

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 15,41 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 119,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Opečnato rdeča želatinasta kapsula velikosti 1 z belo oznako „DMQ / 20-10“.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NUEDEXTA je indicirano za simptomatsko zdravljenje psevдобulbarne paralize (PBP) pri odraslih (glejte poglavje 4.4). Učinkovitost so proučevali samo pri bolnikih, pri katerih je bila osnovna bolezen amiotrofična lateralna skleroza ali multipla skleroza (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila NUEDEXTA je 15 mg/9 mg enkrat na dan. Priporočeni razpored titracije odmerka je naslednji:

- 1. teden (1.–7. dan):
Bolnik mora v prvih 7 dnevih jemati po eno kapsulo zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg enkrat na dan, zjutraj.
- 2.–4. teden (8.–28. dan):
Bolnik mora 21 dni jemati po eno kapsulo zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrat na dan, eno zjutraj in eno zvečer z 12-urnim presledkom.
- Od 4. tedna naprej:
Če je klinični odziv z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg zadosten, je treba nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik jemal med 2.–4. tednom.

Če je klinični odziv z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg nezadosten, je treba predpisati zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ki ga mora bolnik jemati dvakrat na dan, po eno kapsulo zjutraj in eno zvečer z 12-urnim presledkom.

Največji odmerek zdravila NUEDEXTA od 4. tedna naprej je 23 mg/9 mg dvakrat na dan.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak mora vzeti naslednji predpisani odmerek ob običajnem času. Bolnik v 24-urnem obdobju ne sme vzeti več kot 2 kapsuli, pri čemer mora biti presledek med vsakim odmerkom 12 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Klinične študije niso vključile zadostnega števila bolnikov, starih ≥ 65 let, da bi lahko zagotovo potrdili, ali se odzivajo drugače glede na učinkovitost in varnost. Farmakokinetična analiza populacije je pokazala podobno farmakokinetiko pri bolnikih, starih < 65 let, in bolnikih, starih ≥ 65 let (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4). Če pa se pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pojavi povečana pojavnost neželenih učinkov, se pri teh bolnikih priporoča dodatno spremljanje neželenih učinkov. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja C po Child-Pughovi lestvici) ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) je treba morebitna tveganja, povezana z uporabo tega zdravila, oceniti glede na zdravstvene potrebe (glejte poglavje 5.2).

Genotip CYP2D6

Pri bolnikih z nedelujočim encimom CYP2D6, tj. počasnih metabolizatorjih (PM), odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povečano dejavnostjo encima CYP2D6, tj. ultrahitrih metabolizatorjih (UM), odmerka ni treba prilagajati; glejte poglavje 5.2. Če je klinični odziv nezadosten, glejte priporočeni razpored titracije odmerka.

Pediatrična populacija

Zdravilo NUEDEXTA ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za simptomatsko zdravljenje psevдобulbarne paralize.

Način uporabe

Kapsule se smejo uporabljati samo peroralno, ob približno istem času vsak dan. Če je treba v 24 urah vzeti dve kapsuli, je priporočeni presledek med odmerkoma 12 ur. Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z anamnezo trombocitopenije, hepatitisa, depresije kostnega mozga ali lupusu podobnega sindroma, ki so jih povzročili kinidin, kinin ali meflokin (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kinidinom, kininom ali meflokinom (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s podaljšanim intervalom QT, kongenitalnim sindromom dolgega intervala QT ali anamnezo, ki kaže na ventrikularno tahikardijo tipa *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s tioridazinom, zdravilom, ki pomembno podaljša interval QT in se primarno presnavlja z encimom CYP2D6. Interakcija z zdravilom NUEDEXTA lahko poveča učinek na interval QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolniki s kompletnim atrioventrikularnim (AV) blokom brez vsajenega srčnega spodbujevalnika ali bolniki z velikim tveganjem za kompletni AV-blok (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki jemljejo zaviralce monoamin-oksidadze (MAOI) ali so jemali zaviralce MAO v preteklih 14 dneh, zaradi tveganja resnih in morebitno smrtnih interakcij med zdravili, vključno s serotoninskim sindromom. Zdravljenje z zaviralci MAO se sme začeti šele, ko je od prekinitve jemanja zdravila NUEDEXTA preteklo vsaj 14 dni (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Nuedexta je primerno samo za zdravljenje PBP, in ne za druge vzroke čustvene labilnosti. PBP je posledica nevroloških bolezni, ki prizadenejo možgane, ali možganske poškodbe. Opredeljena je z epizodami nehotenega čustvenega izražanja s smehom in/ali jokom, ki ga ni mogoče nadzorovati in ni skladno ali sorazmerno z bolnikovim čustvenim stanjem ali razpoloženjem. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom NUEDEXTA je treba bolnika natančno oceniti, da se potrdi diagnoza PBP. Za postavitev diagnoze sta ključna osnovno nevrološko stanje, za katerega je znano, da povzroča PBP, in potrditev, da epizode čustvenega izražanja niso skladne ali sorazmerne z bolnikovim čustvenim stanjem ali razpoloženjem.

Trombocitopenija

Kinidin lahko v večjih odmerkih, kot jih vsebuje zdravilo NUEDEXTA, povzroči imunsko trombocitopenijo, ki je lahko huda ali smrtna. Tveganje za trombocitopenijo, povezano z manjšim odmerkom kinidina v zdravilu NUEDEXTA, ni znano. Pred trombocitopenijo ali sočasno z njo se lahko pojavijo nespecifični simptomi, kot so omotica, mrzlica, povišana telesna temperatura, navzea in bruhanje. Če se pojavi trombocitopenija, je treba zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA takoj prekiniti, razen če je jasno, da trombocitopenija ni povezana z zdravilom. Poleg tega se zdravilo ne sme ponovno uvesti pri preobčutljivih bolnikih, saj se lahko pojavi hitrejša in hujša trombocitopenija kot pri prvi epizodi. Zdravilo se ne sme uporabiti, če obstaja sum na imunsko trombocitopenijo, ki je posledica strukturno sorodnih zdravilnih učinkovin, vključno s kininom in meflokinom, saj se lahko pojavi navzkrižna občutljivost. Trombocitopenija, povezana s kinidinom, navadno (vendar ne vedno) izzveni v nekaj dneh po prekinitvi jemanja zdravila, ki povzroča preobčutljivost.

Druge preobčutljivostne reakcije

Večji odmerki kinidina so bili povezani tudi z lupusu podobnim sindromom, ki vključuje poliartritis, včasih skupaj s pozitivnim izvidom preiskave za antinuklearna protitelesa. Druge povezave vključujejo izpuščaj, bronhospazem, limfadenopatijo, hemolitično anemijo, vaskulitis, uveitis, angioedem, agranulocitozo, Sjögrenov sindrom, mialgijo, povišanje ravni skeletnomišičnih encimov v serumu in pnevmonitis. Dekstrometorfan je lahko povezan tudi s preobčutljivostnimi reakcijami, vključno z artikarijo, angioedemom in zasoplostjo.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli kinidin, so poročali o hepatitisu, vključno z granulomatoznim hepatitisom, ki se je navadno pojavil v prvih tednih zdravljenja. Na to lahko kaže povišana telesna temperatura, pojavijo pa se lahko tudi trombocitopenija ali drugi znaki preobčutljivosti. Če se pojavi hepatitis, je treba jemanje zdravila NUEDEXTA prekiniti, razen če je jasno, da hepatitis ni povezan z zdravljenjem. Pri večini primerov po prekinitvi kinidina pride do izboljšanja.

Učinki na srce

Zdravilo NUEDEXTA lahko podaljša interval QTc in posledično povzroči ventrikularno tahikardijo tipa *torsades de pointes*. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa je treba spremljati ravni kalija in magnezija v serumu, če je to klinično indicirano. Če se zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA uvaja pri bolnikih s tveganjem podaljšanja intervala QT, je treba ob izhodišču in 2 uri po prvem odmerku na tešče (kar je blizu T_{max}

kinidina) opraviti elektrokardiografsko (EKG) oceno intervala QT. To vključuje bolnike z nepravilnostmi intervala QT v družinski anamnezi, bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT, in bolnike s hipertrofijo levega prekata (LVH) in/ali disfunkcijo levega prekata (LVD). LVH in LVD bosta verjetneje prisotna pri bolnikih s kronično hipertenzijo, potrjeno koronarno boleznijo ali možgansko kapjo v anamnezi.

Morebitno nevarnost lahko predstavlja predvsem sočasno jemanje zdravil, ki podaljšajo interval QT in se primarno presnavljajo z encimom CYP2D6 (glejte spodaj). Sočasna uporaba tioridazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se zdravilo NUEDEXTA daje sočasno s flekainidom, klorpromazinom in haloperidolom, je potrebna previdnost. Učinek te kombinacije na bolnikov interval QTc je treba pred odmerjanjem in po njem oceniti z EKG.

Če se dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc med zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA znatno spremenijo, je treba ponovno oceniti EKG. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki lahko kažejo na pojav srčnih aritmij, npr. sinkopa ali palpitacije, je treba jemanje zdravila NUEDEXTA prekiniti in opraviti dodatno oceno bolnika.

Sočasna uporaba substratov/zaviralcev CYP2D6

Kinidin v zdravilu NUEDEXTA zavira encim CYP2D6 pri bolnikih, pri katerih encim CYP2D6 ni genetsko odsoten ali nima počasne dejavnosti („Počasni metabolizatorji encim CYP2D6“, glejte „Farmakogenomika“ v poglavju 5.2). Zaradi tega učinka na encim CYP2D6 lahko kopičenje primarnih snovi v zdravilu in/ali odsotnost tvorbe aktivnih presnovkov vpliva na varnost in/ali učinkovitost zdravil, ki se uporabljajo sočasno z zdravilom NUEDEXTA in jih presnavlja encim CYP2D6 (glejte poglavje 4.5). Zdravilom, ki so odvisna od presnove z encimom CYP2D6, predvsem zdravilom s sorazmerno ozkim terapevtskim indeksom, se je treba med zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA navadno izogibati, o čemer je treba obvestiti tudi bolnika. Če je sočasna uporaba substrata encima CYP2D6 nujna, je treba odmerek substrata CYP2D6 ustrezno zmanjšati skladno s farmakokinetiko zadevnega substrata (glejte poglavje 4.5). Pregled trenutnih bolnikovih zdravil je ključen del ocene bolnikov, za katere se predlaga zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA.

Serotoninski sindrom

Če se zdravilo NUEDEXTA uporablja skupaj z drugimi serotoninergičnimi zdravili, se lahko tveganje za „serotoninski sindrom“ poveča zaradi farmakodinamične interakcije. Simptomi serotoninskega simptoma vključujejo spremenjeno duševno stanje, hipertenzijo, nemir, mioklonus, hipertermijo, hiperrefleksijo, diaforezo, drgetanje in tremor. Če se pojavijo ti simptomi, je treba zdravljenje prekiniti. Sočasna uporaba zaviralci MAO je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Triciklični antidepresivi (npr. dezipramin, nortriptilin, imipramin, amitriptilin) se presnavljajo z encimom CYP2D6, zato so prav tako izpostavljeni farmakokinetični interakciji s kinidinom. Z vidika farmakodinamičnih in farmakokinetičnih interakcij sočasna uporaba zdravila NUEDEXTA in tricikličnih antidepresivov ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), je potrebna previdnost.

Omotica

Zdravilo NUEDEXTA lahko povzroči omotico (glejte poglavje 4.8). Uvesti je treba previdnostne ukrepe za zmanjšanje tveganja za padce, predvsem pri bolnikih z motorično okvaro, ki vpliva na hojo, ali padce v anamnezi.

Antiholinergični učinki kinidina

Bolnike je treba spremljati za poslabšanje kliničnega stanja pri miasteniji gravis in drugih stanj, na katera lahko neželena vplivajo antiholinergični učinki.

Zloraba drog in odvisnost od njih

Dekstrometorfan je nekompetitivni antagonist NMDA z majhno afiniteto in agonist receptorja sigma-1, katerega potencial za zlorabo, toleranco ali telesno odvisnost se ni sistematično proučeval na živalih ali pri ljudeh. Vendar so poročali o primerih zlorabe dekstrometorfana, predvsem pri mladostnikih.

Zaradi možnosti zlorabe dekstrometorfana morajo zdravniki pri bolnikih oceniti, ali obstaja zloraba drog v anamnezi, in take bolnike pozorno spremljati za znake napačne uporabe ali zlorabe (npr. razvoj tolerance, povečanje odmerka, vedenje, ki kaže na zasvojenost).

Poleg tega je treba zaradi morebitne tolerance redno in dolgoročno spremljati vzdrževanje kliničnega učinka zdravila NUEDEXTA pri bolniku, s čimer se potrdi nenehna korist zdravila.

Opozorilo o laktozi

Zdravilo NUEDEXTA vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

Zaviralci MAO

Zdravilo NUEDEXTA se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci monoamin oksidaze (MAOI), kot sta fenelzin in moklobemid, ali pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh jemali zaviralce MAO, saj obstaja tveganje za serotoniniski sindrom (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci encima CYP3A4

Kinidin se presnavlja z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo encim CYP3A4, lahko pričakovano poviša ravni kinidina v plazmi, kar lahko poveča tveganje, povezano s podaljšanjem intervala QTc. Močnim in zmernim zaviralcem CYP3A4 se je treba med zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA izogibati. Ti med drugim vključujejo atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, sok grenivke in verapamil. Če je sočasno zdravljenje z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 nujno, je priporočljivo, da se pred uporabo zdravila NUEDEXTA in pozneje ob ustreznih časovnih točkah opravi elektrokardiografska (EKG) ocena intervala QT.

Induktorji jetrnih encimov

Kinidin se presnavlja z encimom CYP3A4. Močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šenjanževka/*Hypericum perforatum*) lahko pospešijo presnovo kinidina, kar povzroči manjše koncentracije v plazmi in posledično zmanjšano zaviranje encima CYP2D6. To lahko povzroči zmanjšane, morebitno nezadostno terapevtske koncentracije dekstrometorfana v plazmi in zmanjšano učinkovitost zdravila NUEDEXTA.

Substrati encima CYP2D6

Kinidin je močan zaviralec encima CYP2D6. Zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA lahko zato povzroči povišane ravni v plazmi in kopičenje sočasnih zdravil, ki se obsežno presnavljajo z encimom CYP2D6. Substrati encima CYP2D6 vključujejo nekatere beta-adrenergične antagoniste, kot je metoprolol, antipsihotike, kot so haloperidol, perfenazin in aripiprazol, antidepresive, kot so nortriptilin, imipramin, amitriptilin ter dezipramin, kemoterapevtik tamoksifen in zaviralec prenašalca noradrenalina, atomoksetin. Tioridazin, substrat encima CYP2D6, ki prav tako podaljša interval QT, je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi flekainida, klorpromazina ali haloperidola, substratov encima CYP2D6, ki prav tako podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri predzdravilih, katerih delovanje je odvisno od presnovkov, ki jih tvori encim CYP2D6 (na primer kodeina in hidrokodona, pri katerih se zdi, da sta analgetični in antitusični učinek odvisna od morfina oziroma hidromorfona), lahko zdravilo NUEDEXTA zmanjša učinek zaradi zaviranja encima CYP2D6 in posledično poslabšane tvorbe aktivnega presnovka.

Medsebojno delovanje z dezipraminom in paroksetinom so proučevali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih z večjim odmerkom kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina) kot v tem zdravilu; rezultati študij so opisani spodaj. Nobenih drugih interakcij s substrati encima CYP2D6 niso proučevali sistematično.

Dezipramin (substrat encima CYP2D6)

Triciklični antidepresiv dezipramin se primarno presnavlja z encimom CYP2D6. Opravili so študijo medsebojnega delovanja večjega odmerka kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina) in dezipramina 25 mg. Kombinacija dekstrometorfana/kinidina je povečala stanje dinamičnega ravnovesja ravni dezipramina za približno 8-krat. Sočasna uporaba zdravila NUEDEXTA in tricikličnih antidepresivov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Paroksetin (zaviralec in substrat encima CYP2D6)

Selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), paroksetin, se primarno presnavlja z encimom CYP2D6 in je prav tako močan zaviralec encima CYP2D6. V študiji medsebojnega delovanja se je paroksetinu v stanju dinamičnega ravnovesja dodal večji odmerek kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina). Izpostavljenost paroksetinu (AUC_{0-24}) se je povečala za 1,7-krat, C_{max} pa za 1,5-krat. Če se sočasno predpiše zdravilo NUEDEXTA in paroksetin, je treba začetni odmerek paroksetina zmanjšati. Potem se lahko odmerek paroksetina prilagodi na podlagi kliničnega odziva, vendar odmerek, večji od 35 mg/dan, ni priporočljiv.

Antagonisti receptorjev NMDA (memantin)

Dekstrometofan in memantin sta antagonist receptorjev *N*-metil-D-aspartata (NMDA), kar lahko teoretično povzroči aditivni učinek na receptorjih NMDA in morebitno povečano pojavnost neželenih učinkov. Opravili so študijo medsebojnega delovanja večjega odmerka kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina) in memantina v odmerku 20 mg/dan. Razlika v koncentracijah dekstrometorfana ter dekstrometorfana v plazmi pred uporabo memantina in po njej ni bila statistično pomembna, učinkov na koncentracije memantina v plazmi pred uporabo kombinacije dekstrometorfana/kinidina in po njej pa ni bilo. Ob dodajanju memantina se je koncentracija kinidina v plazmi povečala za 20–30 %. Opazili niso nobenih očitnih farmakodinamičnih interakcij.

Digoksin in drugi substrati P-glikoproteina

Kinidin je zaviralec P-glikoproteina. Sočasna uporaba kinidina in digoksina, substrata P-glikoproteina, povzroči tudi do dvakrat višje ravni digoksina v serumu. Koncentracije digoksina v plazmi je treba pozorno spremljati pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo NUEDEXTA, in po potrebi zmanjšati odmerek digoksina. Druga substrata P-glikoproteina, pri katerih bo morda treba razmisliti o zmanjšanju odmerka, sta tikagrelor in dabigatran eteksilat.

Alkohol

Pri uporabi tega zdravila v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje, ki lahko povečajo tveganje za neželene učinke, kot sta somnolenca in omotica, je treba biti previden.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila NUEDEXTA pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih (podganah in kuncih) so pokazale toksičnost za razvoj, vključno s teratogenostjo in smrtnostjo pri zarodkih (glejte poglavje 5.3).

Ker lahko to zdravilo poškoduje plod, njegova uporaba ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Kinidin se izloča v materino mleko, ni pa znano, ali se dekstrometorfan prav tako izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom NUEDEXTA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah na podganjih samcih in samicah niso opazili nobenega učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo NUEDEXTA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na morebitne učinke na osrednje živčevje, kot so somnolenca, omotica ter sinkopa ali poslabšan vid (glejte poglavje 4.8), in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pojavijo ti simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila NUEDEXTA so proučevali v 12-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji pri 326 bolnikih s PBP in osnovno boleznijo ALS (60 %) ali MS (40 %) ter sledilni odprti podaljšani fazi s podskupino bolnikov v tej študiji (253 bolnikov), ki je trajala dodatnih 84 dni.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili gastrointestinalne motnje (kot sta diareja in navzea), boleznj živčevja (kot so omotica, glavobol, somnolenca) in utrujenost.

Pri zdravilu NUEDEXTA so poročali o resnih neželenih učinkih; ti so mišična spastičnost, respiratorna depresija in zmanjšana nasičenost s kisikom v krvi.

Deset bolnikov je študijo prekinilo zaradi neželenih učinkov, eden od njih zaradi resnega neželenega učinka (vedno hujša mišična spastičnost).

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so bili v s placebom nadzorovani in odprti podaljšani fazi zgoraj omenjene študije vsaj morebitno povezani z zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost.

- zelo pogosti ($\geq 1/10$);
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);
- zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	občasni	zmanjšan tek
	redki	anoreksija
Psihiatrične motnje	občasni	tesnoba
	redki	<ul style="list-style-type: none">• bruksizem, konfuznost, depresivno razpoloženje, depresija, dezorientiranost, zbujanje zgodaj zjutraj, apatičnost, halucinacije, impulzivno vedenje, indiferentnost, nespečnost, nemir, motnje spanja
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol, somnolenca

	občasni	disgevzija, hipersomnija, mišična spastičnost, sinkopa, padci
	redki	motnje ravnotežja, nenormalna koordinacija, disartrijska, motorična disfunkcija, parestezija, parapareza, sedacija
Očesne bolezni	redki	diplopija, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	kinetoza, tinitus
Srčne bolezni	občasni	atrioventrikularni blok prve stopnje, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
	redki	<ul style="list-style-type: none"> miokardni infarkt, palpitacije, prekatne ekstrasistole
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	<ul style="list-style-type: none"> epistaksa, bolečina v grlu in žrelu, respiratorna depresija, rinoreja, zehanje
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, navzea
	občasni	bolečina v trebuhu, zaprtost, suha usta, flatulenca, neugodje v želodcu, bruhanje
	redki	<ul style="list-style-type: none"> nenormalno blato, dispepsija, gastritis, oralna hipoestezijska, oralna parestezija, proktalgija, suh jezik
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	povišana raven jetrnih encimov (GGT, AST, ALT)
	redki	holelitiaza, povišana raven bilirubina v krvi, nenormalni izvidi preiskav jetrnega delovanja
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj
	redki	eritem, hiperhidroza, obrazna hipoestezijska, nočno potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični spazmi
	redki	skeletna mišična togost, mialgija, bolečina v vratu, bolečina v okončinah
Bolezni sečil	redki	polakisurija
Motnje produkcije in dojk	redki	spolna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	občasni	astenija, razdražljivost
	redki	neugodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, mrzlica, občutek vročine, motnje hoje, gripi podobna bolezen, pireksija, zmanjšana nasičenost s kisikom
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	redki	skeletna poškodba

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ocena in zdravljenje prevelikega odmerjanja temeljita na izkušnjah s posameznimi učinkovinami, dekstrometorfanom in kinidinom. Kinidin zavira presnovo dekstrometorfana, zato so lahko neželeni

učinki prevelikega odmerjanja zdravila NUEDEXTA hujši in vztrajnejši kot pri prevelikem odmerjanju samo dekstrometorfana.

Med razvojem tega zdravila so proučili kombinacije odmerkov dekstrometorfana/kinidina, ki so vsebovale do 6-krat večji odmerek dekstrometorfana in 12-krat večji odmerek kinidina. Najpogostejši neželeni učinki so bili blaga do zmerna navzea, omotica in glavobol.

Dekstrometorfan

Neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju dekstrometorfana so navzea, bruhanje, stupor, koma, respiratorna depresija, epileptični napadi, tahikardija, čezmerna vzdražljivost in toksična psihoza. Drugi neželeni učinki so ataksija, nistagmus, distonija, zamegljen vid in spremembe mišičnih refleksov. Dekstrometorfan lahko poveča tveganje za serotoniniski sindrom, to tveganje pa se pri prevelikem odmerjanju še poveča, predvsem v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami, zaviralci SSRI ali tricikličnimi antidepresivi.

Kinidin

Najpomembnejši učinki akutnega prevelikega odmerjanja so ventrikularne aritmije in hipotenzija. Drugi znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so lahko bruhanje, diareja, tinitus, izguba sluha za visoke frekvence, vertigo, zamegljen vid, diplopija, fotofobija, glavobol, konfuznost in delirij.

Medtem ko so terapevtski odmerki kinidina za zdravljenje srčne aritmije ali malarije navadno ≥ 10 -krat večji kot odmerek kinidina v tem zdravilu, se lahko pri izpostavljenosti kinidinu, ki je mogoča pri prevelikem odmerjanju zdravila NUEDEXTA, pojavi morebitno smrtna srčna aritmija, vključno s tipom *torsades de pointes*.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Kinidin

Zdravljenje učinkov na srce (hemodinamsko nestabilna polimorfna ventrikularna tahikardija (vključno s *torsades de pointes*)) vključuje takojšnjo kardioverzijo ali takojšnjo „pospeševalno“ (overdrive) elektrostimulacijo. Prav tako se je treba izogibati drugim antiaritmikom z dejavnostjo razreda I (prokainamid) ali razreda III (če je to mogoče). Zdravljenje hipotenzije in drugih znakov ter simptomov mora biti usmerjeno na simptomatske in podporne ukrepe. Uporaba aktivnega oglja v običajnem odmerku 1 g/kg, ki se daje vsakih 2–6 ur v obliki mešanice z 8 ml/kg pitne vode, lahko izboljša sistemsko izločanje kinidina; ta ukrep ni primeren, če je prisoten ileus. Metode z zakisanjem urina in dializo niso pokazale nobene koristi. Uporabo zdravil, ki upočasnijo izločanje kinidina (cimetidin, zaviralci karbonske anhidraze, tiazidni diuretiki), je treba prekiniti, razen če je ta nujna.

Dekstrometorfan

Zdravljenje prevelikega odmerjanja dekstrometorfana mora biti usmerjeno na simptomatske in podporne ukrepe. Upiranje želodca je lahko koristno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje; oznaka ATC: N07XX59

Dekstrometorfanijev bromid je farmakološko aktivna zdravilna učinkovina, ki deluje na osrednje živčevje. Kinidinijev sulfat je specifični zaviralec oksidativne presnove, odvisne od encima CYP2D6, in se uporablja za povečanje sistemske biološke uporabnosti dekstrometorfana.

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizem, s katerim dekstrometorfan povzroča terapevtske učinke pri bolnikih s psevdobulbarno paralizo, ni znan. Kinidin poviša ravni dekstrometorfana v plazmi, tako da

kompetitivno zavira citokrom P450 2D6 (CPY2D6), ki katalizira glavno pot biotransformacije dekstrometorfana.

Farmakodinamični učinki

Dekstrometorfan je agonist receptorjev sigma-1 in nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA. Poleg tega je pokazal afiniteto za prenašalec serotonina (SERT) in receptor 5-HT1B/D. Zaradi vezave na receptorje NMDA, sigma-1, SERT in 5-HT1B/D menijo, da ima dekstrometorfan modulatorski učinek na prenos živčnih prenašalcev, ki vključuje glutamat in monoamine (vključno s serotoninom), in delovanje ionskih kanalčkov.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost dekstrometorfana/kinidina za zdravljenje PBP so proučevali v treh randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih, multicentričnih kliničnih preskušanjih pri preskušancih s PBP in osnovno boleznijo, amiotrofično lateralno sklerozo (ALS) ali multiplo sklerozo (MS). Primerne bolniki so imeli diagnozo PBP, opredeljeno z epizodami nehotenega čustvenega izražanja s smehom in/ali jokom, ki ga ni mogoče nadzorovati ter je neskladno ali nesorazmerno z dejanskim čustvenim stanjem ali razpoloženjem.

V vseh študijah je bil opazovan dogodek učinkovitosti „število epizod smeha in joka“ (epizod PBP) in rezultat preskušanca na lestvici labilnosti Centra za nevrološke študije – Labilny Scale (CNS-LS), validiranem 7-stopenjskem vprašalniku za samostojno reševanje, ki omogoča kvantitativno meritev pogostnosti in resnosti PBP. Rezultati lestvice CNS-LS obsegajo od 7 točk (brez simptomov) do največ 35 točk.

- Ključna študija (07-AVR-123)

V tej 12-tedenski študiji, nadzorovani s placebom, so randomizirali 326 preskušancev s PBP in z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS) ali multiplo sklerozo (MS) kot osnovno boleznijo, tako da so 12 tednov prejeli zdravilo NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) ali placebo (n=109).

Preskušanci so bili stari od 25 do 80 let, s povprečno starostjo približno 51 let. Približno 74 % preskušancev je bilo kavkazijskega porekla, 4 % temnopoltih, 1 % jih je bil azijskega in 19 % hispanskega porekla. 60 % preskušancev je imelo že znano ALS, 40 % preskušancev pa že znano MS. Vsi preskušanci so imeli klinično pomembne simptome PBP, kvantificirane na lestvici CNS-LS kot rezultat 13 ali več.

Povprečne dnevne stopnje epizod PBP od izhodišča (izračunane iz skupnega števila epizod, o katerih so poročali do 7 dni pred zdravljenjem) so bile 4,7 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg in 4,5 v skupini s placebom.

Povprečni rezultat na lestvici CNS-LS, merjen od izhodišča, je bil 19,8 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg in 19,9 v skupini s placebom.

Za oceno dolgoročnih podatkov je imelo 253 preskušancev, ki je zaključilo fazo dvojno slepe študije, možnost vstopa v odprto podaljšano fazo, v kateri so prejeli zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg še 84 dni.

Pogostnost epizod PBP, merjena s številom epizod v obeh skupinah, zdravljenih z zdravilom NUEDEXTA, je v času študije pomembno upadla s postopnim zmanjšanjem za 47 % in 49 % v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$ za obe primerjavi).

Povprečni rezultati na lestvici CNS-LS, izraženi z metodo najmanjših kvadratov, so se ob koncu zdravljenja v primerjavi s placebom znižali v obeh skupinah zdravljenja (znižanje za 8,2 točke v skupini z zdravilom NUEDEXTA 23 mg/9mg, znižanje za 7,5 točke v skupini z zdravilom

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, znižanje za 5,7 točke v skupini s placebom). P-vrednost za zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg v primerjavi s placebom je znašala $p = 0,0002$, za zdravilo NUEDEXTA 15 mg/9 mg v primerjavi s placebom pa je znašala $p = 0,008$.

12-tedenska odprta faza študije (v kateri so vsi preskušanci prejeli zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg) je pokazala ohranjanje učinka, ki so ga opazili v obdobju, nadzorovanim s placebom.

- Študije z večjim odmerkom kombinacije dekstrometorfana/kinidina

Opravili so dve dodatni študiji III. faze, v katerih so uporabili večji odmerek kombinacije dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg. Večji odmerek kinidina, uporabljen v teh študijah, naj bi povzročil približno 1,6-krat večjo izpostavljenost dekstrometorfanu kot odmerek zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Prva študija je bila 4-tedenska študija s preskušanci, ki so imeli PBP in osnovno bolezen ALS, druga pa je bila 12-tedenska študija s preskušanci, ki so imeli osnovno bolezen MS. V obeh študijah sta bila merilo primarnega izida, CNS-LS, in merilo sekundarnega izida, število epizod smejanja in joka, statistično pomembno nižja ob uporabi kombinacije dekstrometorfana/kinidina.

12-mesečna odprta študija varnosti, v kateri so prav tako uporabili večji odmerek kombinacije dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg, je vključevala 553 preskušancev s PBP, povezano s štirinajsetimi različnimi nevrološkiimi boleznimi. Približno 30% udeležencev študije je imelo diagnozo, ki ni bila ALS ali MS, vključno z možgansko kapjo, travmatsko poškodbo možganov, Parkinsonovo boleznijo, Alzheimerjevo boleznijo in drugimi demencami, primarno lateralno sklerozo, progresivno bulbarno paralizo in progresivno supranuklearno paralizo. V tej študiji so bili zbrani le podatki o varnosti; novih učinkov, povezanih z varnostjo, niso ugotovili.

- Študije za oceno učinkov na srce

Učinek zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg (pri 7 zaporednih odmerkih) na podaljšanje intervala QTc je bil ocenjen v randomizirani, dvojno slepi (z izjemo moksifloksacina), s placebom in pozitivno kontrolo nadzorovani (400 mg moksifloksacina), navzkrižni izčrpni študiji intervala QT pri 50 težjih normalnih zdravih moških in ženskah z genotipom izčrpane presnove CYP2D6. Povprečne spremembe v QTcF so znašale 6,8 ms za zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg in 9,1 ms za referenčno pozitivno kontrolo (moksifloksacin). Največja povprečna (95-odstotna zgornja meja zaupanja) razlika v primerjavi s placebom po korekciji glede na izhodišče je bila 10,2 (12,6) ms. Ta testni odmerek zadovoljivo predstavlja izpostavljenost dinamičnemu ravnovesju pri bolnikih s fenotipom izčrpane presnove CYP2D6.

Učinki odmerkov dekstrometorfana/kinidina, ki so bili večji od terapevtskih odmerkov (23 mg/26 mg in 46 mg/53 mg v 7 zaporednih odmerkih), na podaljšanje intervala QTc so bili ocenjeni v randomizirani, s placebom nadzorovani, dvojno slepi, navzkrižni študiji z dodatnim odprtim krakom za pozitivno kontrolo (400 mg moksifloksacina) pri 36 zdravih prostovoljcih. Največje povprečne (95-odstotna zgornja meja zaupanja) razlike v primerjavi s placebom po korekciji glede na izhodišče so bile 10,2 (14,6) in 18,4 (22,7) ms po odmerkih dekstrometorfana/kinidina 23 mg/26 mg in 46 mg/53 mg. Odmerki, večji od terapevtskih, zadovoljivo predstavljajo dvig izpostavljenost kinidinu zaradi medsebojnih delovanj zdravil in motenj delovanja organov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom NUEDEXTA za vse podskupine pediatrične populacije s PBP (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnih in večkratnih kombiniranih odmerkih zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg se je pri preskušancih izpostavljenost dekstrometorfanu povečala približno za 20-krat v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli dekstrometorfan brez kinidina.

Po večkratnih odmerkih zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg in NUEDEXTA 15 mg/9 mg so najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) dekstrometorfana dosežene približno 3 do 4 ure po odmerjanju, najvišje plazemske koncentracije kinidina pa približno 2 uri po odmerjanju.

Pri osebah z obsežno presnovo so se vrednosti C_{max} in AUC_{0-12} dekstrometorfana in dekstrorfana povečale s povešanjem odmerkov dekstrometorfana s 15 mg na 23 mg, povprečne vrednosti C_{max} in AUC_{0-12} kinidina pa so bile podobne.

Povprečna C_{max} kinidina v plazmi po jemanju zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrat dnevno je bila pri preskušancih s PBP 1 do 3 % terapevtskih koncentracij, povezanih z antiaritično učinkovitostjo (2 do 5 $\mu\text{g/ml}$).

Zdravilo NUEDEXTA je mogoče jemati ne glede na obroke, saj hrana ne vpliva bistveno na izpostavljenost dekstrometorfanu in kinidinu.

Porazdelitev

Po dajanju kombiniranega zdravila ostaja vezava na beljakovine v osnovi enaka kot po dajanju posameznih sestavin; na beljakovine se veže približno 60–70 % dekstrometorfana in 80–89 % kinidina.

Biotransformacija in izločanje

Dekstrometorfan se hitro presnavlja s CYP2D6 v svoj osnovni metabolit, dekstrorfan, ki se hitro spremeni v glukuronid in izloči prek ledvic. Kinidinska komponenta zdravila NUEDEXTA selektivno zavira oksidativno presnovo dekstrometorfana, odvisno od CYP2D6, ter na ta način povečuje plazemske koncentracije dekstrometorfana. Predvideva se, da ima v prisotnosti kinidina oksidativna presnova, odvisna od CYP3A4, večjo vlogo pri izločanju dekstrometorfana.

Po dajanju zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 osebam z obsežno presnovo je bil razpolovni čas izločanja dekstrometorfana 18,8 ure, razpolovni čas izločanja kinidina pa je bil 9,6 ure.

Kinidin se presnavlja z encimom CYP3A4. Obstaja več hidroksiliranih metabolitov kinidina. Glavni metabolit je 3-hidroksikinidin, ki naj bi bil vsaj pol toliko farmakološko aktiven kot kinidin glede učinkov na srce, npr. na podaljšanje intervala QT. Trenutno so podatki o obsegu učinka zaviralcev CYP3A4 na farmakokinetične parametre kinidina in njegove metabolite omejeni, vključno s potencialom za kopičenje v stanju dinamičnega ravnovesja.

Če je pH urina manj kot 7, se približno 20 % danega kinidina pojavi v urinu v nespremenjeni obliki, ta delež pa pade na 5 %, če je urin bolj bazičen. Ledvični očistek vključuje glomerulno filtracijo in aktivno tubulno sekrecijo, ki ju znižuje (od pH odvisna) tubulna reabsorpcija.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije dekstrometorfana in dekstrorfana so sorazmerne z odmerkom dekstrometorfana v prisotnosti fiksnega odmerka kinidina, kot ga vsebuje zdravilo NUEDEXTA. Plazemske koncentracije kinidina so sorazmerne z odmerkom kinidina.

Študije medsebojnega delovanja s CYP P450 *in vitro*

Potencial dekstrometorfana in kinidina za zaviranje ali indukcijo citokroma P450 *in vitro* je bil ocenjen na človeških mikrosomih. Dekstrometorfan ni zaviral (< 20-odstotno zaviranje) nobenega od testiranih izoencimov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4 na mikrosomih človeških jeter v koncentracijah do 5 μM . Kinidin ni zaviral (< 30-odstotno zaviranje) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali

CYP3A4 na mikrosomih človeških jeter v koncentracijah do 5 μM . Kinidin je zaviral CYP2D6 pri polovični najvišji koncentraciji zaviranja (IC_{50}) manj kot 0,05 μM . Dekstrometorfan in kinidin nista inducirala CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4 v človeških hepatocitih pri koncentracijah do 4,8 μM .

Študije medsebojnega delovanja s prenašalci *in vitro*

Na podlagi rezultatov študij medsebojnega delovanja s prenašalci, se medsebojno delovanje zdravil, povezano z zaviranjem P-glikoproteina, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 in BSEP, ki bi ga povzročal dekstrometorfan, pri zdravljenju z zdravilom NUEDEXTA ne pričakuje. Pokazalo se je, da je dekstrometorfan blag/zmeren zaviralec prenašalca OCT1 *in vitro*. Klinični pomen te ugotovitve za zdravila, ki so substrati OCT1, npr. za metformin, ni znan.

Na podlagi podatkov iz literature medsebojnega delovanja zdravil kot posledice zaviranja OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 in MATE2-K, ki bi ga povzročal kinidin, ni pričakovati.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Farmakokinetike dekstrometorfana/kinidina niso sistematično proučevali pri starejših bolnikih (starih > 65 let), čeprav so bili ti preskušanci vključeni v klinični program (14 % \geq 65 let, 2 % \geq 75 let).

Farmakokinetična analiza populacije pri 170 bolnikih (148 bolnikov < 65 let in 22 bolnikov \geq 65 let), ki so prejeli dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg, je pokazala podobno farmakokinetiko pri bolnikih, starih < 65 let, in bolnikih, starih \geq 65 let.

Spol

Farmakokinetična analiza populacije na podlagi podatkov 109 bolnikov (75 moških; 34 žensk) ni pokazala očitnih razlik med spoloma pri farmakokinetiki dekstrometorfana/kinidina.

Rasa

Farmakokinetična analiza populacije po rasi, ki je proučevala 109 bolnikov (21 belcev; 71 bolnikov hispanskega porekla; 18 temnopoltih), ni pokazala očitnih razlik po rasi pri farmakokinetiki dekstrometorfana/kinidina.

Okvara ledvic

V študiji kombiniranega odmerka dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg dvakrat dnevno pri 12 bolnikih z blago (CLCR 50-80 ml/min) ali zmerno (CLCR 30-50 ml/min) okvaro ledvic (6 bolnikov za vsako), kjer so bolnike primerjali z 9 zdravimi preskušanci (ki so bili po spolu, starosti in obsegu telesne mase primerljivi z bolniki), so pri bolnikih opazili majhne razlike v farmakokinetiki kinidina in dekstrometorfana v primerjavi z zdravimi preskušanci. Pri blagi ali zmerni okvari ledvic zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Dekstrometorfana/kinidina niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Okvara jeter

V študij kombiniranega odmerka dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg dvakrat dnevno pri 12 bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (6 bolnikov za vsako po metodi Child-Pugh), kjer so bolnike primerjali z 9 zdravimi preskušanci (ki so bili po spolu, starosti in obsegu telesne mase primerljivi z bolniki), so pri bolnikih z zmerno okvaro jeter opazili podobne vrednosti AUC in C_{max} dekstrometorfana in očistka v primerjavi z zdravimi preskušanci. Blaga do zmerna okvara jeter je imela majhen vpliv na farmakokinetiko kinidina. Na očistek kinidina to ne vpliva, čeprav se pojavi povečan volumen porazdelitve, ki povzroči podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter so opazili povečano pogostost neželenih učinkov. Zato pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno, čeprav je treba razmisliti o dodatnem spremljanju za neželene reakcije pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Povečanje odmerka, kjer je upravičeno, je treba pri teh bolnikih uvesti previdno. Dekstrometorfan samostojno in dekstrometorfan/kinidin pri bolnikih s hudo okvaro jeter nista bila ocenjena.

Farmakogenomika

Kinidinska komponenta je namenjena zaviranju CYP2D6, da je mogoče doseči višjo izpostavljenost dekstrometorfanu v primerjavi z dajanjem dekstrometorfana samostojno. Približno 7–8 % posameznikov kavkazijskega porekla, 3–6 % posameznikov afriškega črnega porekla, 2–3 % posameznikov arabskega porekla in 1–2 % posameznikov azijskega porekla v splošnem primanjkuje sposobnosti za presnavljanje substratov CYP2D6 in so označeni kot osebe s slabo presnovo. Kinidinska komponenta naj ne bi prispevala k učinkovitosti zdravlila NUEDEXTA pri osebah s slabo presnovo, kljub temu pa so možni neželeni učinki kinidinske komponente.

Približno 1–10 % posameznikov kavkazijskega porekla, 5–30 % posameznikov afriškega črnega porekla, 12–40 % posameznikov arabskega porekla in 1 % posameznikov azijskega porekla izkazuje povišano presnovno dejavnost za substrate CYP2D6, zato so označeni kot osebe z izjemno hitro presnovo. Pri takšnih bolnikih z izjemno hitro presnovo se dekstrometorfan hitro presnavlja, kar povzroča zmanjšane, morebitno nezadostne terapevtske koncentracije.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika dekstrometorfana/kinidina ni bila proučevana pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za genotoksični ali karcinogeni potencial ali za zmanjšano plodnost.

V študijah embriofetalne in razvojne toksičnosti (pri podganah in kuncih) z dekstrometorfanijevim bromidom/kinidinijevim sulfatom so opazili anomalije pri srednjem in visokem odmerku z zmanjšano osifikacijo od najnižjega odmerka pri podganah, kar je približno 1-kratnik in 50-kratnik odmerka za človeka 30/18 mg/dan na podlagi mg/m². Odmerek brez učinka pri kuncih je približno 2-krat in 60-krat višji od RHD.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so opazili manjši razvojni zaostanek mladičev pri srednjih in visokih odmerkih. Preživetje mladičev in telesna masa mladičev sta bila nekoliko zmanjšana pri najnižjem odmerku, ki ustreza približno 1-kratniku in 50-kratniku odmerka za ljudi v višini 30/18 mg/kg na podlagi mg/m² za dekstrometorfan bromid oziroma kinidin sulfat.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

natrijev karmelezat
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

glazura šelaka (20-odstotno esterificirana)
propilenglikol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pokrovčkom iz polipropilena, ki je varna za otroke. Vsaka plastenka je pakirana v škatlo.
Velikost pakiranja: 60 kapsul

Pretisni omot iz prozorne folije na osnovi PVC-ja in z aluminijasto folijo. Vsak pretisni omot je pakiran v ovoj.
Velikost pakiranja: 13 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/001
EU/1/11/833/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

NUEDEXTA 23 mg/9 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 23,11 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 109,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Opečnato rdeča želatinasta kapsula velikosti 1 z belo oznako „DMQ / 30-10“ in tremi belimi obroči okoli oboda.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NUEDEXTA je indicirano za simptomatsko zdravljenje psevdobulbarne paralize (PBP) pri odraslih (glejte poglavje 4.4). Učinkovitost so proučevali samo pri bolnikih, pri katerih je bila osnovna bolezen amiotrofična lateralna skleroza ali multipla skleroza (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila NUEDEXTA je 15 mg/9 mg enkrat na dan. Priporočeni razpored titracije odmerka je naslednji:

- 1. teden (1.–7. dan):
Bolnik mora v prvih 7 dnevih jemati po eno kapsulo zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg enkrat na dan, zjutraj.
- 2.–4. teden (8.–28. dan):
Bolnik mora 21 dni jemati po eno kapsulo zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrat na dan, eno zjutraj in eno zvečer z 12-urnim presledkom.
- Od 4. tedna naprej:
Če je klinični odziv z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg zadosten, je treba nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik jemal med 2.–4. tednom.

Če je klinični odziv z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg nezadosten, je treba predpisati zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ki ga mora bolnik jemati dvakrat na dan, po eno kapsulo zjutraj in eno zvečer z 12-urnim presledkom.

Največji odmerek zdravila NUEDEXTA od 4. tedna naprej je 23 mg/9 mg dvakrat na dan.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak mora vzeti naslednji predpisani odmerek ob običajnem času. Bolnik v 24-urnem obdobju ne sme vzeti več kot 2 kapsuli, pri čemer mora biti presledek med vsakim odmerkom 12 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Klinične študije niso vključile zadostnega števila bolnikov, starih ≥ 65 let, da bi lahko zagotovo potrdili, ali se odzivajo drugače glede na učinkovitost in varnost. Farmakokinetična analiza populacije je pokazala podobno farmakokinetiko pri bolnikih, starih < 65 let, in bolnikih, starih ≥ 65 let (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.4). Če pa se pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pojavi povečana pojavnost neželenih učinkov, se pri teh bolnikih priporoča dodatno spremljanje neželenih učinkov. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja C po Child-Pughovi lestvici) ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) je treba morebitna tveganja, povezana z uporabo tega zdravila, oceniti glede na zdravstvene potrebe (glejte poglavje 5.2).

Genotip CYP2D6

Pri bolnikih z nedelujočim encimom CYP2D6, tj. počasnih metabolizatorjih (PM), odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povečano dejavnostjo encima CYP2D6, tj. ultrahitrih metabolizatorjih (UM), odmerka ni treba prilagajati; glejte poglavje 5.2. Če je klinični odziv nezadosten, glejte priporočeni razpored titracije odmerka.

Pediatrična populacija

Zdravilo NUEDEXTA ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za simptomatsko zdravljenje psevдобulbarne paralize.

Način uporabe

Kapsule se smejo uporabljati samo peroralno, ob približno istem času vsak dan. Če je treba v 24 urah vzeti dve kapsuli, je priporočeni presledek med odmerkoma 12 ur. Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z anamnezo trombocitopenije, hepatitisa, depresije kostnega mozga ali lupusu podobnega sindroma, ki so jih povzročili kinidin, kinin ali meflokin (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kinidinom, kininom ali meflokinom (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s podaljšanim intervalom QT, kongenitalnim sindromom dolgega intervala QT ali anamnezo, ki kaže na ventrikularno tahikardijo tipa *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s tioridazinom, zdravilom, ki pomembno podaljša interval QT in se primarno presnavlja z encimom CYP2D6. Interakcija z zdravilom NUEDEXTA lahko poveča učinek na interval QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolniki s kompletnim atrioventrikularnim (AV) blokom brez vsajenega srčnega spodbujevalnika ali bolniki z velikim tveganjem za kompletni AV-blok (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki jemljejo zaviralce monoamin-oksidade (MAOI) ali so jemali zaviralce MAO v preteklih 14 dneh, zaradi tveganja resnih in morebitno smrtnih interakcij med zdravili, vključno s serotoninским sindromom. Zdravljenje z zaviralci MAO se sme začeti šele, ko je od prekinitve jemanja zdravila NUEDEXTA preteklo vsaj 14 dni (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Nuedexta je primerno samo za zdravljenje PBP, in ne za druge vzroke čustvene labilnosti. PBP je posledica nevroloških bolezni, ki prizadenejo možgane, ali možganske poškodbe. Opredeljena je z epizodami nehotenega čustvenega izražanja s smehom in/ali jokom, ki ga ni mogoče nadzorovati in ni skladno ali sorazmerno z bolnikovim čustvenim stanjem ali razpoloženjem. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom NUEDEXTA je treba bolnika natančno oceniti, da se potrdi diagnoza PBP. Za postavitve diagnoze sta ključna osnovno nevrološko stanje, za katerega je znano, da povzroča PBP, in potrditev, da epizode čustvenega izražanja niso skladne ali sorazmerne z bolnikovim čustvenim stanjem ali razpoloženjem.

Trombocitopenija

Kinidin lahko v večjih odmerkih, kot jih vsebuje zdravilo NUEDEXTA, povzroči imunsko trombocitopenijo, ki je lahko huda ali smrtna. Tveganje za trombocitopenijo, povezano z manjšim odmerkom kinidina v zdravilu NUEDEXTA, ni znano. Pred trombocitopenijo ali sočasno z njo se lahko pojavijo nespecifični simptomi, kot so omotica, mrzlica, povišana telesna temperatura, navzea in bruhanje. Če se pojavi trombocitopenija, je treba zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA takoj prekiniti, razen če je jasno, da trombocitopenija ni povezana z zdravilom. Poleg tega se zdravilo ne sme ponovno uvesti pri preobčutljivih bolnikih, saj se lahko pojavi hujša in hujša trombocitopenija kot pri prvi epizodi. Zdravilo se ne sme uporabiti, če obstaja sum na imunsko trombocitopenijo, ki je posledica strukturno sorodnih zdravilnih učinkovin, vključno s kininom in meflokinom, saj se lahko pojavi navzkrižna občutljivost. Trombocitopenija, povezana s kinidinom, navadno (vendar ne vedno) izzveni v nekaj dneh po prekinitvi jemanja zdravila, ki povzroča preobčutljivost.

Druge preobčutljivostne reakcije

Večji odmerki kinidina so bili povezani tudi z lupusu podobnim sindromom, ki vključuje poliartritis, večasi skupaj s pozitivnim izvidom preiskave za antinuklearna protitelesa. Druge povezave vključujejo izpuščaj, bronhospazem, limfadenopatijo, hemolitično anemijo, vaskulitis, uveitis, angioedem, agranulocitozo, Sjögrenov sindrom, mialgijo, povišanje ravni skeletnomišičnih encimov v serumu in pnevmonitis. Dekstrometorfan je lahko povezan tudi s preobčutljivostnimi reakcijami, vključno z urtikarijo, angioedemom in zasoplostjo.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli kinidin, so poročali o hepatitisu, vključno z granulomatoznim hepatitisom, ki se je navadno pojavil v prvih tednih zdravljenja. Na to lahko kaže povišana telesna temperatura, pojavilo pa se lahko tudi trombocitopenija ali drugi znaki preobčutljivosti. Če se pojavi hepatitis, je treba jemanje zdravila NUEDEXTA prekiniti, razen če je jasno, da hepatitis ni povezan z zdravljenjem. Pri večini primerov po prekinitvi kinidina pride do izboljšanja.

Učinki na srce

Zdravilo NUEDEXTA lahko podaljša interval QTc in posledično povzroči ventrikularno tahikardijo tipa *torsades de pointes*. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa je treba spremljati ravni kalija in magnezija v serumu, če je to klinično indicirano. Če se zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA uvaja pri bolnikih s tveganjem podaljšanja intervala QT, je treba ob izhodišču in 2 uri po prvem odmerku na tešče (kar je blizu T_{max} kinidina) opraviti elektrokardiografsko (EKG) oceno intervala QT. To vključuje bolnike z nepravilnostmi intervala QT v družinski anamnezi, bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT, in bolnike s hipertrofijo levega prekata (LVH) in/ali disfunkcijo levega prekata (LVD). LVH in LVD bosta verjetneje prisotna pri bolnikih s kronično hipertenzijo, potrjeno koronarno boleznijo ali možgansko kapjo v anamnezi.

Morebitno nevarnost lahko predstavlja predvsem sočasno jemanje zdravil, ki podaljšajo interval QT in se primarno presnavljajo z encimom CYP2D6 (glejte spodaj). Sočasna uporaba tioridazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se zdravilo NUEDEXTA daje sočasno s flekainidom, klorpromazinom in haloperidolom, je potrebna previdnost. Učinek te kombinacije na bolnikov interval QTc je treba pred odmerjanjem in po njem oceniti z EKG.

Če se dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc med zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA znatno spremenijo, je treba ponovno oceniti EKG. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki lahko kažejo na pojav srčnih aritmij, npr. sinkopa ali palpitacije, je treba jemanje zdravila NUEDEXTA prekiniti in opraviti dodatno oceno bolnika.

Sočasna uporaba substratov/zaviralcev CYP2D6

Kinidin v zdravilu NUEDEXTA zavira encim CYP2D6 pri bolnikih, pri katerih encim CYP2D6 ni genetsko odsoten ali nima počasne dejavnosti („Počasni metabolizatorji encima CYP2D6“, glejte „Farmakogenomika“ v poglavju 5.2). Zaradi tega učinka na encim CYP2D6 lahko kopičenje primarnih snovi v zdravilu in/ali odsotnost tvorbe aktivnih presnovkov vpliva na varnost in/ali učinkovitost zdravil, ki se uporabljajo sočasno z zdravilom NUEDEXTA in jih presnavlja encim CYP2D6 (glejte poglavje 4.5). Zdravilom, ki so odvisna od presnove z encimom CYP2D6, predvsem zdravilom s sorazmerno ozkim terapevtskim indeksom, se je treba med zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA navadno izogibati, o čemer je treba obvestiti tudi bolnika. Če je sočasna uporaba substrata encima CYP2D6 nujna, je treba odmerek substrata CYP2D6 ustrezno zmanjšati skladno s farmakokinetiko zadevnega substrata (glejte poglavje 4.5). Pregled trenutnih bolnikovih zdravil je ključen del ocene bolnikov, za katere se predlaga zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA.

Serotoninski sindrom

Če se zdravilo NUEDEXTA uporablja skupaj z drugimi serotonergičnimi zdravili, se lahko tveganje za „serotoninski sindrom“ poveča zaradi farmakodinamične interakcije. Simptomi serotoninskega simptoma vključujejo spremenjeno duševno stanje, hipertenzijo, nemir, mioklonus, hipertermijo, hiperrefleksijo, diaforezo, drgetanje in tremor. Če se pojavijo ti simptomi, je treba zdravljenje prekiniti. Sočasna uporaba z zaviralci MAO je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Triciklični antidepresivi (npr. dezipramin, nortriptilin, imipramin, amitriptilin) se presnavljajo z encimom CYP2D6, zato so prav tako izpostavljeni farmakokinetični interakciji s kinidinom. Z vidika farmakodinamičnih in farmakokinetičnih interakcij sočasna uporaba zdravila NUEDEXTA in tricikličnih antidepresivov ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), je potrebna previdnost.

Omotica

Zdravilo NUEDEXTA lahko povzroči omotico (glejte poglavje 4.8). Uvesti je treba previdnostne ukrepe za zmanjšanje tveganja za padce, predvsem pri bolnikih z motorično okvaro, ki vpliva na hojo, ali padce v anamnezi.

Antiholinergični učinki kinidina

Bolnike je treba spremljati za poslabšanje kliničnega stanja pri miasteniji gravis in drugih stanj, na katera lahko neželeno vplivajo antiholinergični učinki.

Zloraba drog in odvisnost od njih

Dekstrometorfan je nekompetitivni antagonist NMDA z majhno afiniteto in agonist receptorja sigma-1, katerega potencial za zlorabo, toleranco ali telesno odvisnost se ni sistematično proučeval na živalih ali pri ljudeh. Vendar so poročali o primerih zlorabe dekstrometorfana, predvsem pri mladostnikih.

Zaradi možnosti zlorabe dekstrometorfana morajo zdravniki pri bolnikih oceniti, ali obstaja zloraba drog v anamnezi, in take bolnike pozorno spremljati za znake napačne uporabe ali zlorabe (npr. razvoj tolerance, povečanje odmerka, vedenje, ki kaže na zasvojenost).

Poleg tega je treba zaradi morebitne tolerance redno in dolgoročno spremljati vzdrževanje kliničnega učinka zdravila NUEDEXTA pri bolniku, s čimer se potrdi nenehna korist zdravila.

Opozorilo o laktozi

Zdravilo NUEDEXTA vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

Zaviralci MAO

Zdravilo NUEDEXTA se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci monoamin-oksidge (MAOI), kot sta fenelzin in moklobemid, ali pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh jemali zaviralce MAO, saj obstaja tveganje za serotoniniski sindrom (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci encima CYP3A4

Kinidin se presnavlja z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo encim CYP3A4, lahko pričakovano poviša ravni kinidina v plazmi, kar lahko poveča tveganje, povezano s podaljšanjem intervala QTc. Močnim in zmernim zaviralcem CYP3A4 se je treba med zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA izogibati. Ti med drugim vključujejo atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, sok grenivke in verapamil. Če je sočasno zdravljenje z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 nujno, je priporočljivo, da se pred uporabo zdravila NUEDEXTA in pozneje ob ustreznih časovnih točkah opravi elektrokardiografska (EKG) ocena intervala QT.

Induktorji jetrnih encimov

Kinidin se presnavlja z encimom CYP3A4. Močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževka/*Hypericum perforatum*) lahko pospešijo presnovo kinidina, kar povzroči manjše koncentracije v plazmi in posledično zmanjšano zaviranje encima CYP2D6. To lahko povzroči zmanjšane, morebitno nezadostno terapevtske koncentracije dekstrometorfana v plazmi in zmanjšano učinkovitost zdravila NUEDEXTA.

Substrati encima CYP2D6

Kinidin je močan zaviralec encima CYP2D6. Zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA lahko zato povzroči povišane ravni v plazmi in kopičenje sočasnih zdravil, ki se obsežno presnavljajo z encimom CYP2D6. Substrati encima CYP2D6 vključujejo nekatere beta-adrenergične antagoniste, kot je metoprolol, antipsihotike, kot so haloperidol, perfenazin in aripiprazol, antidepresive, kot so nortriptilin, imipramin, amitriptilin ter dezipramin, kemoterapevtik tamoksifen in zaviralec prenašalca noradrenalina, atomoksetin. Tioridazin, substrat encima CYP2D6, ki prav tako podaljša interval QT, je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi flekainida, klorpromazina ali haloperidola, substratov encima CYP2D6, ki prav tako podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri predzdravlilih, katerih delovanje je odvisno od presnovkov, ki jih tvori encim CYP2D6 (na primer kodeina in hidrokodona, pri katerih se zdi, da sta analgetični in antitusični učinek odvisna od morfina oziroma hidromorfona), lahko zdravilo NUEDEXTA zmanjša učinek zaradi zaviranja encima CYP2D6 in posledično poslabšane tvorbe aktivnega presnovka.

Medsebojno delovanje z dezipraminom in paroksetinom so proučevali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih z večjim odmerkom kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina) kot v tem zdravilu; rezultati študij so opisani spodaj. Nobenih drugih interakcij s substrati encima CYP2D6 niso proučevali sistematično.

Dezipramin (substrat encima CYP2D6)

Triciklični antidepresiv dezipramin se primarno presnavlja z encimom CYP2D6. Opravili so študijo medsebojnega delovanja večjega odmerka kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina) in dezipramina 25 mg. Kombinacija dekstrometorfana/kinidina je povečala stanje dinamičnega ravnovesja ravni dezipramina za približno 8-krat. Sočasna uporaba zdravila NUEDEXTA in tricikličnih antidepresivov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Paroksetin (zaviralec in substrat encima CYP2D6)

Selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), paroksetin, se primarno presnavlja z encimom CYP2D6 in je prav tako močan zaviralec encima CYP2D6. V študiji medsebojnega delovanja se je paroksetinu v stanju dinamičnega ravnovesja dodal večji odmerek kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina). Izpostavljenost paroksetinu (AUC_{0-24}) se je povečala za 1,7-krat, C_{max} pa za 1,5-krat. Če se sočasno predpiše zdravilo NUEDEXTA in paroksetin, je treba začetni odmerek paroksetina zmanjšati. Potem se lahko odmerek paroksetina prilagodi na podlagi kliničnega odziva, vendar odmerek, večji od 35 mg/dan, ni priporočljiv.

Antagonisti receptorjev NMDA (memantin)

Dekstrometorfan in memantin sta antagonist receptorjev *N*-metil-D-aspartata (NMDA), kar lahko teoretično povzroči aditivni učinek na receptorjih NMDA in morebitno povečano pojavnost neželenih učinkov. Opravili so študijo medsebojnega delovanja večjega odmerka kombinacije dekstrometorfana/kinidina (23 mg dekstrometorfana/26 mg kinidina) in memantina v odmerku 20 mg/dan. Razlika v koncentracijah dekstrometorfana ter dekstrometorfana v plazmi pred uporabo memantina in po njej ni bila statistično pomembna, učinkov na koncentracije memantina v plazmi pred uporabo kombinacije dekstrometorfana/kinidina in po njej pa ni bilo. Ob dodajanju memantina se je koncentracija kinidina v plazmi povečala za 20–30 %. Opazili niso nobenih očitnih farmakodinamičnih interakcij.

Digoksin in drugi substrati P-glikoproteina

Kinidin je zaviralec P-glikoproteina. Sočasna uporaba kinidina in digoksina, substrata P-glikoproteina, povzroči tudi do dvakrat višje ravni digoksina v serumu. Koncentracije digoksina v plazmi je treba pozorno spremljati pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo NUEDEXTA, in po potrebi zmanjšati odmerek digoksina. Druga substrata P-glikoproteina, pri katerih bo morda treba razmisliti o zmanjšanju odmerka, sta tikagrelor in dabigatran eteksilat.

Alkohol

Pri uporabi tega zdravila v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje, ki lahko povečajo tveganje za neželene učinke, kot sta somnolenca in omotica, je treba biti previden.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila NUEDEXTA pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih (podganah in kuncih) so pokazale toksičnost za razvoj, vključno s teratogenostjo in smrtnostjo pri zarodkih (glejte poglavje 5.3).

Ker lahko to zdravilo poškoduje plod, njegova uporaba ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Kinidin se izloča v materino mleko, ni pa znano, ali se dekstrometorfan prav tako izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom NUEDEXTA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah na podganjih samcih in samicah niso opazili nobenega učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo NUEDEXTA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na morebitne učinke na osrednje živčevje, kot so somnolenca, omotica ter sinkopa ali poslabšan vid (glejte poglavje 4.8), in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pojavijo ti simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila NUEDEXTA so proučevali v 12-tedenski dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji pri 326 bolnikih s PBP in osnovno boleznijo ALS (60 %) ali MS (40 %) ter sledilni odprti podaljšani fazi s podskupino bolnikov v tej študiji (253 bolnikov), ki je trajala dodatnih 84 dni.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili gastrointestinalne motnje (kot sta diareja in navzea), boleznj živčevja (kot so omotica, glavobol, somnolenca) in utrujenost.

Pri zdravilu NUEDEXTA so poročali o resnih neželenih učinkih, ti so mišična spastičnost, respiratorna depresija in zmanjšana nasičenost s kisikom v krvi.

Deset bolnikov je študijo prekinilo zaradi neželenih učinkov, eden od njih zaradi resnega neželenega učinka (vedno hujša mišična spastičnost).

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so bili v s placebom nadzorovani in odprti podaljšani fazi zgoraj omenjene študije vsaj morebitno povezani z zdravljenjem z zdravilom NUEDEXTA, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost.

- zelo pogosti ($\geq 1/10$);
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);
- zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	občasni	zmanjšan tek
	redki	anoreksija
Psihiatrične motnje	občasni	tesnoba
	redki	<ul style="list-style-type: none">• bruksizem, konfuznost, depresivno razpoloženje, depresija, dezorientiranost, zbujanje zgodaj zjutraj, apatičnost, halucinacije, impulzivno vedenje, indiferentnost, nespečnost, nemir, motnje spanja
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol, somnolenca
	občasni	disgevizija, hipersomnija, mišična spastičnost, sinkopa, padci
	redki	motnje ravnotežja, nenormalna koordinacija, disartrija, motorična disfunkcija, parestezija, parapareza, sedacija
Očesne bolezni	redki	diplopija, zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	kinetoza, tinitus
Srčne bolezni	občasni	atrioventrikularni blok prve stopnje, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
	redki	<ul style="list-style-type: none"> miokardni infarkt, palpitacije, prekatne ekstrasistole
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	<ul style="list-style-type: none"> epistaksa, bolečina v grlu in žrelu, respiratorna depresija, rinoreja, zehanje
Bolezni prebavil	pogosti	diareja, navzea
	občasni	bolečina v trebuhu, zaprtost, suha usta, flatulenca, neugodje v želodcu, bruhanje
	redki	<ul style="list-style-type: none"> nenormalno blato, dispepsija, gastritis, oralna hipoesteziya, oralna paresteziya, proktalgija, suh jezik
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	povišana raven jetrnih encimov (GGT, AST, ALT)
	redki	holelitiaza, povišana raven bilirubina v krvi, nenormalni izvidi preiskav jetrnega delovanja
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj
	redki	eritem, hiperhidroza, obrazna hipoesteziya, nočno potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični spazmi
	redki	skeletno-mišična togost, mialgija, bolečina v vratu, bolečina v okončini
Bolezni sečil	redki	polakisurija
Motnje produkcije in dojk	redki	spolna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	občasni	astenija, razdražljivost
	redki	neugodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, mrzlica, občutek vročine, motnje hoje, gripi podobna bolezen, pireksija, zmanjšana nasičenost s kisikom
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	redki	skeletna poškodba

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ocena in zdravljenje prevelikega odmerjanja temeljita na izkušnjah s posameznima učinkovinama, dekstrometorfanom in kinidinom. Kinidin zavira presnovo dekstrometorfana, zato so lahko neželeni učinki prevelikega odmerjanja zdravila NUEDEXTA hujši in vztrajnejši kot pri prevelikem odmerjanju samo dekstrometorfana.

Med razvojem tega zdravila so proučili kombinacije odmerkov dekstrometorfana/kinidina, ki so vsebovale do 6-krat večji odmerek dekstrometorfana in 12-krat večji odmerek kinidina. Najpogostejši neželeni učinki so bili blaga do zmerna navzea, omotica in glavobol.

Dekstrometorfan

Neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju dekstrometorfana so navzea, bruhanje, stupor, koma, respiratorna depresija, epileptični napadi, tahikardija, čezmerna vzdražljivost in toksična psihoza. Drugi neželeni učinki so ataksija, nistagmus, distonija, zamegljen vid in spremembe mišičnih refleksov. Dekstrometorfan lahko poveča tveganje za serotoniniski sindrom, to tveganje pa se pri prevelikem odmerjanju še poveča, predvsem v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami, zaviralci SSRI ali tricikličnimi antidepresivi.

Kinidin

Najpomembnejši učinki akutnega prevelikega odmerjanja so ventrikularne aritmije in hipotenzija. Drugi znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so lahko bruhanje, diareja, tinitus, izguba sluha za visoke frekvence, vertigo, zamegljen vid, diplopija, fotofobija, glavobol, konfuznost in delirij.

Medtem ko so terapevtski odmerki kinidina za zdravljenje srčne aritmije ali malarije navadno ≥ 10 -krat večji kot odmerki kinidina v tem zdravilu, se lahko pri izpostavljenosti kinidinu, ki je mogoča pri prevelikem odmerjanju zdravila NUEDEXTA, pojavi morebitno smrtna srčna aritmija, vključno s tipom *torsades de pointes*.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Kinidin

Zdravljenje učinkov na srce (hemodinamsko nestabilna polimorfna ventrikularna tahikardija (vključno s *torsades de pointes*)) vključuje takojšnjo kardioverzijo ali takojšnjo "pospeševalno" (overdrive) elektrostimulacijo. Prav tako se je treba izogibati drugim antiaritmikom z dejavnostjo razreda I (prokainamid) ali razreda III (če je to mogoče). Zdravljenje hipotenzije in drugih znakov ter simptomov mora biti usmerjeno na simptomatske in podporne ukrepe. Uporaba aktivnega oglja v običajnem odmerku 1 g/kg, ki se daje vsakih 2–6 ur v obliki mešanice z 8 ml/kg pitne vode, lahko izboljša sistemsko izločanje kinidina; ta ukrep ni primeren, če je prisoten ileus. Metode z zakisanjem urina in dializo niso pokazale nobene koristi. Uporabo zdravil, ki upočasnijo izločanje kinidina (cimetidin, zaviralci karbonske anhidraze, tiazidni diuretiki), je treba prekiniti, razen če je ta nujna.

Dekstrometorfan

Zdravljenje prevelikega odmerjanja dekstrometorfana mora biti usmerjeno na simptomatske in podporne ukrepe. Izpiranje želodca je lahko koristno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamske lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje; oznaka ATC: N07XX59

Dekstrometorfanijev bromid je farmakološko aktivna zdravilna učinkovina, ki deluje na osrednje živčevje. Kinidinijev sulfat je specifični zaviralec oksidativne presnove, odvisne od encima CYP2D6, in se uporablja za povečanje sistemske biološke uporabnosti dekstrometorfana.

Mehanizem delovanja

Natančni mehanizem, s katerim dekstrometorfan povzroča terapevtske učinke pri bolnikih s psevdobulbarno paralizo, ni znan. Kinidin poviša ravni dekstrometorfana v plazmi, tako da kompetitivno zavira citokrom P450 2D6 (CYP2D6), ki katalizira glavno pot biotransformacije dekstrometorfana.

Farmakodinamični učinki

Dekstrometorfan je agonist receptorjev sigma-1 in nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA. Poleg tega je pokazal afiniteto za prenašalec serotonina (SERT) in receptor 5-HT1B/D. Zaradi vezave na receptorje NMDA, sigma-1, SERT in 5-HT1B/D menijo, da ima dekstrometorfan modulatorski učinek na prenos živčnih prenašalcev, ki vključuje glutamat in monoamine (vključno s serotoninom), in delovanje ionskih kanalčkov.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost dekstrometorfana/kinidina za zdravljenje PBP so proučevali v treh randomiziranih, nadzorovanih, dvojno slepih, multicentričnih kliničnih preskušanjih pri preskušancih s PBP in osnovno boleznijo, amiotrofično lateralno sklerozo (ALS) ali multiplo sklerozo (MS). Primerni bolniki so imeli diagnozo PBP, opredeljeno z epizodami nehotenega čustvenega izražanja s smehom in/ali jokom, ki ga ni mogoče nadzorovati ter je neskladno ali nesorazmerno z dejanskim čustvenim stanjem ali razpoloženjem.

V vseh študijah je bil opazovani dogodek učinkovitosti „število epizod smeha in joka“ (epizod PBP) in rezultat preskušanca na lestvici labilnosti Centra za nevrološke študije – Lability Scale (CNS-LS), validiranem 7-stopenjskem vprašalniku za samostojno reševanje, ki omogoča kvantitativno meritev pogostnosti in resnosti PBP. Rezultati lestvice CNS-LS obsegajo od 7 točk (brez simptomov) do največ 35 točk.

- Ključna študija (07-AVR-123)

V tej 12-tedenski študiji, nadzorovani s placebom, so randomizirali 526 preskušancev s PBP in z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS) ali multiplo sklerozo (MS) kot osnovno boleznijo, tako da so 12 tednov prejeli zdravilo NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) ali placebo (n=109).

Preskušanci so bili stari od 25 do 80 let, s povprečno starostjo približno 51 let. Približno 74 % preskušancev je bilo kavkazijskega porekla, 4 % temnopoltih, 1 % jih je bil azijskega in 19 % hispanskega porekla. 60 % preskušancev je imelo že znano ALS, 40 % preskušancev pa že znano MS. Vsi preskušanci so imeli klinično pomembne simptome PBP, kvantificirane na lestvici CNS-LS kot rezultat 13 ali več.

Povprečne dnevne stopnje epizod PBP od izhodišča (izračunane iz skupnega števila epizod, o katerih so poročali do 7 dni pred zdravljenjem) so bile 4,7 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg in 4,5 v skupini s placebom.

Povprečni rezultat na lestvici CNS-LS, merjen od izhodišča, je bil 19,8 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 v skupini z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg in 19,9 v skupini s placebom.

Za oceno dolgoročnih podatkov je imelo 253 preskušancev, ki je zaključilo fazo dvojno slepe študije, možnost vstopa v odprto podaljšano fazo, v kateri so prejeli zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg še 84 dni.

Pogostnost epizod PBP, merjena s številom epizod v obeh skupinah, zdravljenih z zdravilom NUEDEXTA, je v času študije pomembno upadla s postopnim zmanjšanjem za 47 % in 49 % v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$ za obe primerjavi).

Povprečni rezultati na lestvici CNS-LS, izraženi z metodo najmanjših kvadratov, so se ob koncu zdravljenja v primerjavi s placebom znižali v obeh skupinah zdravljenja (znižanje za 8,2 točke v skupini z zdravilom NUEDEXTA 23 mg/9mg, znižanje za 7,5 točke v skupini z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg, znižanje za 5,7 točke v skupini s placebom). P-vrednost za zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg v primerjavi s placebom je znašala $p = 0,0002$, za zdravilo NUEDEXTA 15 mg/9 mg v primerjavi s placebom pa je znašala $p = 0,008$.

12-tedenska odprta faza študije (v kateri so vsi preskušanci prejeli zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg) je pokazala ohranjanje učinka, ki so ga opazili v obdobju, nadzorovanim s placebom.

- Študije z večjim odmerkom kombinacije dekstrometorfana/kinidina

Opravili so dve dodatni študiji III. faze, v katerih so uporabili večji odmerek kombinacije dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg. Večji odmerek kinidina, uporabljen v teh študijah, naj bi povzročil približno 1,6-krat večjo izpostavljenost dekstrometorfanu kot odmerek zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Prva študija je bila 4-tedenska študija s preskušanci, ki so imeli PBP in osnovno bolezen ALS, druga pa je bila 12-tedenska študija s preskušanci, ki so imeli osnovno bolezen MS. V obeh študijah sta bila merilo primarnega izida, CNS-LS, in merilo sekundarnega izida, število epizod smejanja in joka, statistično pomembno nižja ob uporabi kombinacije dekstrometorfana/kinidina.

12-mesečna odprta študija varnosti, v kateri so prav tako uporabili večji odmerek kombinacije dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg, je vključevala 553 preskušancev s PBP, povezano s štiriintridesetimi različnimi nevrološkimi boleznimi. Približno 30 % udeležencev študije je imelo diagnozo, ki ni bila ALS ali MS, vključno z možgansko kapjo, travmatsko poškodbo možganov, Parkinsonovo boleznijo, Alzheimerjevo boleznijo in drugimi demenčami, primarno lateralno sklerozo, progresivno bulbarno paralizo in progresivno supranuklearno paralizo. V tej študiji so bili zbrani le podatki o varnosti; novih učinkov, povezanih z varnostjo, niso ugotovili.

- Študije za oceno učinkov na srce

Učinek zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg (pri 7 zaporednih odmerkih) na podaljšanje intervala QTc je bil ocenjen v randomizirani, dvojno slepi (z izjemo moksifloksacina), s placebom in pozitivno kontrolo nadzorovani (400 mg moksifloksacina), navzkrižni izčrpnih študiji intervala QT pri 50 teščaj normalnih zdravih moških in ženskah z genotipom izčrpane presnove CYP2D6. Povprečne spremembe v QTcF so znašale 6,8 ms za zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg in 9,1 ms za referenčno pozitivno kontrolo (moksifloksacin). Največja povprečna (95-odstotna zgornja meja zaupanja) razlika v primerjavi s placebom po korekciji glede na izhodišče je bila 10,2 (12,6) ms. Ta testni odmerek zadovoljivo predstavlja izpostavljenost dinamičnemu ravnovesju pri bolnikih s fenotipom izčrpane presnove CYP2D6.

Učinki odmerkov dekstrometorfana/kinidina, ki so bili večji od terapevtskih odmerkov (23 mg/26 mg in 46 mg/53 mg v 7 zaporednih odmerkih), na podaljšanje intervala QTc so bili ocenjeni v randomizirani, s placebom nadzorovani, dvojno slepi, navzkrižni študiji z dodatnim odprtim krakom za pozitivno kontrolo (400 mg moksifloksacina) pri 36 zdravih prostovoljcih. Največje povprečne (95-odstotna zgornja meja zaupanja) razlike v primerjavi s placebom po korekciji glede na izhodišče so bile 10,2 (14,6) in 18,4 (22,7) ms po odmerkih dekstrometorfana/kinidina 23 mg/26 mg in 46 mg/53 mg. Odmerki, večji od terapevtskih, zadovoljivo predstavljajo dvig izpostavljenost kinidinu zaradi medsebojnih delovanj zdravil in motenj delovanja organov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom NUEDEXTA za vse podskupine pediatrične populacije s PBP (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnih in večkratnih kombiniranih odmerkih zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg se je pri preskušancih izpostavljenost dekstrometorfanu povečala približno za 20-krat v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli dekstrometorfan brez kinidina.

Po večkratnih odmerkih zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg in NUEDEXTA 15 mg/9 mg so najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) dekstrometorfana dosežene približno 3 do 4 ure po odmerjanju, najvišje plazemske koncentracije kinidina pa približno 2 uri po odmerjanju.

Pri osebah z obsežno presnovo so se vrednosti C_{max} in AUC_{0-12} dekstrometorfana in dekstrorfana povečale s povešanjem odmerkov dekstrometorfana s 15 mg na 23 mg, povprečne vrednosti C_{max} in AUC_{0-12} kinidina pa so bile podobne.

Povprečna C_{max} kinidina v plazmi po jemanju zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrat dnevno je bila pri preskušancih s PBP 1 do 3 % terapevtskih koncentracij, povezanih z antiaritično učinkovitostjo (2 do 5 $\mu\text{g/ml}$).

Zdravilo NUEDEXTA je mogoče jemati ne glede na obroke, saj hrana ne vpliva bistveno na izpostavljenost dekstrometorfanu in kinidinu.

Porazdelitev

Po dajanju kombiniranega zdravila ostaja vezava na beljakovine v osnovi enaka kot po dajanju posameznih sestavin; na beljakovine se veže približno 60–70 % dekstrometorfana in 80–89 % kinidina.

Biotransformacija in izločanje

Dekstrometorfan se hitro presnavlja s CYP2D6 v svoj osnovni metabolit, dekstrorfan, ki se hitro spremeni v glukuronid in izloči prek ledvic. Kinidinska komponenta zdravila NUEDEXTA selektivno zavira oksidativno presnovo dekstrometorfana, odvisno od CYP2D6, ter na ta način povečuje plazemske koncentracije dekstrometorfana. Predvideva se, da ima v prisotnosti kinidina oksidativna presnova, odvisna od CYP3A4, večjo vlogo pri izločanju dekstrometorfana.

Po dajanju zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 osebam z obsežno presnovo je bil razpolovni čas izločanja dekstrometorfana 18,8 ure, razpolovni čas izločanja kinidina pa je bil 9,6 ure.

Kinidin se presnavlja z encimom CYP3A4. Obstaja več hidroksiliranih metabolitov kinidina. Glavni metabolit je 3-hidroksikinidin, ki naj bi bil vsaj pol toliko farmakološko aktiven kot kinidin glede učinkov na srce, npr. na podaljšanje intervala QT. Trenutno so podatki o obsegu učinka zaviralcev CYP3A4 na farmakokinetične parametre kinidina in njegove metabolite omejeni, vključno s potencialom za kopičenje v stanju dinamičnega ravnovesja.

Če je pH urina manj kot 7, se približno 20 % danega kinidina pojavi v urinu v nespremenjeni obliki, ta delež pa pade na 5 %, če je urin bolj bazičen. Ledvični očistek vključuje glomerulno filtracijo in aktivno tubulno sekrecijo, ki ju znižuje (od pH odvisna) tubulna reabsorpcija.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije dekstrometorfana in dekstrorfana so sorazmerne z odmerkom dekstrometorfana v prisotnosti fiksnega odmerka kinidina, kot ga vsebuje zdravilo NUEDEXTA. Plazemske koncentracije kinidina so sorazmerne z odmerkom kinidina.

Študije medsebojnega delovanja s CYP P450 *in vitro*

Potencial dekstrometorfana in kinidina za zaviranje ali indukcijo citokroma P450 *in vitro* je bil ocenjen na človeških mikrosomih. Dekstrometorfan ni zaviral (< 20-odstotno zaviranje) nobenega od testiranih izoencimov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4 na mikrosomih človeških jeter v koncentracijah do 5 μM . Kinidin ni zaviral (< 30-odstotno zaviranje) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali

CYP3A4 na mikrosomih človeških jeter v koncentracijah do 5 μ M. Kinidin je zaviral CYP2D6 pri polovični najvišji koncentraciji zaviranja (IC₅₀) manj kot 0,05 μ M. Dekstrometorfan in kinidin nista inducirala CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4 v človeških hepatocitih pri koncentracijah do 4,8 μ M.

Študije medsebojnega delovanja s prenašalci *in vitro*

Na podlagi rezultatov študij medsebojnega delovanja s prenašalci, se medsebojno delovanje zdravil, povezano z zaviranjem P-glikoproteina, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 in BSEP, ki bi ga povzročal dekstrometorfan, pri zdravljenju z zdravilom NUEDEXTA ne pričakuje. Pokazalo se je, da je dekstrometorfan blag/zmeren zaviralec prenašalca OCT1 *in vitro*. Klinični pomen te ugotovitve za zdravila, ki so substrati OCT1, npr. za metformin, ni znan.

Na podlagi podatkov iz literature medsebojnega delovanja zdravil kot posledice zaviranja OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 in MATE2-K, ki bi ga povzročal kinidin, ni pričakovati.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Farmakokinetike dekstrometorfana/kinidina niso sistematično proučevali pri starejših bolnikih (starih > 65 let), čeprav so bili ti preskušanci vključeni v klinični program (14 % \geq 65 let, 2 % \geq 75 let).

Farmakokinetična analiza populacije pri 170 bolnikih (148 bolnikov < 65 let in 22 bolnikov \geq 65 let), ki so prejeli dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg, je pokazala podobno farmakokinetiko pri bolnikih, starih < 65 let, in bolnikih, starih \geq 65 let.

Spol

Farmakokinetična analiza populacije na podlagi podatkov 109 bolnikov (75 moških; 34 žensk) ni pokazala očitnih razlik med spoloma pri farmakokinetiki dekstrometorfana/kinidina.

Rasa

Farmakokinetična analiza populacije po rasi, ki je proučevala 109 bolnikov (21 belcev; 71 bolnikov hispanskega porekla; 18 temnopoltih), ni pokazala očitnih razlik po rasi pri farmakokinetiki dekstrometorfana/kinidina.

Okvara ledvic

V študiji kombiniranega odmerka dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg dvakrat dnevno pri 12 bolnikih z blago (CLCR 50-80 ml/min) ali zmerno (CLCR 30-50 ml/min) okvaro ledvic (6 bolnikov za vsako), kjer so bolnike primerjali z 9 zdravimi preskušanci (ki so bili po spolu, starosti in obsegu telesne mase primerljivi z bolniki), so pri bolnikih opazili majhne razlike v farmakokinetiki kinidina in dekstrometorfana v primerjavi z zdravimi preskušanci. Pri blagi ali zmerni okvari ledvic zato prilagajanje odmerka ni potrebno. Dekstrometorfana/kinidina niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Okvara jeter

V študij kombiniranega odmerka dekstrometorfana 23 mg/kinidina 26 mg dvakrat dnevno pri 12 bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (6 bolnikov za vsako po metodi Child-Pugh), kjer so bolnike primerjali z 9 zdravimi preskušanci (ki so bili po spolu, starosti in obsegu telesne mase primerljivi z bolniki), so pri bolnikih z zmerno okvaro jeter opazili podobne vrednosti AUC in C_{max} dekstrometorfana in očistka v primerjavi z zdravimi preskušanci. Blaga do zmerna okvara jeter je imela majhen vpliv na farmakokinetiko kinidina. Na očistek kinidina to ne vpliva, čeprav se pojavi povečan volumen porazdelitve, ki povzroči podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter so opazili povečano pogostost neželenih učinkov. Zato pri bolnikih z blago in zmerno jetno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno, čeprav je treba razmisliti o dodatnem spremljanju za neželene reakcije pri bolnikih z zmerno jetno okvaro. Povečanje odmerka, kjer je upravičeno, je treba pri teh bolnikih uvesti previdno. Dekstrometorfan samostojno in dekstrometorfan/kinidin pri bolnikih s hudo okvaro jeter nista bila ocenjena.

Farmakogenomika

Kinidinska komponenta je namenjena zaviranju CYP2D6, da je mogoče doseči višjo izpostavljenost dekstrometorfanu v primerjavi z dajanjem dekstrometorfana samostojno. Približno 7–8 % posameznikov kavkazijskega porekla, 3–6 % posameznikov afriškega črnega porekla, 2–3 % posameznikov arabskega porekla in 1–2 % posameznikov azijskega porekla v splošnem primanjkuje sposobnosti za presnavljanje substratov CYP2D6 in so označeni kot osebe s slabo presnovo. Kinidinska komponenta naj ne bi prispevala k učinkovitosti zdravila NUEDEXTA pri osebah s slabo presnovo, kljub temu pa so možni neželeni učinki kinidinske komponente.

Približno 1–10 % posameznikov kavkazijskega porekla, 5–30 % posameznikov afriškega črnega porekla, 12–40 % posameznikov arabskega porekla in 1 % posameznikov azijskega porekla izkazuje povišano presnovno dejavnost za substrate CYP2D6, zato so označeni kot osebe z izjemno hitro presnovo. Pri takšnih bolnikih z izjemno hitro presnovo se dekstrometorfan hitro presnavlja, kar povzroča zmanjšane, morebitno nezadostne terapevtske koncentracije.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika dekstrometorfana/kinidina ni bila proučevana pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za genotoksični ali karcinogeni potencial ali za zmanjšano plodnost.

V študijah embriofetalne in razvojne toksičnosti (pri podganah in kuncih) z dekstrometorfanijevim bromidom/kinidinijevim sulfatom so opazili anomalije pri srednjem in visokem odmerku z zmanjšano osifikacijo od najnižjega odmerka pri podganah, kar je približno 1-kratnik in 50-kratnik odmerka za človeka 30/18 mg/dan na podlagi mg/m². Odmerek brez učinka pri kuncih je približno 2-krat in 60-krat višji od RHD.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so opazili manjši razvojni zaostanek mladičev pri srednjih in visokih odmerkih. Preživetje mladičev in telesna masa mladičev sta bila nekoliko zmanjšana pri najnižjem odmerku, ki ustreza približno 1-kratniku in 50-kratniku odmerka za ljudi v višini 30/18 mg/kg na podlagi mg/m² za dekstrometorfan bromid oziroma kinidin sulfat.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

natrijev karmelezat
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

glazura šelaka (20-odstotno esterificirana)
propilenglikol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pokrovčkom iz polipropilena, ki je varen za otroke. Vsaka plastenka je pakirana v škatlo.
Velikost pakiranja: 60 kapsul

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVNE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred uvedbo na trg v vsaki državi članici se bo imetnik dovoljenja za promet s pristojnim nacionalnim organom dogovoril o izobraževalnem programu.

Imetnik dovoljenja za promet bo zagotovil, da bodo po razpravi in v soglasju z nacionalnimi pristojnimi organi v vsaki državi članici, kjer se bo zdravilo Nuedexta tržilo, ob uvedbi na trg in po uvedbi na trg vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Nuedexta, prejeli naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;

- izobraževalni material za zdravstvene delavce;
- kartice z opozorili za bolnika.

Izobraževalni material bo zdravstvenim delavcem pomagal pri zbiranju in ocenjevanju potrebnih podatkov bolnika o obstoječih sočasnih boleznih in sočasno uporabljenih zdravilih pred uvedbo zdravljenja z zdravilom NUEDEXTA. Poleg tega bo izobraževalni material zdravstvenim delavcem zagotovil informacije o naslednjih varnostnih zadržkih in o ukrepih, ki so potrebni za zmanjševanje tveganj:

- uporabi zdravila, ki ni v skladu z odobrenimi indikacijami;
- alergijskih reakcijah;
- učinkih na srce (podaljševanje intervala QT), vključno z obstoječimi srčno-žilnimi boleznimi in klinično pomembnimi neravnovesji elektrolitov
- medsebojnim delovanjem zdravil, vključno z vključevanjem substratov in zaviralcev CYP2D6;
- serotoninim sindromom;
- sočasnim dajanjem močnega zaviralca CYP3A4;
- neprimerno uporabo in zlorabo zdravil.

Kartica z opozorili za bolnika mora biti dana vsem bolnikom z navodilom, naj jo imajo ves čas pri sebi. Kartica mora vsebovati podatke, ki opozorijo vsakega zdravstvenega delavca, ki zdravi bolnika, da bolnik prejema zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKO (60 trdih kapsul) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule

1. IME ZDRAVILA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 15,41 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI (60 trdih kapsul) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule****1. IME ZDRAVILA**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 15,41 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO (60 trdih kapsul) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsule****1. IME ZDRAVILA**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 23,11 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DREGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI (60 trdih kapsul) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsule****1. IME ZDRAVILA**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 23,11 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule: PAKIRANJE 13 KAPSUL****1. IME ZDRAVILA**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 15,41 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

13 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Za odvijanje kapsul iz embalaže:

1. stisnite in držite na jezičkih zgoraj in spodaj (▼▲);
2. izvlecite kartico na desno stran (➤).

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/833/0012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

OVOJ PRETISNEGA OMOTA (13 trdih kapsul) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule

1. IME ZDRAVILA

NUEDEXTA 15 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. DRUGI PODATKI

DNEVI 1–7

Dan 1

Dan 2

Dan 3

Dan 4

Dan 5

Dan 6

Dan 7

ZAČETNI DAN 8

Dan 8

Dan 9

Dan 10

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NUEDEXTA 15 mg/9 mg trde kapsule

NUEDEXTA 23 mg/9 mg trde kapsule

dekstrometorfan/kinidin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NUEDEXTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NUEDEXTA
3. Kako jemati zdravilo NUEDEXTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NUEDEXTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NUEDEXTA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo NUEDEXTA je kombinacija dveh zdravilnih učinkovin:

- dekstrometorfan deluje na možgane;
- kinidin povečuje količino dekstrometorfana v telesu, tako da zavira razgradnjo dekstrometorfana v jetrih.

Zdravilo NUEDEXTA se uporablja za zdravljenje psevdbulbarne paralize (PBP) pri odraslih. PBP je nevrološka bolezen, za katero so značilne nehotene in nekontrolirane epizode smejanja in/ali joka, ki ne ustrezajo vašemu čustvenemu stanju ali razpoloženju.

Zdravilo NUEDEXTA lahko pomaga zmanjšati pogostnost vaših epizod PBP.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NUEDEXTA

Ne jemljite zdravila NUEDEXTA:

- če ste alergični na dekstrometorfan, kinidin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli v preteklosti nizke ravni krvnih celic zaradi kinidina, kinina ali meflokina (to lahko povzroči večjo nagnjenost h krvavitvam in modricam kot običajno);
- če ste v preteklosti imeli bolezen jeter (hepatitis), ki jo je povzročil kinidin;
- če ste v preteklosti imeli bolezen, imenovano lupusu podoben sindrom, ki ga je povzročil kinidin (ta lahko povzroči bolečine v sklepih, kožni izpuščaj, pretirano občutljivost kože na sonce in splošno slabo počutje);
- če že jemljete zdravila, ki vsebujejo kinidin, kinin ali meflokin. To so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje malarije ali težav s srčnim ritmom;
- če imate težave s srcem, imenovane „popolni srčni blok“ ali „sindrom dolgega intervala QT“ ali pa ste imeli težave s srcem, imenovane „torsades de pointes“;
- če jemljete zdravilo, imenovano tioridazin, ki ga uporabljamo za zdravljenje duševnih bolezni, lahko pa vpliva tudi na srce;

- če jemljete ali če ste v zadnjih dveh tednih jemali določena zdravila proti depresiji, imenovana zaviralci monoamin-oksidge (MAOI), kakršna sta npr. fenelzin in moklobemid.
- Če niste prepričani, ali zgoraj navedeno velja za vas, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila NUEDEXTA in po njem se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate vi ali vaš družinski član oz. če ste imeli vi ali vaš družinski član kakršno koli srčno bolezen ali težave s srcem. To zdravilo lahko povzroči spremembe srčnega ritma. Če imate določene težave s srcem ali če trenutno jemljete določena druga zdravila, zdravilo NUEDEXTA morda ne bo primerno za vas ali pa bo vaš zdravnik morda želel spremljati delovanje vašega srca, ko boste začeli uporabljati zdravilo NUEDEXTA;
- se pri vas pojavljajo simptomi, kot so palpitacije ali omedlevica, ki so lahko znak težav s srcem;
- po uporabi tega zdravila opazite simptome alergijske reakcije, kot so otekanje grla ali jezika, težave z dihanjem, omotica, vročina, izpuščaji ali koprivnica;
- opazite simptome, kot so modrice, podkožne krvavitve, krvavitev iz nosu in/ali krvaveče dlesni, saj je to lahko znak nizkih ravni krvnih celic, imenovanih krvne ploščice ali trombociti (trombocitopenija);
- opazite simptome, kot so porumenelost kože ali oči, temen urin, navzea ali bruhanje, izguba apetita, bolečine v trebuhu in vročina, saj je to lahko znak z zdravili povzročene hepatitisa (vnetja jeter);
- imate bolezen, imenovano miastenija gravis (avtoimunska živčno-mišična bolezen, ki povzroča šibkost mišic in mišično utrujenost);
- imate težave z jetri ali ledvicami. Glede na resnost vaših težav bo vaš zdravnik natančno razmislil, ali je to zdravilo primerno za vas, in vas natančneje spremljal glede morebitnih neželenih učinkov;
- ste nagnjeni k padcem. To zdravilo lahko povzroči omotico, zato se bo vaš zdravnik morda želel pogovoriti o primernih previdnostnih ukrepih za zmanjšanje tveganja za padce;
- ste kadar koli imeli resno bolezen, imenovano "serotoninski sindrom", ki ga lahko povzročijo določena zdravila, npr. antidepresivi. Simptomi serotoninskega sindroma vključujejo agitacijo, visok krvni tlak, nemir, mišične krče in trzanje, visoko telesno temperaturo, prekomerno potenje, tresavico in tremor;
- v vaši anamnezi obstaja zloraba drog. Vaš zdravnik vas bo natančno spremljal za znake napačne uporabe ali zlorabe zdravila NUEDEXTA.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov, prenehajte jemati zdravilo NUEDEXTA in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo NUEDEXTA se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo NUEDEXTA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zelo pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če jemljete katero koli od spodaj naštetih zdravil, saj se teh zdravil ne sme jemati, ko jemljete zdravilo NUEDEXTA:

- zdravila, ki vsebujejo kinidin, kinin ali meflokin. To so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje malarije ali težav s srčnim ritmom;
- tioridazin, zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje shizofrenije in psihoze, ki lahko vpliva na srce;
- določena zdravila za depresijo, imenovana zaviralci monoamin-oksidge (MAOI, npr. fenelzin in moklobemid). Ne vzemite zdravila NUEDEXTA, če ste v zadnjih dveh tednih jemali te antidepresive, in počakajte vsaj 14 dni po prenehanju jemanja zdravila NUEDEXTA, preden začnete z jemanjem MAOI.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj vas bo zdravnik natančno spremljal glede neželenih učinkov:

- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje glivičnih obolenj, kot npr. ketokonazol, itraconazol, flukonazol;
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV in aidsom, npr. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, amprenavir, fosamprenavir;
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo, in ki vsebujejo klaritromicin, telitromicin, eritromicin in rifampicin;
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje različnih srčnih obolenj, npr. diltiazem, verapamil, digoksin, flekainid in beta-adrenergične antagoniste (npr. metoprolol);
- zdravila, ki jih uporabljamo za preprečevanje navzee in bruhanja med kemoterapijo in po operacijah, npr. aprepitant;
- določena zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje depresije, vključno z nortriptilinom, dezipraminom, paroksetinom, imipraminom in amitriptilinom ter nefazodonom;
- šentjanževka, zdravilo rastlinskega izvora, ki ga uporabljamo za zdravljenje depresije;
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje shizofrenije in drugih psihotičnih motenj, npr. haloperidol, perfenazin, aripiprazol in klorpromazin;
- določena zdravila, ki jih uporabljamo za preprečevanje krvnih strdkov pri bolnikih s srčnimi obolenji in tveganjem za kap, npr. tikagrelor in dabigatran eteksilat;
- tamoksifen, ki ga uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje nekaterih vrst raka;
- atomoksetin, ki ga uporabljamo za zdravljenje motnje pomanjkanja pozornosti (ADHD);
- zdravila za odpravljanje bolečin in/ali kašlja, npr. kodein in hidrokodon;
- zdravila za zdravljenje epilepsije in napadov, npr. fenitoin, karbamazepin in fenobarbital.

Zdravnik vas bo natančno spremljal glede neželenih učinkov in/ali bo morda moral prilagoditi odmere drugega zdravila ali zdravila NUEDEXTA.

Zdravilo NUEDEXTA skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Ko jemljete zdravilo NUEDEXTA, ne smete piti soka grenivke ali jesti grenivk, saj bi s tem lahko povečali verjetnost za pojav resnih neželenih učinkov.

Bodite previdni, če pijete alkohol, ko jemljete zdravilo NUEDEXTA, saj lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, kot sta omotica in zaspanost.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev oziroma če ne uporabljate zanesljive metode kontracepcije, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ker lahko zdravilo NUEDEXTA škoduje vašemu nerojenemu otroku, njegova uporaba ni priporočljiva, ko ste noseči ali če ste ženska v rodni dobi, ki ne uporablja kontracepcije. Zdravnik se bo pogovoril z vami o tveganjih in koristih uporabe tega zdravila v takih situacijah.

Ni znano, ali se zdravilne učinkovine zdravila NUEDEXTA izločajo v človeško mleko. Vaš zdravnik se bo odločil, ali lahko uporabljate to zdravilo med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo NUEDEXTA lahko povzroči omotico. Če se vam to zgodi, ne smete voziti in upravljati s stroji.

Zdravilo NUEDEXTA vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo NUEDEXTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Začetek zdravljenja (prvi 4 tedni):

Vaš zdravnik bo uvedel zdravljenje z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule, ki jih morate jemati, kot sledi:

- v prvih sedmih dneh zdravljenja: eno kapsulo na dan, ki jo vzamete zjutraj;
- od osmega dne zdravljenja naprej: dve kapsuli na dan, eno vzamete zjutraj, drugo pa zvečer v razmiku 12 ur.

Po 4 tednih:

Vaš zdravnik vas bo natančno ocenil. Glede na vaš odziv na zdravljenje, se bo zdravnik odločil:

- za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsule ali
- za dvig odmerka in vam bo predpisal zdravilo NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsule.

Ne glede na to, katera jakost zdravila NUEDEXTA vam je bila predpisana:

- nadaljujte zdravljenje z: dvema kapsulama na dan (ena kapsula na vsakih 12 ur).

Uporaba pri starejših osebah

Pri starejših bolnikih niso potrebna posebna prilagajanja odmerkov zdravila NUEDEXTA.

Kako jemati zdravilo NUEDEXTA

Kapsulo vzamete peroralno (jo pojedete) s hrano ali brez nje in ob približno istem času dneva. Če jemljete po dve kapsuli v obdobju 24 ur, naj med odmerkoma mine približno 12 ur.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila NUEDEXTA, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, se nemudoma obrnite na svojega zdravnika.

Neželene reakcije, ki so jih opazili pri uporabi tega zdravila, se lahko pojavijo pogosteje ali se poslabšajo, zato bo vaš zdravnik morda opravil teste in vas podrobneje spremljal.

Simptomi prevelikega odmerjanja dekstrometorfana so navzea, bruhanje, stupor, koma, respiratorna depresija, epileptični napadi, povišan srčni utrip, čezmerna vzdražljivost in toksična psihoza. Drugi učinki vključujejo izgubo koordiniranega gibanja (ataksija), nehotene očesne premike (nistagmus), prekomerno krčenje mišic (distonija), zamegljen vid in spremembe mišičnih refleksov. Dekstrometorfan lahko poveča tveganje za serotoninški sindrom (*glejte poglavji Opozorila in previdnostni ukrepi in Možni neželeni učinki*).

Simptomi prevelikega odmerjanja kinidina so nereden srčni ritem in nizek krvni tlak, vključujejo pa lahko tudi bruhanje, drisko, zvenenje v ušesih, izgubo sluha za visoke frekvence, vrtoglavico, zamegljen vid, dvojni vid, povečano občutljivost oči za svetlobo, glavobol, zmedenost in delirij (za katerega je značilno pomanjkanje pozornosti, slab spomin, dezorientiranost in otežen govor).

Če ste pozabili vzeti zdravilo NUEDEXTA

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti 1 ali več kapsul. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času in počakajte, da med odmerkoma mine približno 12 ur.

Če ste prenehali jemati zdravilo NUEDEXTA

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, tudi če se počutite bolje. Prenehanje zdravljenja lahko povzroči ponoven nastop vaših simptomov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri neželeni učinki pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje.

Če opazite resne simptome, ki lahko vključujejo hudo tesnobo, visok krvni tlak, nemir, mišične krče in trzanje, visoko telesno temperaturo, prekomerno potenje, tresavico in tremor, takoj obvestite svojega zdravnika. To so lahko znaki resne bolezni, imenovane "serotoninski sindrom".

Če opazite kar koli od naslednjega, takoj obvestite svojega zdravnika:

- prekomerno otrdelost mišic (spastičnost);
- prepočasno ali plitko dihanje (respiratorno depresijo) in/ali pomodrelost.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili gastrointestinalne motnje (kot sta diareja in navzea), boleznj živčevja (kot so omotica, glavobol, somnolenca) in utrujenost.

Če opazite katerega koli od zgornjih neželenih učinkov, prenehajte jemati kapsule in takoj obvestite svojega zdravnika.

Seznam vseh ostalih neželenih učinkov se nahaja spodaj:

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko prina jveč 1 od 10 bolnikov)

- diareja, navzea
- omotica, glavobol, dremavost
- utrujenost

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko prina jveč 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšan tek
- tesnoba
- moten čut za okus (disgevizija), zaspanost (hipersomnija), mišična spastičnost, omedlevica (sinkopa), padci
- potovalna bolezen ali kinetoza, zvenenje v ušesih (tinitus)
- težave s srcem, npr. počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip, ali sprememba rezultatov elektrokardiograma (EKG – podaljšanje intervala QT)
- bolečina v trebuhu, zaprtost, suha usta, vetrovi (flatulenca), neugodje v želodcu, bruhanje
- povišana raven jetrnih encimov (GGT, AST, ALT)
- izpuščaj
- mišični spazmi
- šibkosti (astenija), razdražljivost

Redki

(pojavijo se lahko prina jveč 1 od 1.000 bolnikov)

- izguba teka (anoreksija)
- škrtanje z zobmi (bruksizem), zmedenost, depresivno razpoloženje, depresija, dezorientacija (npr. težave pri do jemanju časa, smeri in prepoznavanju oseb in krajev), zgodnje jutranje prebujanje, zmanjšana čustvena izraznost (apatičnost), halucinacije, impulzivno vedenje, indiferentnost, nespečnost, nemir, motnje spanja
- motnje ravnotežja, nenormalna koordinacija, težave z govorom (disartri ja), motnje gibanja, zbadanje/mravljinčenje ali odrevenelost (parestezija), izguba občutka in nadzora spodnjih okončin (parapareza), sedacija
- dvojni vid, zamegljen vid
- srčna kap (miokardni infarkt), palpitacije srca

- krvavitve iz nosu, bolečine v grlu, prepočasno ali plitko dihanje (respiratorna depresija), izcedek iz nosu, zehanje
- nenormalen iztrebek, prebavne motnje, vnetje želodčne sluznice (gastritis), odrevenelost in nenormalen občutek v ustih, bolečina v danki, suh jezik
- žolčni kamni, povečane ravni bilirubina v krvi, nenormalni rezultati jetrnega delovanja
- pordelost kože (eritem), prekomerno znojenje (hiperhidroza), izguba občutka ali odrevenelost obraza, nočno potenje
- skeletno-mišična togost, mišična bolečina (mialgija), bolečina v vratu, bolečina v udih
- nenormalno pogosto dnevno uriniranje
- spolna disfunkcija
- neugodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, mrzlica, občutek vročine, motnje hoje (težave pri hoji), gripi podobna bolezen, vročina, znižane ravni kisika v krvi
- zlomi kosti (poškodbe okostja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NUEDEXTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki na plastenki, pretisnem omotu in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NUEDEXTA

- Zdravilni učinkovini sta:
Ena kapsula zdravila NUEDEXTA 15 mg/9 mg vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 15,41 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

Ena kapsula zdravila NUEDEXTA 23 mg/9 mg vsebuje dekstrometorfanijev bromid monohidrat, kar je enako 23,11 mg dekstrometorfana, in kinidinijev sulfat dihidrat, kar je enako 8,69 mg kinidina.

- Druge sestavine so premreženi natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, koloidni silicijev dioksid, laktoza monohidrat, magnezijev stearat in želatina, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črnilo za tisk (glazura šelaka, propilenglikol, titanov dioksid (E171)).

Izgled zdravila NUEDEXTA in vsebina pakiranja

Plastenka je izdelana iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pokrovčkom iz polipropilena, ki je varen za otroke, in vsebuje 60 trdih kapsul. Vsaka plastenka je pakirana v škatlo.

Le za zdravilo NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Pretisni omot je izdelan iz z prozorne folije na osnovi PVC-ja in iz aluminijaste folije ter vsebuje 13 trdih kapsul. Vsak pretisni omot je pakiran v ovojo. To pakiranje je namenjeno za uporabo v prvih 10 dneh zdravljenja.

Opis:

- Kapsula NUEDEXTA 15 mg/9 mg je opečnato rdeča želatinasta kapsula velikosti 1 z belo oznako »DMQ / 20-10«.
- Kapsula NUEDEXTA 23 mg/9 mg je opečnato rdeča želatinasta kapsula velikosti 1 z belo oznako »DMQ / 30-10« in tremi belimi obroči okoli oboda.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet