, szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI-kkel) vagy triciklikus antidepresszánsokkal együtt alkalmazzák.

Kinidin

Az akut túlادagolás legfontosabb hatásai a ventricularis arrhythmia és a hypotonia. A túlادagolás egyéb objektív és szubjektív tünetei közé tartozhatnak a következők: hányás, hasmenés, tinnitus, magas frekvenciájú hangokra kiterjedő halláscsökkenés, vertigo, homályos látás, diplopia, photophobia, fejfájás, zavartság és delírium.

Bár a cardialis arrhythmia vagy a malária kezelésében alkalmazott kinidin terápiás adagjai általában legalább 10-szer magasabbak, mint az ebben a gyógyszerben található kinidinadag, a NUEDEXTA túlادagolásából eredő kinidin-expozíció potenciálisan halálos cardialis arrhythmiaikat okozhat, ideértve a *torsades de pointes* típusú ritmuszavart is.

A túlادagolás kezelése

Kinidin

A cardialis hatásokat (haemodinamikailag instabil, polymorph ventricularis tachycardia, ideértve a *torsades de pointes* típusú ritmuszavarokat is) azonnali cardioversióval vagy azonnali overdrive

ingerléssel kell kezelni. Az egyéb, I. osztályú (prokainamid) vagy III. osztályú aktivitással rendelkező antiarrhythmias szereket kerülni kell (ha lehetséges). A hypotonia és az egyéb objektív és szubjektív tünetek kezelésének tüneti és támogató intézkedésekre kell irányulnia. A konvencionális 1 g/kg adagban, 2–6 óránként, 8 ml/kg-os, csapvízzel alkotott szuszpenzió formájában beadott aktív szén alkalmazása fokozhatja a kinidin szisztémás eliminációját. Ez a fajta eljárás kerülendő ileus fennállása esetén. A vizelet savasítására irányuló módszerek, illetve a dialízis nem bizonyultak előnyösnek. A kinidin eliminációját késleltető gyógyszerek (cimetidin, karboanhidráz-gátlók, tiazid diuretikumok) alkalmazását abba kell hagyni, kivéve, ha alkalmazásuk abszolút szükségzerű.

Dextrometorfán

A dextrometorfán túladagolás kezelésének tüneti és támogató intézkedésekre kell irányulnia. A gyomormosás hasznos beavatkozás lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei; ATC kód: N07XX59

A dextrometorfán-hidrobromid a készítmény farmakológiailag aktív hatóanyaga, amely a központi idegrendszerre hat. A kinidin-szulfát a CYP2D6-függő oxidatív metabolizmus specifikus gátlója, amelyet a dextrometorfán szisztémás biológiai hasznosulásának fokozására alkalmaznak.

Hatásmechanizmus

A pontos mechanizmus, amely révén a dextrometorfán kifejti terápiás hatását a pseudobulbarisan érintett betegeknél, nem ismert. A dextrometorfán fő biotranszformációs útvonalát katalizáló P450 2D6 (CYP2D6) citokróm kompetitív gátlása révén a kinidin megemeli a dextrometorfán plazmaszintjét.

Farmakodinámiás hatások

A dextrometorfán szigma-1-receptor agonista és nem kompetitív NMDA-receptor antagonist. Ezen kívül affinitást mutat a szerotonin-transzporterrel (SERT) és az 5-HT_{1B/D}-receptorral szemben. Az NMDA-, szigma-1-, SERT- és 5-HT_{1B/D}-receptorokhoz való kötődése révén a dextrometorfánnak feltehetően moduláló hatása van a glutamátot és monoaminokat (a szerotonint is ideértve) érintő neurotranszmisszióra, valamint az ionszorongó funkcióra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dextrometorfán/kinidin hatásosságát a PBA kezelésében három randomizált, kontrollált, kettősvak, multicentrikus klinikai vizsgálatban bizonyították PBA-ban szenvedő vizsgálati alanyoknál, akiknek alapbetegsége amyotrophiás lateral sclerosis (ALS) vagy sclerosis multiplex (SM) volt. A vizsgálatra alkalmas betegek diagnosztizáltak PBA-ban szenvedtek, amelyet olyan akaratlan, nem kontrollálható érzelmi megnyilvánulással (nevetéssel és/vagy sírással) járó epizódok jellemeztek, melyek nem voltak összhangban, illetve arányban a beteg emocionális állapotával vagy hangulatával.

A hatásossági végpont valamennyi vizsgálatban a „nevetéssel és sírással járó epizódok száma” (PBA epizódok száma) volt, és az alanyok a Center for Neurologic Studies – Lability Scale (CNS-LS) labilitási skálán pontozták tüneteiket. Ez a skála egy validált, 7 tételből álló, a beteg által kitöltött kérdőív, amely lehetővé teszi a PBA gyakoriságának és súlyosságának mennyiségi mérését. A CNS-LS pontértékek a minimális 7-es (nincsenek tünetek) és a maximális 35-ös érték közé esnek.

- *Pivotális vizsgálat (07-AVR-123)*

Ebben a 12 hetes, placebo-kontrollált vizsgálatban 326 – ALS-ben vagy SM-ben szenvedő – PBA alanyt randomizáltak NUEDEXTA 15 mg / 9 mg-ot (n = 107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg-ot (n = 110), illetve placebót 12 hétig kapó (n = 109) csoportokba.

Az alanyok életkora 25 és 80 év közötti volt, az átlagéletkor pedig körülbelül 51 év. Az alanyok kb. 74%-a kaukázusi, 4%-a feketebőrű, 1%-a ázsiai, 19%-a pedig hispán származású volt. Az alanyok 60%-ának ALS, 40%-ának pedig SM volt az alapbetegsége. Valamennyi alanynak klinikailag releváns PBA tünetei voltak, amit a CNS-LS skála szerint mért legalább 13 pontként minősítettek.

Kiinduláskor (a kezelést megelőző legfeljebb 7 napra vonatkozóan jelentett teljes epizódok alapján kiszámított) átlagos napi PBA epizódok aránya 4,7 volt a NUEDEXTA 23 mg/9 mg csoportban, 6,8 a NUEDEXTA 15 mg/9 mg csoportban, illetve 4,5 a placebo csoportban.

Az átlagos kiindulási CNS-LS pontszám 19,8 volt a NUEDEXTA 23 mg /9 mg csoportban, 21,0 a NUEDEXTA 15 mg /9 mg csoportban és 19,9 a placebo csoportban.

A hosszú távú adatok értékelése érdekében a kettősvak vizsgálati fázist befejező 253 alany számára lehetősége nyílt arra, hogy belépjen a vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisába, amelyben további 84 napig kapták a NUEDEXTA 23 mg /9 mg készítményt.

Az epizódok száma alapján mért PBA epizódok gyakorisága mindkét NUEDEXTA-csoportban jelentős mértékben csökkent a vizsgálat folyamán, 47%-os, illetve 49%-os inkrementális csökkenéssel a placebohoz viszonyítva ($p < 0,0001$ mindkét összehasonlítás esetében).

A legkisebb négyzet átlagos CNS-LS pontértékek jelentősen csökkentek a kezelés végén mindkét kezelési csoportban a placebohoz viszonyítva (8,2 pontos csökkenés a NUEDEXTA 23 mg /9 mg csoportban, 7,5 pontos csökkenés a NUEDEXTA 15 mg /9 mg csoportban, és 5,7 pontos csökkenés a placebo csoportban). A p-érték a NUEDEXTA 23 mg /9 mg vs. placebo viszonylatban $p=0,0002$ volt, a NUEDEXTA 15 mg /9 mg vs. placebo viszonylatban pedig $p=0,008$.

A vizsgálat 12 hetes nyílt elrendezésű fázisában (amely alatt valamennyi alany NUEDEXTA 23 mg / 9 mg készítményt kapott) a placebo-kontrollos időszakban megfigyelt hatás fennmaradását igazolták.

- Magasabb dextrometorfán/kinidin dóziskombinációkkal végzett vizsgálatok

Két további III. fázisú vizsgálatot magasabb dóziskombinációval (dextrometorfán 23 mg/kinidin 26 mg) végeztek. A vizsgálatokban alkalmazott magasabb kinidindózis körülbelül 1,6-szor magasabb dextrometorfán-expozíciót okozott volna, mint a NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg készítmény.

Az első vizsgálat 4 hetes volt, és ALS-ben szenvedő PBA alanyokkal végezték, a másik pedig 12 hétig tartott, és SM-ben szenvedő alanyokkal végezték. Mindkét vizsgálatban az elsődleges kimenetel mutató (a CNS-LS) és a másodlagos kimenetel mutató (a nevetési és sírási epizódok száma) statisztikailag jelentősen csökkent a dextrometorfán/kinidin kombináció hatására.

Egy 12 hónapos, nyílt elrendezésű biztonságossági vizsgálatba – amelyben szintén a magasabb dóziskombinációjú dextrometorfán 23 mg /kinidin 26 mg készítményt alkalmazták – harmincnégy különböző neurológiai betegséggel összefüggésbe hozható PBA-ban szenvedő, 553 alanyt vontak be. A vizsgálatban résztvevők körülbelül 30%-ánál az ALS-től és SM-től eltérő diagnózist állítottak fel, többek között a következőket: stroke, traumás agysérülés, Parkinson-kór, Alzheimer-kór és más demenciák, elsődleges lateral sclerosis, progresszív bulbaris paralysis és progresszív supranuclearis paralysis. Ebben a vizsgálatban csak biztonságossági adatokat gyűjtöttek, semmilyen új biztonságossági jelzést nem azonosítottak.

- A cardialis hatások értékelésére végzett vizsgálatok

Hét egymást követő, éhgyomorral alkalmazott NUEDEXTA 23 mg / 9 mg adag hatását a QTc-szakasz megnyúlására egy randomizált, (a moxifloxacin szempontjából kivéve) kettősvak, placebo- és pozitív kontrollos (400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű, átfogó QT-szakasz vizsgálatban

tanulmányozták 50 olyan egészséges nő és férfi esetében, akik a CYP2D6 kiterjedt metabolizáló genotípushoz tartoztak. A QTc érték átlagos változása 6,8 ms volt a NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg esetében, a referenciaként szolgáló pozitív kontroll (moxifloxacin) esetében pedig 9,1 ms. A maximális átlagos (95%-os felső konfidenciahatár) placebohoz viszonyított különbség a kiindulási korrekciót követően 10,2 (12,6) ms volt. Ez a tesztadag megfelelően tudja képviselni a dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciót a CYP2D6 kiterjedt metabolizáló fenotípusban.

A dextrometorfán/kinidin (23 mg/26 mg és 46 mg/53 mg, 7 egymás utáni adag) QTc-szakasz megnyúlására kifejtett szupraterápiás hatásait egy randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak, keresztezett elrendezésű, nyílt elrendezésű, pozitív kontroll karral (400 mg moxifloxacin) kiegészített vizsgálatban tanulmányozták 36 egészséges önkéntesnél. A maximális átlagos (95%-os felső konfidenciahatár), placebohoz viszonyított különbség a kiindulási korrekciót követően, a dextrometorfán/kinidin 23 mg /26 mg adagok után 10,2 (14,6) ms, a 46 mg /53 mg adagok után pedig 18,4 (22,7) ms volt. A szupraterápiás adagok megfelelően képviselik a kinidinexpozíció gyógyszerkölesönhatások és organikus funkciózavarok okozta emelkedését.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a NUEDEXTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a PBA-ra vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A NUEDEXTA 23 mg / 9 mg egyszeri és ismételt adagjait követően a dextrometorfán expozíció körülbelül 20-szorosára emelkedett azokhoz az alanyokhoz viszonyítva, akik csak dextrometorfánt kaptak, kinidin nélkül.

A NUEDEXTA 23 mg / 9 mg és NUEDEXTA 15 mg / 9 mg ismételt adagolását követően a dextrometorfán maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) az adagolás után körülbelül 3–4 óra múlva, a kinidin pedig az adagolás után mintegy 2 óra múlva éri el.

Kiterjedten metabolizálók esetében a dextrometorfán és a dextrorfán átlagos C_{max} és AUC_{0-12} értékei növekedtek a dextrometorfán adag 15 mg-ról 23 mg-ra történő emelkedésével, a kinidin átlagos C_{max} és AUC_{0-12} értékei pedig hasonlóak maradtak.

A kinidin átlagos plazma C_{max} értéke a PBA-ban szenvedő alanyoknál naponta kétszer alkalmazott NUEDEXTA 15 mg / 9 mg adása után az antiarrhythmias hatásossággal összefüggő terápiás koncentrációk (2–5 µg/ml) 1–3%-át tette ki.

A NUEDEXTA étkezéstől függetlenül szedhető, ugyanis az étkezés nem befolyásolja jelentős mértékben a dextrometorfán- és kinidinexpozíciót.

Eloszlás

A kombinációs készítmény alkalmazása után a fehérjekötődés lényegében ugyanaz marad, mint az egyes összetevők külön-külön történő alkalmazását követően. A dextrometorfán körülbelül 60–70%-ban fehérjéhez kötött, a kinidin pedig mintegy 80–89%-ban kötődik fehérjékhez.

Biotranszformáció és elimináció

A CYP2D6 gyorsan lebontja a dextrometorfánt elsődleges metabolitjára, a dextrorfánra, amely gyors glükuronizáción esik át, és a veséken keresztül ürül ki. A NUEDEXTA kinidin összetevőjének szerepe az, hogy szelektív módon gátolja a dextrometorfán CYP2D6-függő oxidatív metabolizmusát, így módon megemelve a dextrometorfán plazmakoncentrációját. Kinidin jelenlétében a CYP3A4-függő oxidatív metabolizmus feltehetően nagyobb szerepet játszik a dextrometorfán kiürítésében.

A NUEDEXTA 23 mg/9 mg készítmény 14, kiterjedten metabolizáló alanyok történő adását követően a dextrometorfán eliminációs felezési ideje 18,8 óra, a kinidin eliminációs felezési ideje pedig 9,6 óra volt.

A kinidint a CYP3A4 metabolizálja. A kinidinnel több hidroxilált metabolitja van. A legfőbb metabolit a 3-hidroxikinidin, amely a kardiális hatások, például a QT-megnyúlás tekintetében legalább fele annyira aktívnek tekinthető farmakológiailag, mint a kinidin. Jelenleg csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre a CYP3A4-gátlók által a kinidin és metabolitjainak farmakokinetikai paramétereire (ideértve az egyensúlyi állapotban történő akkumuláció lehetőségét) kifejtett hatások nagyságrendjére vonatkozóan.

Ha a vizelet pH-ja 7-nél alacsonyabb, az alkalmazott kinidin mintegy 20%-a változatlan formában jelenik meg a vizeletben, ha azonban a vizelet lúgosabb kémhatású, akkor ez a frakció mindössze 5%-ra csökken le. A renális clearance glomeruláris filtráció és aktív tubuláris szekréció útján zajlik, amit pH-függő tubuláris reabszorpció szabályoz.

Linearitás/nem-linearitás

Fix dózisu kinidin jelenlétében (mint amilyen a NUEDEXTA-ban jelen van) a dextrometorfán és a dextrometorfán plazmakoncentrációi arányban állnak a dextrometorfán adagjával. A kinidin plazmakoncentrációja a kinidin adaggal arányos.

In vitro CYP P450 interakciós vizsgálatok

A dextrometorfán és a kinidin citokróm P450 enzimet gátló vagy indukáló *in vitro* hatását humán mikroszómákban vizsgálták. Humán májmikroszómákban legfeljebb 5 µM koncentráció mellett a dextrometorfán nem gátolta (< 20%-os gátlás) a következő izoenzimek egyikét sem: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4. Humán mikroszómákban legfeljebb 5 µM koncentráció mellett a kinidin nem gátolta (< 30%-os gátlás) a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 és CYP3A4 izoenzimeket. A kinidin 0,05 µM alatti félmaximális gátló koncentráció (IC50) mellett gátolta a CYP2D6 izoenzimet. Humán hepatocytákban legfeljebb 4,8 µM koncentrációk mellett sem a dextrometorfán, sem a kinidin nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 izoenzimet.

In vitro transzporter interakciós vizsgálatok

Transzportergátlási vizsgálatok eredményei alapján a NUEDEXTA kezelés folyamán várhatóan nem alakul ki a dextrometorfán által a P-gp-re, OATP1B1-re, OATP1B3-ra, OCT2-re, OAT1-re, OAT3-ra vagy BSEP-re gyakorolt gátló hatással összefüggő gyógyszerköcsönhatás. *In vitro* körülmények között a dextrometorfán enyhe/közepesen erős OCT1-transzportergátlónak bizonyult. Nem ismeretes, hogy ennek a megfigyelésnek mi a klinikai relevanciája olyan, OCT1-szubsztrátumként szolgáló gyógyszerek esetében, mint például a metformin.

Szakirodalmi utalások szerint a kinidin által az OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 és MATE2-K enzimekre kifejtett gátló hatás következtében várhatóan nem alakul ki gyógyszerköcsönhatás.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek

A dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját nem vizsgálták szisztematikusan időskorú (65 évnél idősebb) alanyoknál annak ellenére, hogy a klinikai programba ilyen alanyokat is bevontak (az alanyok 14%-a 65 éves vagy idősebb, 2%-uk pedig 75 éves vagy idősebb volt).

Dextrometorfán 23 mg / kinidin 26 mg készítményt kapó, 170 alanyon végzett populációs farmakokinetikai elemzésben (148 alany 65 évesnél fiatalabb, 22 alany 65 éves vagy idősebb volt) hasonló farmakokinetikai jellemzőket találtak a 65 évesnél fiatalabb, illetve a 65 éves és annál idősebb alanyoknál.

Nem

A 109 (75 férfi; 34 nő) alanytól származó adatokkal végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem mutatott ki szembetűnő nemek közti különbséget a dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját illetően.

Rassz

A 109 (21 kaukázusi, 71 hispán; 18 feketebőrű) alanytól származó adatokkal végzett populációs farmakokinetikai, rasszok szerinti elemzés nem mutatott ki szembetűnő rasszbéli különbséget a dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját illetően.

Károsodott vesefunkció

Az enyhe (kreatininclearance: 50–80 ml/min) vagy közepes (kreatininclearance: 30–50 ml/min) fokban károsodott vesefunkciójú, dextrometorfán 23 mg / kinidin 26 mg kombinációs készítményt naponta kétszer kapó 12 alannal (6-6 alany) és 9 egészséges alannal (akiket nem, életkor és testtömeg szerint párosítottak a károsodott vesefunkciójú betegekkel) végzett vizsgálatban a kinidin vagy a dextrometorfán, betegeknél vizsgált farmakokinetikája kevésbé tért el az egészséges alanyok farmakokinetikájától. Ezért az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására. A dextrometorfán/kinidin hatását súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Károsodott májfunkció

A Child–Pugh-féle osztályozás szerinti enyhe vagy közepes fokban károsodott májfunkciójú, dextrometorfán 23 mg / kinidin 26 mg kombinációs készítményt naponta kétszer kapó 12 alannal (6-6 alany) és 9 egészséges alannal (akiket nem, életkor és testtömeg szerint párosítottak a károsodott májfunkciójú betegekkel) végzett vizsgálatban a betegeknél hasonló AUC és C_{max} , valamint clearance értékeket találtak mint az egészséges alanyoknál. Az enyhe és közepes fokú májkárosodás kevésbé hatott a kinidin farmakokinetikájára. A kinidinclearance változatlan marad annak ellenére, hogy az eloszlási térfogat megemelkedik, ami az eliminációs felezési idő növekedéséhez vezet. A közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő mellékhatások. Ezért enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására, bár a közepes fokban károsodott májfunkciójú betegek esetében megfontolandó a mellékhatások kiegészítő monitorozása. Az ilyen betegeknél a dózissenként (amennyiben megengedett) körültekintéssel végzendő. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták sem az önmagában alkalmazott dextrometorfán, sem a dextrometorfán/kinidin kombináció hatását.

Farmakogenomika

A kinidin összetevő a CYP2D6 enzimet hivatott gátolni, és ily módon magasabb dextrometorfán expozíció érhető el, mint az önmagában alkalmazott dextrometorfán esetén. A kaukázusi származású egyének kb. 7–8%-a, a feketebőrű afrikai származásúak 3–6%-a, az arab származásúak 2–3%-a és az ázsiai származásúak 1–2%-a nem tudja metabolizálni a CYP2D6 szubsztrátumokat, ezért őket a rosszul metabolizálók csoportjába sorolják. A rosszul metabolizálók esetében a kinidin összetevő várhatóan nem járul hozzá a NUEDEXTA hatásosságához, a kinidin komponens okozta mellékhatások azonban náluk is előfordulhatnak.

A kaukázusi származású egyének mintegy 1–10%, a feketebőrű afrikai származásúak 5–30%-a, az arab származásúak 12–40%-a és az ázsiai származásúak 1%-a fokozott metabolikus aktivitást mutat a CYP2D6 szubsztrátumokkal szemben, ezért őket az ultra gyorsan metabolizálók csoportjába sorolják. Az ilyen, ultra gyorsan metabolizáló betegeknél a dextrometorfán gyorsan metabolizálódik, ami alacsonyabb, potenciálisan szubterápiás koncentrációkhoz vezet.

Gyermekek

A dextrometorfán/kinidin farmakokinetikáját gyermekeknél még nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai adatok nem utalnak semmilyen, genotoxicitással vagy karcinogén hatással kapcsolatos, illetve a termékenység csökkenését okozó különleges kockázatra.

A dextrometorfán-hidrobromid/kinidin-szulfáttal, patkányokon és nyulakon végzett embriofötális és fejlődéstudományi vizsgálatokban rendellenességek kialakulását figyelték meg közepes és magas dózisok esetében. Patkányoknál a csontosodás csökkenését tapasztalták a legalacsonyabb adagtól kezdve, amely a humán (mg/m^2 alapon számítva napi 30/18 mg-os) adag körülbelül 1–50-szerese. A nyulaknál a hatást nem okozó adag 2–60-szor nagyobb, mint az ajánlott humán dózis.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban az utódok fejlődésének enyhe fokú késlekedését figyelték meg közepes és nagy adagok mellett. Az utódok túlélése és testtömege a legalacsonyabb dózistól kezdődően kismértékben csökkent, amely a mg/m^2 alapon számított ajánlott humán dózis mintegy 1-50-szerese, a dextrometorfán-hidrobromid és a kinidin-szulfát esetében 30/18 mg/kg .

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Kroszkarmellóz-nátrium

Mikrokristályos cellulóz

Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellakpolitúr (20%-ban észterifikált)

Propilén-glikol

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály. A tartály kartondobozba van csomagolva.

Kiszerelés: 60 kapszula

6.6 A megsemmítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/833/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Az egyes tagállamokban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles egyeztetni az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogramot illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatósággal történő egyeztetést és megállapodást követően biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a Nuedexta

forgalomba kerül, a forgalomba hozatalkor és azt követően minden, a Nuedexta-t várhatóan felírni szándékozó kezelőorvost ellát a következő anyagokkal:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomag
- Figyelmeztető betegkártyák

Az oktatócsomagnak segítenie kell az egészségügyi szakembereket a meglévő társbetegségekre és egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó releváns betegadatok Nuedexta kezelés elkezdése előtti összegyűjtésében és értékelésében. Ezenkívül az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagnak információt kell nyújtania az alábbi biztonságossági aggályokra és a kockázatok csökkentéséhez szükséges intézkedésekre vonatkozóan:

- Javallaton kívüli alkalmazás
- Allergiás reakciók
- Cardialis hatások (QT-megnyúlás), beleértve
- Előzetesen már fennálló cardiovascularis betegségek és klinikailag szignifikáns elektrolit-egyensúlyzavar
- Gyógyszerkölcsönhatások, ideértve a CYP2D6-szubsztrátumokat és gátlókat érintő interakciókat
- Szerotonin-szindróma
- Erős hatású CYP3A4-gátló egyidejű alkalmazása
- Gyógyszer helytelen használata és gyógyszerrel való visszaélés

Minden beteget el kell látni figyelmeztető betegkártyával, amelyet mindig magával kell hordania. A kártyának azokat a részleteket kell tartalmaznia, amelyek figyelmeztetik a beteget kezelő valamennyi egészségügyi szakembert, hogy a beteg Nuedexta-kezelésben részesül, valamint fel kell hívnia a figyelmet egy kiegészítő kezelés által kiváltott interakció lehetőségére a Nuedexta-kezelésben részesülő beteg esetében.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ (60 kemény kapszula) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszula****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kemény kapszula

dextrometorfán/kinidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15,41 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinnel megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/833/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE (60 kemény kapszula) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszula****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kemény kapszula

dextrometorfán/kinidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15,41 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinek megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/833/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (60 kemény kapszula) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kemény kapszula

dextrometorfán/kinidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

23,11 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinnak megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/833/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE (60 kemény kapszula) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapszula****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kemény kapszula

dextrometorfán/kinidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

23,11 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinnel megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/833/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ KARTONDOBOZ – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszula: 13 KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ CSOMAG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kemény kapszula

dextrometorfán/kinidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15,41 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrát, valamint 8,69 mg kinidinek megfelelő kinidin-szulfát-dihidrát kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

13 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

Hozzáférés a kapszulákhoz

1. Szorítsa össze és fogja meg a (▼▲) fölötti és alatti füleket.
2. Húzza ki jobb felé a kártyát (➤)

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/833/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS VÉDŐTASAK (13 kemény kapszula) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulák

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kemény kapszulák

dextrometorfán/kinidin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1–7. NAP

1. nap

2. nap

3. nap

4. nap

5. nap

6. nap

7. nap

A 8. NAPTÓL KEZDVE

8. nap

9. nap

10. nap

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kemény kapszula

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kemény kapszula

dextrometorfán/kinidin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert a kezelőorvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NUEDEXTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NUEDEXTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a NUEDEXTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NUEDEXTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a NUEDEXTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A NUEDEXTA két hatóanyag kombinációja.

- A dextrometorfán az agyra hat.
- A kinidin azáltal, hogy gátolja a dextrometorfán lebontását a májban, megnöveli a dextrometorfán mennyiségét a szervezetben.

A NUEDEXTA-t felnőttek pszeudotulbáris érintettségének (PBA) kezelésére **alkalmazzák**. A PBA egy idegrendszeri betegség, amelyet akaratlan, nem kontrollálható, az Ön érzelmi állapotához vagy hangulatához nem illő nevetési és vagy sírési epizódok jellemeznek.

A NUEDEXTA képes csökkenteni a PBA-epizódok gyakoriságát.

2. Tudnivalók a NUEDEXTA szedése előtt

Ne szedje a NUEDEXTA-t:

- ha allergiás a dextrometorfánra, kinidinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha kórtörténetében kinidin, kinin vagy meflokin okozta alacsony vérszétszint szerepel (ez vérzési hajlamot okozhat, illetve a szokásosnál könnyebben alakul ki véraláfutás).
- ha kinidin okozta májbetegség (hepatitisz) szerepel a kórtörténetében.
- ha a kórtörténetében kinidin okozta, úgynevezett lupus-szerű szindróma szerepel (ez ízületi fájdalmat, bőrkiütést, a bőr napfényvel szembeni túlérzékenységét és általános rossz közérzetet okozhat).
- ha már szed kinidin, kinin vagy meflokin tartamú gyógyszereket. Ezeket a gyógyszereket malária vagy szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák.
- ha teljes szívblokknak vagy hosszú QT szindrómának nevezett, vagy ún. *torsades de pointes* típusú szívproblémája van.
- ha mentális betegségek kezelésére alkalmazott, tioridazinnak nevezett gyógyszert szed, amely azonban hatással lehet a szívre is.

- ha jelenleg vagy az elmúlt két hétben bizonyos depresszióellenes, monoaminoxidáz-gátlónak (MAO-gátlónak) nevezett gyógyszereket szed(ett), pl. fenelzint vagy moklobemidet.
- Amennyiben nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NUEDEXTA szedése előtt és után beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Önnek vagy valamelyik családtagjának jelenleg bármilyen szívbetegsége vagy problémája van vagy valaha volt. Ez a gyógyszer a szívritmus megváltozását okozhatja. Ha bizonyos szívproblémái vannak, vagy meghatározott más gyógyszereket szed, előfordulhat, hogy a NUEDEXTA nem megfelelő az Ön számára, vagy az is lehet, hogy amennyiben elkezdí szedni a NUEDEXTA-t, kezelőorvosa ellenőrizni akarja a szív működését.
- szívdobogásérzést vagy ájulást tapasztal, amelyek szívprobléma jelei lehetnek.
- a gyógyszer bevétele után allergiás reakcióra utaló tünetei alakulnak ki, mint például a torok vagy a nyelv duzzanata, légszomj, szédülés, láz, bőrkiütés vagy csalánkiütés.
- olyan tünetei alakulnak ki, mint például a véraláfutás, bőr alatti vérzés, orrvérzés és/vagy az ínyvérzés, mivel ezek arra utalhatnak, hogy a vérben a vérlemezéknek nevezett vörsejtek száma alacsony (trombocitopéniája van).
- olyan tüneteket tapasztal, mint például a bőr vagy a szemek besárgulása, sötét vizelet, hányinger vagy hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom és láz, mivel ezek gyógyszer okozta hepatitisz (májgyulladás) jelei lehetnek.
- miaszténia grávisznak nevezett betegségben szenved (izomgyengeséget és fáradékonyságot okozó autoimmun neuromuskuláris betegség).
- máj- vagy veseproblémái vannak. A problémák súlyosságától függően kezelőorvosa körültekintően mérlegelheti, hogy alkalmas-e az Ön számára ez a gyógyszer, és hogy fokozottabban ellenőrizi-e majd Önnél a lehetséges mellékhatásokat.
- elesésre hajlamos. A gyógyszer szédülést okozhat, és előfordulhat, hogy kezelőorvosával meg kell beszélje, milyen megfelelő óvintézkedéseket kell tennie az elesés kockázatának csökkentése érdekében.
- élete során bármikor szerotonin-szindrómának nevezett súlyos állapotba került, amelyet bizonyos gyógyszerek, pl. antidepresszánsok okozhatnak. A szerotonin-szindróma tünetei többek között a következők: izgatottság, magas vérnyomás, nyugtalanság, izomgörcsök és izomrángás, magas testhőmérséklet, fokozott verejtékezés, hidegrázás és remegés.
- gyógyszerrel való visszaélt, szerepel a kórelőzményében. Kezelőorvosa fokozottan ellenőrizni fogja Önnél a NUEDEXTA helytelen szedését vagy a gyógyszerrel való visszaélt.

Azonnal hagyja abba a NUEDEXTA szedését, és forduljon orvoshoz, ha a fenti tünetek bármelyike bekövetkezne.

Gyermekek és serdülők

A NUEDEXTA nem alkalmazható gyerekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a NUEDEXTA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nagyon fontos tájékoztatnia kezelőorvosát arról, ha az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, ugyanis ezeket a gyógyszereket semmi esetre sem szabad szedni, amikor NUEDEXTA-t szed:

- kinidin, kinin vagy meflokin tartalmú gyógyszerek. Ezeket a gyógyszereket malária vagy szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák.
- tioridazin, a skizofrénia és pszichózis kezelésére alkalmazott gyógyszer, amely hatással lehet a szívre.
- monoaminoxidáz-gátlóknak nevezett, bizonyos depresszióellenes gyógyszerek (MAO-gátlók, például fenelzint és moklobemid). Ne szedjen NUEDEXTA-t, ha ilyen antidepresszánszt szedett

az elmúlt két hét folyamán, és tartson legalább 14 nap szünetet a NUEDEXTA abbahagyása után, mielőtt MAO-gátlót kezdene el szedni.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel kezelőorvosa fokozottan ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat:

- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például ketokonazol, itrakonazol, flukonazol
- HIV-fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, amprenavir, foszamprenavir
- bakteriális fertőzések (a tuberkulózist is ideértve) kezelésére alkalmazott olyan gyógyszerek, amelyek klaritromicint, telitromicint, eritromicint és rifampicint tartalmaznak.
- különféle szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például a diltiazem, a verapamil, a digoxin, a flekainid és a béta-blokkolók (például a metoprolol)
- a kemoterápiás kezelés alatti és műtétek utáni hányinger és hányás megelőzésére alkalmazott gyógyszerek, például az aprepitant
- a depresszió kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, többek között a következők: nortriptilin, dezipramin, paroxetin, imipramin és amitriptilin, nefazodon
- lyukaslevelű orbáncfű, egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény
- a skizofrénia és egyéb pszichotikus zavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint pl. a haloperidol, a perfenazin, az aripiprazol és a klórpromazin
- a vérrögződést gátló bizonyos gyógyszerek, amelyeket a szélütés (más néven sztrók) kockázatának kitett szívbeteg kezelésére alkalmaznak, például a tikagrelor és a dabigatran-etexilát
- bizonyos rákos betegségek megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott tamoxifen
- a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD) kezelésére alkalmazott atomoxetin
- fájdalom- és/vagy köhögéscsillapító hatású gyógyszerek, mint például a kodein és a hidrokodon
- epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például a fenitoin, a karbamazepin és a fenobarbitál

Kezelőorvosa fokozottan ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat, és/vagy szükség esetén módosítani fogja a másik gyógyszer vagy a NUEDEXTA adagját.

A NUEDEXTA egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

A NUEDEXTA szedése folyamán nem ihat grépfrütlevet és nem ehetsz grépfrútot, mivel ez növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát.

Legyen óvatos, ha a NUEDEXTA szedése mellett alkoholt fogyaszt, mivel ez növelheti az olyan mellékhatások kockázatát, mint a szédülés és az álmosság.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, vagy nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Mivel a NUEDEXTA kárt tehet a magzatban, alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt, vagy ha Ön fogamzóképes korú nő, és nem alkalmaz fogamzásgátlást. Kezelőorvosával megbeszélheti a gyógyszer ilyen helyzetekben történő alkalmazásának kockázatát és előnyeit.

Nem ismeretes, hogy a NUEDEXTA hatóanyagai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Ön szedheti-e ezt a gyógyszert, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NUEDEXTA szédülést okozhat. Ha ez Önnél is bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet!

A NUEDEXTA laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a NUEDEXTA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelés elkezdése (első 4 hét):

Kezelőorvosa a NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulával fogja elkezdni a kezelést, amelyet a következőképpen kell majd szednie:

- A kezelés első hét napján: napi egy kapszula, reggelente.
- A kezelés nyolcadik napjától: naponta két kapszula, egy-egy reggel és este, 12 óra eléréssel.

Négy hét után:

Kezelőorvosa gondosan értékeli az Ön állapotát. A kezelésre adott válasz függvényében kezelőorvosa dönthet:

- a NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszulával történő kezelés folytatása mellett, vagy
- növelheti az adagot, a NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapszulát írva fel Önnek.

Függetlenül a felírt NUEDEXTA erősségétől:

- Ön továbbra is napi két kapszulával (12 óránként egy kapszula) folytatja a kezelést.

Alkalmazás időskoriúaknál

Időskorú betegeknél nincs szükség a NUEDEXTA adagjának külön módosítására.

Hogyan kell szedni a NUEDEXTA-t?

A kapszulát szájon át kell bevenni étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap körülbelül azonos időpontban. Amikor 24 órán belül két kapszulát vesz be, az adagok között 12 óra szünetet kell tartani.

Ha az előírtnál több NUEDEXTA-t vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

A gyógyszerrel kapcsolatosan megfigyelt mellékhatások sokkal gyakrabban bekövetkezhetnek vagy súlyosbodhatnak, és előfordulhat, hogy kezelőorvosa elvégeztet néhány vizsgálatot, és fokozottabban ellenőrzi Önt.

A dextrometorfán túladagolás tünetei többek között a következők: hányinger, hányás, kábultság, kóma, légzésdepresszió, görcsrohamok, szapora szívverés, fokozott ingerelhetőség és toxikus pszichózis. További hatások közé tartoznak: mozgáskoordinációs zavar (ún. ataxia), akaratlan szemmozgások (ún. nisztagmus), az izmok túlzott összehúzódása (ún. disztónia), homályos látás és az izomreflexek megváltozása. A dextrometorfán fokozhatja a szerotonin-szindróma kockázatát (lásd a *Figyelmeztetések és óvintézkedések, illetve a Lehetséges mellékhatások című részeket*)

A kinidin túladagolás tünetei közé tartoznak a következők: szívritmuszavar és alacsony vérnyomás, és idetartozhat a hányás, hasmenés, fülzúgás, magas frekvenciájú hangokra kiterjedő halláscsökkenés, szédülés, homályos látás, kettős látás, a szem fokozott fényérzékenysége, fejfájás, zavartság és delírium (amelyet figyelmetlenség, gyenge memória, tájékozódási zavar, beszédzavar jellemez).

Ha elfelejtette bevenni a NUEDEXTA-t

Ha elfelejtett bevenni 1 vagy több kapszulát, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot vegye be a szokásos időben, és ügyeljen arra, hogy a két adag között körülbelül 12 óra teljen el.

Ha idő előtt abbahagyja a NUEDEXTA szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előtte beszélne kezelőorvosával, még akkor sem, ha kezdi jobban érezni magát. A kezelés abbahagyására tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos mértékű. Egyes mellékhatások azonban súlyosak lehetnek, és kezelést igényelnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos tüneteket tapasztal, többek között a következőket: izgatottság, magas vérnyomás, nyugtalanság, izomgörcsök és izomrángás, magas testhőmérséklet, fokozott verejtékezés, hidegrázás és remegés. Ezek egy súlyos állapot, a szerotonin-szindróma jelei lehetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli magán:

- túlzott mértékű izommerevség (ún. spaszticitás)
- rendkívül lassú vagy felszínes légzés (légzésdepresszió) és/vagy elkéklés.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a gyomor- és bélrendszeri zavarok (pl. hasmenés, hányinger), idegrendszeri zavarok (pl. szédülés, fejfájás, aluszékonyság), valamint a fáradtság.

Ha a fentiek bármelyike jelentkezik, hagyja abba a kapszulák szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát!

A további mellékhatások felsorolását az alábbiakban olvashatja:

Gyakori mellékhatások

(10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- hasmenés, hányinger
- szédülés, fejfájás, álmoság
- fáradtság

Nem gyakori mellékhatások

(100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- étvágycsökkenés
- szorongás
- ízérzékszavar, aluszékonyság, izomspaszticitás, ájulás, elesés
- utazási betegség, fülzúgás
- szívproblémák, mint például lassú, gyors vagy szabálytalan szívverés, vagy elektrokardiográfias eltérések (QT-megnyúlás az EKG-n)
- hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, bélgázosság, kellemetlenség gyomortáji érzés, hányás
- emelkedett májenzimszintek (GGT, GOT, GPT)
- bőrkiütés
- izomgörcsök
- gyengeség, ingerlékenység

Ritka

(1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- étvágytalanság (anorexia)

- fogcsikorgatás, zavartság, depressziós hangulat, depresszió, tájékozódási zavar (pl. idő-, irányérzékelési problémák, emberek és helyek felismerésének zavara), korai reggeli felébredés, csökkent érzelmi kifejezőképesség (érzelemmentesség), hallucináció, impulzív viselkedés, közömbösség, álmatlanság, nyugtalanság, alvászavar
- egyensúlyzavar, rendellenes mozgáskoordináció, beszédzavarok, mozgászavarok, bizsergés/zsibbadás, az alsó végtagok érzéketlensége vagy funkcióvesztése, nyugtató hatás
- kettős látás, homályos látás
- szívroham (szívizominfarktus), szívdobogásérzés
- orrvérzés, torokfájás, túl lassú vagy felszínes légzés (légzésdepresszió), orrfolyás, ásítás
- rendellenes széklet, emésztési zavar, gyomornyálkahártya-gyulladás, zsibbadás és rendellenes érzetek a szájban, végbélfájdalom, száraz nyelv
- epekövesség, megemelkedett bilirubinszint a vérben, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
- bőrpír, fokozott verejtékezés, az arc érzéketlensége vagy zsibbadása, éjszakai izzadás
- csont- és izomrendszer merevsége, izomfájdalom, nyaki fájdalom, végtagfájdalom
- rendellenesen gyakori vizelet napközben
- szexuális zavarok
- kellemetlen mellkasi érzés, mellkasfájdalom, hidegrázás, melegségérzet, járászavarok (járási nehézség), influenzaszerű betegség, láz, csökkent oxigénszint a vérben
- csonttörések (csontrendszeri sérülés)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található nemzeti jelentéstételi rendszeren keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a NUEDEXTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A tartályon, buboréksomagoláson és dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a NUEDEXTA

- A készítmény hatóanyagai:
A NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapszula 15,41 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrátot, valamint 8,69 mg kinidinek megfelelő kinidin-szulfát-dihidrátot tartalmaz.

A NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapszula 23,11 mg dextrometorfánnak megfelelő dextrometorfán-hidrobromid-monohidrátot, valamint 8,69 mg kinidinek megfelelő kinidin-szulfát-dihidrátot tartalmaz.

- Egyéb összetevők: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, koloidális szilícium-dioxid, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát és zselatin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), jelölőfesték (sellakpolitúr, propilén-glikol, titán-dioxid (E171)).

Milyen a NUEDEXTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A tartály polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott nagysűrűségű polietilénből (HDPE) készül, és 60 kemény kapszulát tartalmaz. A palack kartondobozba van csomagolva.

Csak a NUEDEXTA 15 mg/9 mg esetében: a buboréksomagolások PVC-alapú, alumínium fóliával lezárt, átlátszó filmből állnak, és 13 kemény kapszulát tartalmaznak. A buboréksomagolás külön védőtasakba van csomagolva. Ez a csomag a kezelés első 10 napján történő alkalmazásra szolgál.

Leírás:

- A NUEDEXTA 15 mg/9 mg 1-es méretű, téglavörös színű zselatinkapszula, nyomtatott fehér színű „DMQ/20-10” felirattal.
- A NUEDEXTA 23 mg/9 mg 1-es méretű, téglavörös színű zselatinkapszula, nyomtatott fehér színű „DMQ/30-10” felirattal és a kapszulán körbefutó három fehér csíkkal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Nagy-Britannia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.