

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат (*dextromethorphan hydrobromide monohydrate*), еквивалентно на 15,41 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат (*quinidine sulfate dihydrate*), еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 119,1 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Керемиденочервена желатинова капсула, размер 1, с надпис „DMQ/20-10“, отпечатан с бяло мастило върху капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NUEDEXTA е показан за симптоматично лечение на псевдобулбарен афект (ПБА) при възрастни (вж. точка 4.4). Ефикасността е проучена единствено при пациенти с основни заболявания – амиотрофична латерална склероза или множествена склероза (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза е NUEDEXTA 15 mg/9 mg веднъж на ден. Препоръчителният схема на титриране на дозата описан по-долу:

- Седмица 1 (ден 1 – 7):
Пациентът трябва да приема една капсула NUEDEXTA 15 mg/9 mg веднъж на ден, сутрин, през първите 7 дни.
- Седмица 2 – 4 (ден 8 – 28):
Пациентът трябва да приема една капсула NUEDEXTA 15 mg/9 mg, два пъти на ден, една сутрин и една вечер, на 12 часа, в продължение на 21 дни.
- От седмица 4 нататък:
Ако клиничното повлияване с NUEDEXTA 15 mg/9 mg е задоволително, трябва да се продължи с прием на дозата от седмици 2 – 4.

Ако клиничното повлияване с NUEDEXTA 15 mg/9 mg е незадоволително, трябва да се предпише NUEDEXTA 23 mg/9 mg за прием два пъти на ден, веднъж сутрин и веднъж вечер, на 12 часа.

Максималната дневна доза от седмица 4 нататък е NUEDEXTA 23 mg/9 mg, два пъти на ден.

В случай че пропуснат доза, пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, а да приемат следващата предписаната доза в обичайното време. Не трябва да се приемат повече от 2 капсули в рамките на 24-часов период с 12 часа между всяка доза.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничните изпитвания не включват достатъчен брой пациенти на възраст ≥ 65 години, за да се определи окончателно дали те се повлияват различно по отношение на ефикасността и безопасността. Популационен фармакокинетичен анализ разкрива сходна фармакокинетика при пациенти на възраст < 65 години и пациенти ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни или чернодробни увреждания (вж. точка 4.4). Въпреки това, тъй като има тенденция към повишена честота на възникване на нежелани лекарствени реакции при пациенти с умерени чернодробни увреждания, при тези пациенти се препоръчва допълнително наблюдение на нежеланите лекарствени реакции. При пациенти с тежки чернодробни увреждания (C по Child-Pugh) или тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), потенциалните рискове, свързани с употребата на лекарството, трябва да се оценят спрямо медицинската необходимост от него (вж. точка 5.2).

Генотип CYP2D6

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с нефункционални ензими CYP2D6, наричани слаби метаболитатори (poor metabolisers, PMs). Не се изисква корекция на дозата при пациенти с увеличена дейност на CYP2D6, наричани свръхбързи метаболитатори (ultra-rapid metabolisers, UMs), вижте точка 5.2. В случай на незадоволително клинично повлияване вижте препоръчителната схема на титриране на дозата.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на NUEDEXTA за симптоматично лечение на псевдобулбарен афект в педиатричната популация.

Начин на приложение

Капсулите се приемат перорално в приблизително един и същ час всеки ден. Когато се приемат две капсули в рамките на 24 часа, препоръчителният интервал между дозите е 12 часа. Капсулите могат да се приемат със или без храна.

6.3

Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с анамнеза за хинидин-, хинин-, мефлохин-индуцирана тромбоцитопения, хепатит, потискане на функциите на костния мозък или лупус-подобен синдром (вж. точка 4.4).

Пациенти, получаващи едновременно лечение с хинидин, хинин или мефлохин (вж. точка 4.5).

Пациенти с удължен QT-интервал, синдром на вроден удължен QT-интервал или анамнеза, предполагаща вентрикуларна тахикардия „torsades de pointes“ (вж. точка 4.4).

Пациенти, получаващи едновременно лечение с тиоридазин, лекарствен продукт, който значително удължава QT-интервала и се метаболизира основно чрез CYP2D6. Взаимодействието с NUEDEXTA може да доведе до засилен ефект върху QT-интервала (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти с пълен атриовентрикуларен (AV) блок без имплантирани пейсмейкъри или пациенти, които са във висок риск от пълен AV блок (вж. точка 4.4).

Пациенти, които приемат инхибитори на моноаминооксидаза (MAO инхибитори) или които са приемали MAO инхибитори през предходните 14 дни, поради риск от сериозни лекарствени взаимодействия и лекарствени взаимодействия с летален изход, включително серотонинов синдром. Лечението с MAO инхибитори не трябва да започва поне 14 дни след спиране на NUEDEXTA (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Nuedexta е подходящ само за лечение на ПБА, не при други причини за емоционална лабилност. ПБА е следствие от засягащи мозъка неврологични заболявания или мозъчно нараняване и се дефинира като епизоди на неволни, неконтролируеми емоционални изблици на смях и/или плач, които са неуместни или несъответстващи на емоционалното състояние и настроение на пациента. Преди да се започне лечение с Nuedexta, пациентите трябва да преминат цялостен преглед, за да се потвърди диагнозата ПБА. От съществена важност за поставянето на диагноза е наличието на основно неврологично заболяване, за което е известно, че причинява ПБА, както и потвърждението, че епизодите на емоционални изблици са неуместни или несъответстват на емоционалното състояние и настроение на пациента.

Тромбоцитопения

Хинидин в по-високи дози, отколкото в NUEDEXTA, може да причини имуномедирана тромбоцитопения, която може да е тежка или с летален изход. Рискът от тромбоцитопения във връзка с по-ниските дози хинидин в NUEDEXTA е неизвестен. Тромбоцитопенията може да се предшества от или да възникне с неспецифични симптоми като световъртеж, втрисане, температура, гадене и повръщане. NUEDEXTA трябва да се спре незабавно при възникване на тромбоцитопения, освен ако е ясно, че тромбоцитопенията не е свързана с приема на лекарството. По сходен начин този лекарствен продукт не трябва да се приема повторно от пациенти с повишена чувствителност, тъй като може да възникне по-бърза и по-тежка тромбоцитопения в сравнение с първия епизод. Лекарството не трябва да се приема, ако има подозрения за имуномедирана тромбоцитопения от структурно свързани активни вещества, включително хинин и мефлохин, тъй като може да възникне кръстосана чувствителност. Свързаната с хинидин тромбоцитопения обикновено, но не винаги, отшумява в рамките на няколко дни от преустановяване на приема на изострящия чувствителността лекарствен продукт.

Други реакции на свръхчувствителност

По-високите дози хинидин се свързват също с лупус-подобен синдром, включващ полиартрит, понякога с положителен тест за антинуклеарни антитела. Другите свързани реакции включват обрив, бронхоспазм, лимфаденопатия, хемолитична анемия, васкулит, увеит, ангиоедем, агранулоцитоза, синдром на Сьогрен, мигалгия, повишаване на серумните нива на мускулно-скелетни ензими и пневмонит. Декстрометорфан може да е свързан също с реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем и недостиг на въздух.

Хепатотоксичност

При пациенти, получаващи хинидин, е докладван хепатит, включително грануломатозен хепатит, като цяло през първите няколко седмици от терапията. Като синдром може да

присъства високата температура, могат да възникнат и тромбоцитопения или други признаци на свръхчувствителност. Приемът на NUEDEXTA трябва да се прекрати, ако възникне хепатит, освен ако има категорични данни, че това няма връзка с лечението. Повечето случаи стихват при спиране на хинидин.

Ефекти върху сърцето

NUEDEXTA има потенциал да причини удължаване на QTc и поради това камерна тахикардия от тип „torsades de pointes“. Хипокалемията и хипомагnezемията трябва да се коригират преди започване на терапията, а по време на лечение трябва да се следят серумните нива на калий и магнезий, ако е клинично показано. Когато се започва лечение с NUEDEXTA при пациенти в риск от удължаване на QT, трябва да се извърши електрокардиографска (ЕКГ) оценка на QT-интервал при изходно ниво и два часа след първата доза, приета на гладно (сходства с T_{max} на хинидин). Това включва пациенти с фамилна анамнеза за аномално QT, едновременно приемащи лекарствени продукти, които удължават QT-интервала, и пациенти с левокамерна хипертрофия (ЛКХ) и/или левокамерна дисфункция (ЛКД). Има по-голяма вероятност от ЛКХ и ЛКД при пациенти с хронична хипертония, известна коронарна артериална болест или анамнеза за инсулт.

Едновременно приеманите лекарствени продукти, които удължават QT-интервала и се метаболизират основно от CYP2D6 (вж. по-долу), представляват конкретна потенциална опасност. Едновременното прилагане на тиоридазин е противопоказно (вж. точка 4.3). Изисква се внимание при въвеждане на NUEDEXTA в комбинация с флекаинид, хлорпромазин и халоперидол. Ефектът от комбинацията върху QT-интервала трябва да се оцени с ЕКГ преди и след дозата.

ЕКГ трябва да се оцени повторно, ако рисковите фактори за удължаване на QTc се променят значително при лечение с NUEDEXTA. Ако пациентите получат симптоми, които могат да указват възникването на сърдечни аритмии, напр. синкоп и палпитации, приемът на NUEDEXTA трябва да се прекрати до допълнителна оценка на пациента.

Едновременно прилагане на субстрати/инхибитори на CYP2D6

Хинидинът в NUEDEXTA инхибира CYP2D6 при пациенти, при които иначе CYP2D6 не отсъства генетично и не е с ниска активност (за „Слаби CYP2D6 метаболизатори“ вж. „Фармакогеномика“ в точка 5.2). Поради този ефект върху CYP2D6 безопасността и/или ефикасността на лекарствени продукти, прилагани едновременно с NUEDEXTA, които се метаболизират от CYP2D6, могат да се засегнат от натрупването на вещества на изходното лекарствено средство и/или от спиране на образуването на активния метаболит (вж. точка 4.5). Лекарствените продукти, които зависят от CYP2D6 метаболизма, особено тези със сравнително нисък терапевтичен индекс, като цяло трябва да се избягват при лечение с NUEDEXTA, а на пациентите трябва да се дадат съответните указания. Когато се счете, че е необходимо едновременно прилагане на лекарство, субстрат на CYP2D6, дозата субстрат на CYP2D6 трябва да се намали по подходящ начин съгласно фармакокинетиката на участващия субстрат (вж. точка 4.5). Съществена част от оценката на пациента, за когото се предлага лечение с NUEDEXTA, е проверката на лекарствата, които той приема в момента.

Серотонинов синдром

Когато NUEDEXTA се прилага с други серотонинергични лекарства, рискът от „серотонинов синдром“ може да нарасне поради фармакодинамични взаимодействия. Симптомите на серотонинов синдром включват изменено психическо състояние, хипертония, безпокойство, миоклонус, хипертермия, хиперрефлексия, диафореза, втрисане и тремор. Лечението трябва да се преустанови, ако възникнат тези симптоми. Комбинацията с MAO инхибитори е противопоказна (вж. точка 4.3). Трицикличните антидепресанти (ТСА, напр. дезипрамин, нортриптилин, имипрамин, амитриптилин) се метаболизират от CYP2D6 и поради това също подлежат на фармакокинетично взаимодействие с хинидин. Имайки предвид фармакодинамичните и фармакокинетични взаимодействия, не се препоръчва едновременно прилагане на NUEDEXTA и ТСА поради повишен риск от серотонинов синдром (вж. точка

4.5). Трябва да се внимава, ако пациентите се лекуват едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI).

Замаяност

NUEDEXTA може да причини замаяност (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат предпазни мерки за намаляване на риска от падания, особено при пациенти със засягащо походката двигателно увреждане или анамнеза за падания.

Антихолинергични ефекти на хинидин

Пациентите трябва да се следят за влошаване на клиничното състояние при миастения гравис и при други заболявания, които могат да се повлияят неблагоприятно от антихолинергичните свойства.

Злоупотреба и зависимост към лекарството

Декстрометорфан е неконкурентен антагонист на NMDA с нисък афинитет и агонист на сигма-1 рецепторите, който не е проучен систематично при животни или хора за потенциал за злоупотреба, развитие на поносимост или физическа зависимост. Въпреки това са докладвани случаи на злоупотреба с декстрометорфан, предимно при подрастващи.

Поради възможността от злоупотреба с декстрометорфан лекарите трябва да проверят пациентите за данни за лекарствена злоупотреба и да наблюдават отблизко такива пациенти за признаци на неправилен прием или злоупотреба (напр. развитие на поносимост, увеличаване на дозата, поведение, при което се търси лекарственото средство).

В допълнение, запазването на клиничния ефект на NUEDEXTA върху пациентите трябва да се наблюдава редовно в дългосрочен план в сравнение с поносимостта към него, за да се потвърди продължителната полза от продукта.

Предупреждение за лактоза

NUEDEXTA съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарствения продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания на взаимодействието са провеждани само при възрастни.

MAO инхибитори

NUEDEXTA не трябва да се прилага с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO инхибитори) като фенелзин и моклобемид или при пациенти, приемали MAO инхибитори през предходните 14 дни, поради риск от серотонинов синдром (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP3A4

Хинидин се метаболизира от CYP3A4. Може да се очаква, че едновременното прилагане на лекарства, които инхибират CYP3A4, увеличава плазмените нива на хинидин, което увеличава риска от удължаване на QTc. Силните и умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягват при лечение с NUEDEXTA. Те включват, но не се изчерпват със, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоназол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, фозампренавир, сок от грейпфрут и верапамил. Ако се счете, че е необходимо едновременно лечение със силни или умерени инхибитори на CYP3A4, се препоръчва извършването на електрокардиографска (ЕКГ) оценка на QT-интервала преди прилагане на NUEDEXTA в подходящи времеви точки впоследствие.

Индуктори на чернодробни ензими

Хинидин се метаболизира от CYP3A4. Мощните индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион/*Hypericum perforatum*) могат да засилят метаболизма на хинидин, което да доведе до ниски концентрации в плазмата и оттук понижено инхибиране на CYP2D6. Това може потенциално да доведе до по-ниски субтерапевтични плазмени концентрации на декстрометорфан и намалена ефикасност на NUEDEXTA.

Субстрати на CYP2D6

Хинидин е мощен инхибитор на CYP2D6. Поради това лечението с NUEDEXTA може да доведе до повишени плазмени нива и натрупване на едновременно въведените лекарствени продукти, които преминават екстензивен CYP2D6 метаболизъм. Субстратите на CYP2D6 включват някои бета-блокери като метопролол, антипсихотични средства като халоперидол, перфеназин и арипипразол, антидепресанти като нортриптилин, имипрамин, амитриптилин и дезипрамин, хемотерапевтичният тамоксифен и инхибиторът на норадреналиновия транспортер, атомоксетин. Тиоридазин, субстрат на CYP2D6, който също удължава QT-интервала, е противопоказан (вж. точка 4.3). Изисква се внимание при едновременно прилагане на флекаинид, хлорпромазин или халоперидол, субстрати на CYP2D6, които също удължават QT-интервала (вж. точка 4.4).

При предлекарства, чието действие се медира от произведените от CYP2D6 метаболити (напр. кодеин и хидрокодон, чиито аналгетични и антитусивни ефекти изглежда са медираны съответно от морфин и хидроморфин), NUEDEXTA може да намали значително ефикасността поради инхибиране на CYP2D6 и оттук нарушение в образуването на активен метаболит.

Лекарствените взаимодействия с дезипрамин и пароксетин са проучени в контролирани клинични изпитвания с комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg), отколкото при този лекарствен продукт; резултатите от изпитването са описани по-долу. Не са систематично проучени други лекарствени взаимодействия със субстрати на CYP2D6.

Дезипрамин (субстрат на CYP2D6)

Трицикличният антидепресант дезипрамин се метаболизира главно от CYP2D6. Проведено е проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg) и дезипрамин 25 mg. Дозовата комбинация декстрометорфан/хинидин увеличава нивата дезипрамин в стационарно състояние приблизително 8-кратно. Не се препоръчва едновременно прилагане на NUEDEXTA и TSA (вж. точка 4.4).

Пароксетин (инхибитор и субстрат на CYP2D6)

Селективният инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI), пароксетин, се метаболизира главно от CYP2D6 и е също мощен инхибитор на CYP2D6. В проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg) е добавена към пароксетин в стационарно състояние. Експозицията на пароксетин (AUC_{0-24}) нараства 1,7 пъти, а C_{max} намалява 1,5 пъти. Ако NUEDEXTA и пароксетин се предписват едновременно, началната доза пароксетин трябва да се намали. След това дозата пароксетин може да се коригира въз основа на клиничното повлияване, въпреки това не се препоръчва доза над 35 mg/ден.

Антагонисти на NMDA рецептори (мемантин)

И декстрометорфан, и мемантин са антагонисти на *N*-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите, което теоретично може да доведе до адитивен ефект при NMDA рецепторите и потенциално до повишена честота на възникване на нежелани лекарствени реакции. Проведено е проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg) и мемантин 20 mg/ден. Няма значителна разлика в плазмената концентрация на декстрометорфан и декстрорфан преди и след въвеждане на мемантин и няма ефект върху плазмената концентрация на мемантин

преди и след въвеждане на декстрометорфан/хинидин. Плазмената концентрация на хинидин нараства с 20 –30 % при добавяне на мемантин. Не се забелязват фармакодинамични взаимодействия.

Дигоксин и други субстрати на Р-гликопротеин

Хинидин е инхибитор на Р-гликопротеин. Едновременното прилагане на хинидин и дигоксин, субстрат на Р-гликопротеин, води до нива на серумен дигоксин, които могат да са до два пъти по-високи. Концентрациите на дигоксин в плазмата трябва да се следят внимателно при пациенти, приемащи едновременно NUEDEXTA, а дозата дигоксин да се намали, колкото е необходимо. Други субстрати на Р-гликопротеин, при които може да се обмисли корекция на дозата, включват тикагрелор и дабигатран-етексилат.

Алкохол

Трябва да се внимава при едновременен прием на този лекарствен продукт в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система, които могат да увеличат риска от нежелани реакции, като сомнолентност и замаяност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на NUEDEXTA при бременни жени. Проучванията при животни (плъхове и зайци) показват токсичност за развитието, включително тератогенност и леталитет на ембриона (вж. точка 5.3).

Тъй като този лекарствен продукт може да увреди плода, той не се препоръчва при бременност и за жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Хинидин се отделя в кърмата, не е известно дали декстрометорфан се отделя в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ограничи лечението с NUEDEXTA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

В предклиничните проучвания не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NUEDEXTA не повлиява или повлиява пренебрежимо върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупредят за възможността за свързани с ЦНС ефекти като сомнолентност, замаяност и синкоп или влошено зрение (вж. точка 4.8) и да се посъветват да не шофират или работят с машини при възникване на тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на NUEDEXTA е изследвана в двойно слъпо, рандомизирано, контролирано с плацебо, многоцентрово проучване в продължение на 12 седмици при 326 пациенти с ПБА с основно заболяване ALS (60 %) или MS (40 %) и последваща открита разширена фаза с подгрупа пациенти от изпитването (253 пациента) за допълнителни 84 дни.

Най-често докладваните нежелани реакции са стомашно-чревни нарушения (като диария, гадене), нарушения на нервната система (като замаяност, главоболие, сомнолентност) и умора.

За NUEDEXTA са докладвани сериозни нежелани реакции; това са мускулна спастичност, дихателна недостатъчност и понижено насищане с кислород на кръвта.

Десет пациенти са прекъснали изпитваното лечение поради НЛР, един от тези пациенти поради сериозна НЛР (влошаваща се мускулна спастичност).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

В контролираната с плацебо, открита, разширена фаза на гореспоменатото клинично изпитване нежеланите реакции, за които се счита, че имат най-малкото вероятност за връзка с NUEDEXTA, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

- много чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- много редки ($\geq 1/10\,000$)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечесто	Намален апетит
	Рядко	Анорексия
Психични нарушения	Нечесто	Безпокойство
	Рядко	Бруксизъм, състояние на обърканост, депресивно настроение, депресия, дезориентация, събуждане твърде рано сутрин, изравнен афект, халюцинации, импулсивно поведение, безразличие, безсъние, безпокойство, нарушение на съня
Нарушения на нервната система	Редки	Замаяност, главоболие, сомнолентност
	Нечести	Дисгеузия, хиперсомния, мускулна спастичност, синкоп, падане
	Редки	Нарушение на равновесието, анормална координация, дизартрия, нарушение на координацията при движение, парестезия, парепареза, седация
Нарушения на очите	Редки	Диплопия замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Морска болест, тинитус
Нарушения на сърцето	Нечести	Предсърдно-камерен блок първа степен, удължен QT при електрокардиограма
	Редки	Инфаркт на миокарда, палпитации, камерни екстрасистоли
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Епистаксис, фаринголарингеална болка, дихателна недостатъчност, ринорея, прозяване
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене
	Нечести	Коремна болка, констипация, сухота в устата, флатуленция, стомашен дискомфорт, повръщане
	Редки	Анормални изпражнения, диспепсия, гастрит, орална хипоестезия, орална парестезия, прокталгия, сух език
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени стойности на чернодробни ензими (GGT, AST, ALT)
	Редки	Жлъчни камъни, повишени стойности на билирубин в кръвта, отклонения в чернодробните

		функционални показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
	Редки	Еритема, хиперхидроза, лицева хипестезия, нощно изпотяване
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни спазми
	Редки	Мускулно-скелетна скованост, миалгия, болка във врата, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Астения, раздразнителност
	Редки	Дискомфорт в областта на гръдния кош, гръдна болка, втрисане, усещане за горещина, нарушения на походката, грипоподобни симптоми, пирексия, понижено насищане с кислород
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Редки	Скелетно нараняване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно.

Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Оценката и лечението при предозиране се основават на опита с отделните компоненти, декстрометорфан и хинидин. Метаболизмът на декстрометорфан се инхибира от хинидин, така че нежеланите реакции при предозиране, дължащи се на NUEDEXTA, могат да са по-тежки или по-упорити в сравнение с предозирането само с декстрометорфан.

При разработването на лекарствения продукт са проучени дозови комбинации декстрометорфан/хинидин, които съдържат до 6 пъти по-висока доза декстрометорфан и до 12 пъти по-висока доза хинидин. Най-честите нежелани реакции са леко до умерено гадене, замаяност и главоболие.

Декстрометорфан

Нежеланите реакции при предозиране с декстрометорфан включват гадене, повръщане, ступор, кома, дихателна недостатъчност, гърчове, тахикардия, свръхвъзбудимост и токсична психоза. Другите нежелани реакции включват атаксия, нистагъм, дистония, замъглено зрение и промени в мускулните рефлексии. Декстрометорфан може да повиши риска от серотонинов синдром, като този риск се увеличава при предозиране, особено ако е приет с други серотонергични средства, SSRI или трициклически антидепресанти.

Хинидин

Най-честите ефекти при остро предозиране са камерни аритмии и хипотония. Други признаци и симптоми на предозиране могат да включват повръщане, диария, тинитус, загуба на слух за високите честоти, световъртеж, замъглено зрение, диплопия, фотофобия, главоболие, обърканост и делириум.

Макар че терапевтичните дози хинидин при лечение на сърдечни аритмии или малария като цяло са ≥ 10 -кратно по-високи от дозата хинидин в този лекарствен продукт, при експозиции на хинидин, възможни след предозиране с NUEDEXTA, могат да възникнат сърдечни аритмии с потенциално летален изход, включително „torsades de pointes“.

Лечение при предозиране

Хинидин

Лечението за сърдечните нежелани реакции (хемодинамично нестабилна полиморфна камерна тахикардия (включително torsades de pointes)) е или незабавна кардиоверсия, или незабавно изкуствено ускоряване на сърдечния ритъм. Трябва да се избягват (ако е възможно) другите антиаритмични средства с действие от Клас I (прокаинамид) или Клас III. Лечението на хипотония и на другите признаци и симптоми трябва да е насочено към симптоматични и поддържащи мерки. Прилагането на активен въглен в обичайна доза от 1 g/kg на всеки 2 до 6 часа под формата на суспензия с чешмяна вода 8 ml/kg може да ускори системното елиминиране на хинидин, тази мярка трябва да се избягва при наличие на чревна непроходимост. Не са демонстрирани ползите на методите за подкиселяване на урината и диализа. Лекарствените средства, които забавят елиминирането на хинидин (циметидин, инхибитори на въглеродна анхидраза, тиазидни диуретици), трябва да се преустановят, освен ако не са абсолютно необходими.

Декстрометорфан

Лечението при предозиране с декстрометорфан трябва да е насочено към симптоматични и поддържащи мерки. Промивката на стомаха може да е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система; код по АТС: N07XX59

Декстрометорфанов хидробромид е фармакологично активна съставка, която действа върху централната нервна система (ЦНС). Хинидиновият сулфат е специфичен инхибитор на зависимия от CYP2D6 окислителен метаболизъм, който се използва за увеличаване на системната бионаличност на декстрометорфан.

Механизъм на действие

Не е известен точният механизъм, по който декстрометорфан упражнява терапевтичните си свойства при пациенти с псевдобулбарен афект. Хинидин повишава плазмените нива на декстрометорфан като инхибира конкурентно цитохром P450 2D6 (CYP2D6), който катализира главният път на биотрансформация на декстрометорфан.

Фармакодинамични ефекти

Декстрометорфан е агонист на сигма-1 рецепторите и неконкурентен антагонист на NMDA рецепторите. Освен това той показва афинитет към серотониновите транспортери (SERT) и към 5-HT1B/D рецептора. Счита се, че чрез свързването си с NMDA, сигма-1, SERT и 5-HT1B/D рецепторите, декстрометорфан има модулаторно действие върху невротрансмисията с участието на глутамат, моноамини (включително серотонин), както и функцията на йонния канал.

Клинична ефективност и безопасност

Ефикасността на декстрометорфан/хинидин за лечение на ПБА е демонстрирана при три рандомизирани, контролирани, двойнослепи, многоцентрови клинични изпитвания на пациенти с ПБА с основно заболяване амиотрофична латерална склероза (ALS) или множествена склероза (MS). Допуснатите пациенти са с диагноза ПБА, дефинирано като епизоди на неволни, неконтролируеми емоционални изблици на смях и/или плач, които са неуместни или несъответстващи на емоционалното състояние и настроение на пациента.

Във всички проучвания крайните точки за ефикасност са „Брой епизоди на смях и плач“ (епизоди на ПБА) и скорове на пациентите по Скалата на лабилността на Центъра за неврологични проучвания (Center for Neurologic Studies - Lability Scale, CNS-LS), одобрен въпросник от 7 точки за самостоятелно попълване, който дава количествена мярка за честотата и тежестта на ПБА. Скоровете по CNS-LS са в диапазона от минимум 7 (без симптоми) до максимум 35.

- Основно проучване (07-AVR-123)

В това контролирано с плацебо, 12-седмично проучване, 326 пациенти с ПБА, с основно заболяване ALS или MS, са рандомизирани да получават NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) или плацебо (n=109) в продължение на 12 седмици.

Пациентите са на възраст 25 до 80 години със средна възраст около 51 години. Приблизително 74 % са бели, 4 % чернокожи, 1 % са с азиатски и 19 % с латиноамерикански произход. 60 % от пациентите са с основно заболяване ALS и 40 % с основно заболяване MS. Всички пациенти имат клинично значими симптоми на ПБА, измерени по CNS-LS като скор 13 или повече.

Средният брой на епизоди на ПБА на изходно ниво (изчислено като общ брой епизоди, докладвани в продължение на до 7 дни преди лечение) е 4,7 в групата с NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 в групата с NUEDEXTA 15 mg/9 mg и 4,5 в групата с плацебо.

Средните скорове по CNS-LS на изходно ниво са 19,8 в групата с NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 в групата с NUEDEXTA 15 mg/9 mg и 19,9 в групата с плацебо.

За да се оценят дългосрочните данни, 253 пациенти, които са завършили двойно слепата фаза, имат възможността да влязат в открита разширена фаза, получавайки NUEDEXTA 23 mg/9 mg за допълнителни 84 дни.

Честотата на епизодите ПБА, съгласно измереното чрез „Брой епизоди“ в двете групи на лечение с NUEDEXTA, намалява значително в хода на проучването, с допълнително намаление от съответно 47 % и 49 % в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$ за двете сравнения).

Най-малките квадрати на средните скорове по CNS-LS намаляват значително в края на лечението при двете групи на лечение, в сравнение с плацебо (намаление от 8,2 пункта за NUEDEXTA 23 mg/9 mg, намаление от 7,5 пункта за NUEDEXTA 15 mg/9 mg, намаление 5,7 пункта за плацебо). Р-стойността за NUEDEXTA 23 mg/9 mg в сравнение с плацебо е $p=0,0002$ и за NUEDEXTA 15 mg/9 mg в сравнение с плацебо $p=0,008$.

12-седмичната открита фаза на проучването (през която всички получават NUEDEXTA 23 mg/9 mg) показва устойчивост на ефекта, наблюдаван през контролирания с плацебо период.

- Проучвания с комбинации от по-високи дози декстрометорфан/хинидин

Проведени са две допълнителни проучвания фаза III с прилагане на комбинация от по-висока доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg. По-високата доза хинидин, прилагана в тези

проучвания, води до приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция на декстрометорфан, отколкото при NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

Първото е 4-седмично проучване при пациенти с ПБА с основно заболяване ALS, а второто е 12-седмично проучване при пациенти с основно заболяване MS. При двете изпитвания измерителят на първичния резултат, CNS-LS и измерителят на вторичния резултат, „брой епизоди на смях и плач“, отбелязват статистически значимо намаление при комбинацията декстрометорфан/хинидин.

12-месечно, открито проучване на безопасността, което също прилага комбинация от по-висока доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg, включва 553 пациенти с ПБА, свързан с тридесет и четири различни неврологични заболявания. Приблизително 30 % от участниците в проучването са с диагнози, различни от ALS и MS, включително инсулт, травматично мозъчно нараняване, болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер и друга деменция, първична латерална склероза, прогресивна булбарна парализа и прогресивна супрануклеарна парализа. В това проучване са събирани само данни за безопасност, не са определяни нови сигнали за безопасността.

- Проучвания за оценка на ефектите върху сърцето

Ефектът на NUEDEXTA 23 mg/9 mg (след 7 последователни дози) върху удължаването на QTc е оценен в рандомизирано, двойно сляпо (освен за моксифлоксацин) контролирано с плацебо и с положителна контрола (400 mg моксифлоксацин), кръстосано, дълготрайно проучване на QT на гладно при 50 мъже и жени с нормално здраве с генотип CYP2D6 екстензивен метаболизатор (EM). Средните промени в QTc са 6,8 ms за NUEDEXTA 23 mg/9 mg и 9,1 ms за референтната положителна контрола (моксифлоксацин). Максималната средна (95 % горна доверителна граница) разлика спрямо плацебо след корекция при изходна стойност е 10,2 (12,6) ms. Тази изпитвана доза е достатъчна да представлява експозицията в стационарно състояние при пациенти с фенотип екстензивен метаболизатор на CYP2D6.

Ефектите от свръхтерапевтичните дози декстрометорфан/хинидин (23 mg/26 mg и 46 mg/53 mg, за 7 последователни дози) върху удължаването на QTc са оценени по рандомизиран, контролиран с плацебо, двойно сляп, кръстосан дизайн с допълнително открито, с положителна контрола (400 mg моксифлоксацин) рамо при 36 здрави индивиди. Максималните средни (95 % горна доверителна граница) разлики в сравнение с плацебо след корекция при изходно ниво са 10,2 (14,6) и 18,4 (22,7) ms след дози декстрометорфан/хинидин от съответно 23 mg/26 mg и 46 mg/53 mg. Свръхтерапевтичните дози са достатъчни да представляват увеличената експозиция на хинидин, дължаща се на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ и нарушения на функциите на органите.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с NUEDEXTA във всички подгрупи на педиатричната популация с ПБА (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След единични и многократни комбинирани дози NUEDEXTA 23 mg/9 mg при пациентите има приблизително 20-кратно нарастване на експозицията на декстрометорфан в сравнение с пациенти без хинидин.

След многократни дози NUEDEXTA 23 mg/9 mg и NUEDEXTA 15 mg/9 mg, максималните плазмени концентрации (C_{max}) на декстрометорфан са достигнати приблизително 3 до 4 часа след прилагане на дозата, а максималните плазмени концентрации на хинидин са достигнати приблизително 2 часа след прилагане на дозата.

При екстензивните метаболизатори средните стойности $C_{\max}$ и AUC_{0-12} на декстрометорфан и декстрорфан нарастват от 15 mg до 23 mg, а средните стойности $C_{\max}$ и AUC_{0-12} за хинидин са сходни.

Средната плазмена $C_{\max}$ на хинидин след NUEDEXTA 15 mg/9 mg два пъти на ден при пациенти с ПБА е 1 до 3 % от терапевтичните концентрации, свързани с антиаритмична ефикасност (2 до 5 $\mu\text{g/ml}$).

NUEDEXTA може да се приема при хранене, тъй като храната не влияе значително на експозицията на декстрометорфан и хинидин.

Разпределение

След прилагане на комбинирания продукт, свързването с протеини по същество остава същото, както след прилагане на отделните компоненти; декстрометорфан се свързва с протеина до приблизително 60 – 70 %, а хинидин се свързва с протеина до приблизително 80 – 89 %.

Биотрансформация и елиминиране

Декстрометорфан се метаболизира бързо от CYP2D6 до своя основен метаболит, декстрорфан, който се глюкоронира бързо и се елиминира през бъбреците. Хинидиновият компонент на NUEDEXTA служи за селективно инхибиране на зависимия от CYP2D6 окислителен метаболизъм на декстрометорфан, като по този начин увеличава плазмените концентрации на декстрометорфан. Счита се, че при наличие на хинидин зависимият от CYP3A4 окислителен метаболизъм играе по-голяма роля в елиминирането на декстрометорфан.

След приложение на NUEDEXTA 23 mg/9 mg на 14 екстензивни метаболизатори, елиминационният полуживот на декстрометорфан е 18,8 часа, а елиминационният полуживот на хинидин е 9,6 часа.

Хинидин се метаболизира от CYP3A4. Съществуват няколко хидроксилирани метаболити на хинидин. Главният метаболит е 3-хидрокси хинидин, който се счита за най-малко наполовина фармакологично активен като хинидин по отношение на ефектите върху сърцето като удължаване на QT. Понастоящем са налични ограничени данни за размера на ефекта от инхибиторите на CYP3A4 върху фармакокинетичните параметри на хинидин и неговите метаболити, включително за потенциала за натрупване в стационарно състояние.

Когато pH в урината е по-ниско от 7, около 20 % от въведения хинидин се появява непроменен в урината, но този дял пада до едва 5 %, когато урината е по-алкална. Бъбречният клирънс включва едновременно гломерулна филтрация и активна тубулна секреция, които намаляват от (pH-зависима) тубулна резорбция.

Линейност/нелинейност

Плазмените концентрации на декстрометорфан и декстрорфан са пропорционални на дозата декстрометорфан при наличие на фиксирана доза хинидин, като тази съдържаща се в NUEDEXTA. Плазмените концентрации на хинидин са пропорционални на дозата хинидин.

In vitro проучвания за взаимодействие с CYP P450

Потенциалът на декстрометорфан и хинидин да инхибират или индуцират цитохром P450 *in vitro* е оценен при човешки микросоми. Декстрометорфан не инхибира (инхибиране <20 %) нито един от тестваните изоензими: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 в човешки чернодробни микросоми при концентрации до 5 μM . Хинидин не инхибира (инхибиране <30 %) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 или CYP3A4 в човешки микросоми при концентрации до 5 μM . Хинидин инхибира CYP2D6 с половината максимална инхибираща концентрация (IC_{50}) на стойност по-малка от 0,05 μM . Декстрометорфан и хинидин не индуцират CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в човешки хепатоцити при концентрации до 4,8 μM .

In vitro проучвания за взаимодействие с транспортерите

Въз основа на резултатите от проучванията за инхибиране на транспортерите не се очакват взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, свързани с инхибиране от декстрометорфан на P-gp OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 или BSEP при лечение с NUEDEXTA.

Демонстрирано е, че декстрометорфан е лек/умерен инхибитор на транспортер OCT1 *in vitro*. Не е известно клиничното значение на това наблюдение във връзка с лекарствата, които са субстрати на OCT1.

Позовавайки се на литературата, не се очакват взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ в резултат на инхибиране от хинидин на OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 и MATE2-K.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин не е проучена систематично при пациенти в старческа възраст (>65 години), въпреки че такива пациенти са включени в клиничната програма (14 % ≥ 65 години, 2 % ≥ 75 години).

Фармакокинетичен анализ на популация от 170 пациенти (148 пациенти на възраст <65 години и 22 пациенти на възраст ≥ 65 години) с прилагане на декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg разкрива сходна фармакокинетика при пациенти на възраст <65 години и тези на възраст ≥ 65 години.

Пол

Фармакокинетичен анализ на популацията, основан на данни от 109 пациенти (75 мъже; 34 жени), не показва очевидни разлики между половете във фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин.

Раса

Фармакокинетичен анализ на популацията, основан на данни от 109 пациенти (21 бели; 71 латиноамериканци, 18 чернокожи), не показва очевидни разлики между расите във фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин.

Бъбречно увреждане

В проучване на комбинираната доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg два пъти на ден при 12 пациенти с леки (CLCR 50 – 80 ml/min) или умерени (CLCR 30 – 50 ml/min) бъбречни увреждания (по 6 във всяка група) в сравнение с 9 здрави индивиди (с пол, възраст и диапазон на теглото еднакви с тези на пациентите с увреждания) пациентите показват малки разлики във фармакокинетиката на хинидин или декстрометорфан в сравнение със здрави индивиди. Поради това не се налага корекцията на дозата при леко или умерено бъбречно увреждане. Декстрометорфан/хинидин не е проучван при пациенти с тежки бъбречни увреждания.

Чернодробно увреждане

В проучване на комбинираната доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg два пъти на ден при 12 пациенти с леки или умерени чернодробни увреждания (определено по метода на Child-Pugh, по 6 във всяка група) в сравнение с 9 здрави индивиди (с пол, възраст и диапазон на теглото, еднакви с тези на пациентите с увреждания) пациентите с умерени чернодробни увреждания показват сходни AUC и C_{max} и клирънс за декстрометорфан в сравнение със здрави индивиди. Лекото до умерено чернодробно увреждане оказва слаб ефект върху фармакокинетиката на хинидин. Хинидиновият клирънс остава незасегнат, макар че нараства обемът на разпределение, което води до нарастване на елиминационния полуживот. Пациентите с умерени чернодробни увреждания показват увеличена честота на нежелани реакции. Поради това не се изисква корекция на дозата при пациенти с леки или умерени чернодробни увреждания, макар че трябва да се обмисли допълнително наблюдение за нежелани реакции при пациенти с умерени чернодробни увреждания. Увеличението на дозата,

ако е оправдано, трябва да се предприема внимателно при тези пациенти. Нито самостоятелно приеман декстрометорфан, нито декстрометорфан/хинидин са оценени при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

Фармакогеномика

Компонентът хинидин е предназначен да инхибира CYP2D6, така че да може да се постигне по-голяма експозиция на декстрометорфан в сравнение със самостоятелен прием на декстрометорфан. При приблизително 7 – 8 % от лицата с европейден произход, 3 – 6 % от чернокожите лица с африкански произход, 2 – 3 % от лицата с арабски произход и 1 – 2 % от лицата с азиатски произход като цяло липсват способности да се метаболизират субстрати на CYP2D6 и те се класифицират като слаби метаболизатори (Poor Metabolizer, PM). Не се очаква хинидиновият компонент да допринесе за ефективността на NUDEXTA при PM, но нежеланите реакции от него все пак са възможни.

Приблизително 1-10 % от лицата с европейден произход, 5-30 % от чернокожите лица с африкански произход, 12-40 % от лицата с арабски произход и 1 % от лицата с азиатски произход показват увеличена метаболитна дейност за субстрати на CYP2D6 и се класифицират като свръхбързи метаболизатори (Ultra-rapid Metabolizer, UM). При такива UM-пациенти декстрометорфан се метаболизира бързо, което води до по-ниски, потенциално субтерапевтични концентрации.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин при педиатрични пациенти не е проучена (вж. точка 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск от генотоксичност или карциногенен потенциал, нито увреждане на фертилитета.

При проучвания на ембриофеталната токсичност и токсичността за развитието (плъхове и зайци) на декстрометорфанов хидробромид/хинидинов сулфат са наблюдавани аномалии при средни и високи дози с намалена осификация спрямо най-ниската доза при плъхове, която е съответно приблизително 1 и 50 пъти по-висока от дозата при хората в размер на 30/18 mg/ден на база mg/m². Дозата, пре която няма ефекти при зайци е 2 и 60 пъти по-висока от препоръчителната за хората доза.

В проучване на пренаталното и постнаталното развитие се наблюдава леко изоставане в развитието на потомството при средни и високи дози. Преживеемостта и теглото на малките са леко понижени спрямо най-ниската доза, което се равнява на съответно около 1 и 50 пъти повече от дозата от 30/18 mg/kg за хора на база mg/m² за декстрометорфан хидробромид и хинидин сулфат, съответно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Кроскармелоза натрий

Целулоза, микрокристална

Силициев диоксид, колоиден безводен

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титаниев диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Глазура от шеллак (20 % естерифицирана)

Пропиленгликол

Титаниев диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка. Всяка бутилка е опакована в картонена опаковка.

Вид опаковка: 60 капсули

Блистер от прозрачен PVC филм, запечатан с алуминиево фолио. Всеки блистер е в опаковка тип „ръкав“.

Размер на опаковката: 13 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited

Carradine House, 237 Regents Park Road

N3 3LE London

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 23 mg/9 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат (*dextromethorphan hydrobromide monohydrate*), еквивалентно на 23,11 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат (*quinidine sulfate dihydrate*), еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 109,2 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Керемиденочервена желатинова капсула, размер 1, с надпис „DMQ/20-10“, отпечатан с бяло мастило върху капсулата и три бели ленти по дължината на окръжността.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NUEDEXTA е показан за симптоматично лечение на псевдобулбарен афект (ПБА) при възрастни (вж. точка 4.4). Ефикасността е проучена единствено при пациенти с основни заболявания – амиотрофична латерална склероза или множествена склероза (вж. точка 5.1).

4.3 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза е NUEDEXTA 15 mg/9 mg веднъж на ден. Препоръчителният схема на титриране на дозата описан по-долу:

- Седмица 1 (ден 1 – 7):
Пациентът трябва да приема една капсула NUEDEXTA 15 mg/9 mg веднъж на ден, сутрин, през първите 7 дни.
- Седмица 2 – 4 (ден 8 – 28):
Пациентът трябва да приема една капсула NUEDEXTA 15 mg/9 mg, два пъти на ден, една сутрин и една вечер, на 12 часа, в продължение на 21 дни.
- От седмица 4 нататък:
Ако клиничното повлияване с NUEDEXTA 15 mg/9 mg е задоволително, трябва да се продължи с прием на дозата от седмици 2 – 4.

Ако клиничното повлияване с NUEDEXTA 15 mg/9 mg е незадоволително, трябва да се предпише NUEDEXTA 23 mg/9 mg за прием два пъти на ден, веднъж сутрин и веднъж вечер, на 12 часа.

Максималната дневна доза от седмица 4 нататък е NUEDEXTA 23 mg/9 mg, два пъти на ден.

В случай че пропуснат доза, пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, а да приемат следващата предписаната доза в обичайното време. Не трябва да се приемат повече от 2 капсули в рамките на 24-часов период с 12 часа между всяка доза.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Клиничните изпитвания не включват достатъчен брой пациенти на възраст ≥ 65 години, за да се определи окончателно дали те се повлияват различно по отношение на ефикасността и безопасността. Популационен фармакокинетичен анализ разкрива сходна фармакокинетика при пациенти на възраст < 65 години и пациенти ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни или чернодробни увреждания (вж. точка 4.4). Въпреки това, тъй като има тенденция към повишена честота на възникване на нежелани лекарствени реакции при пациенти с умерени чернодробни увреждания, при тези пациенти се препоръчва допълнително наблюдение на нежеланите лекарствени реакции. При пациенти с тежки чернодробни увреждания (C по Child-Pugh) или тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), потенциалните рискове, свързани с употребата на лекарството, трябва да се оценят спрямо медицинската необходимост от него (вж. точка 5.2).

Генотип CYP2D6

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с нефункционални ензими CYP2D6, наричани слаби метаболитатори (poor metabolisers, PMs). Не се изисква корекция на дозата при пациенти с увеличена дейност на CYP2D6, наричани свръхбързи метаболитатори (ultra-rapid metabolisers, UMs), вижте точка 5.2. В случай на незадоволително клинично повлияване вижте препоръчителната схема на титриране на дозата.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на NUEDEXTA за симптоматично лечение на псевдобулбарен афект в педиатричната популация.

Начин на приложение

Капсулите се приемат перорално в приблизително един и същ час всеки ден. Когато се приемат две капсули в рамките на 24 часа, препоръчителният интервал между дозите е 12 часа. Капсулите могат да се приемат със или без храна.

6.3

Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с анамнеза за хинидин-, хинин-, мефлохин-индуцирана тромбоцитопения, хепатит, потискане на функциите на костния мозък или лупус-подобен синдром (вж. точка 4.4).

Пациенти, получаващи едновременно лечение с хинидин, хинин или мефлохин (вж. точка 4.5).

Пациенти с удължен QT-интервал, синдром на вроден удължен QT-интервал или анамнеза, предполагаща вентрикуларна тахикардия „torsades de pointes“ (вж. точка 4.4).

Пациенти, получаващи едновременно лечение с тиоридазин, лекарствен продукт, който значително удължава QT-интервала и се метаболизира основно чрез CYP2D6. Взаимодействието с NUEDEXTA може да доведе до засилен ефект върху QT-интервала (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти с пълен атриовентрикуларен (AV) блок без имплантирани пейсмейкъри или пациенти, които са във висок риск от пълен AV блок (вж. точка 4.4).

Пациенти, които приемат инхибитори на моноаминооксидаза (MAO инхибитори) или които са приемали MAO инхибитори през предходните 14 дни, поради риск от сериозни лекарствени взаимодействия и лекарствени взаимодействия с летален изход, включително серотонинов синдром. Лечението с MAO инхибитори не трябва да започва поне 14 дни след спиране на NUEDEXTA (вж. точка 4.5).

4.5 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Nuedexta е подходящ само за лечение на ПБА, не при други причини за емоционална лабилност. ПБА е следствие от засягащи мозъка неврологични заболявания или мозъчно нараняване и се дефинира като епизоди на неволни, неконтролируеми емоционални изблици на смях и/или плач, които са неуместни или несъответстващи на емоционалното състояние и настроение на пациента. Преди да се започне лечение с Nuedexta, пациентите трябва да преминат цялостен преглед, за да се потвърди диагнозата ПБА. От съществена важност за поставянето на диагноза е наличието на основно неврологично заболяване, за което е известно, че причинява ПБА, както и потвърждението, че епизодите на емоционални изблици са неуместни или несъответстват на емоционалното състояние и настроение на пациента.

Тромбоцитопения

Хинидин в по-високи дози, отколкото в NUEDEXTA, може да причини имуномедирана тромбоцитопения, която може да е тежка или с летален изход. Рискът от тромбоцитопения във връзка с по-ниските дози хинидин в NUEDEXTA е неизвестен. Тромбоцитопенията може да се предшества от или да възникне с неспецифични симптоми като световъртеж, втрисане, температура, гадене и повръщане. NUEDEXTA трябва да се спре незабавно при възникване на тромбоцитопения, освен ако е ясно, че тромбоцитопенията не е свързана с приема на лекарството. По сходен начин този лекарствен продукт не трябва да се приема повторно от пациенти с повишена чувствителност, тъй като може да възникне по-бърза и по-тежка тромбоцитопения в сравнение с първия епизод. Лекарството не трябва да се приема, ако има подозрения за имуномедирана тромбоцитопения от структурно свързани активни вещества, включително хинин и мефлохин, тъй като може да възникне кръстосана чувствителност. Свързаната с хинидин тромбоцитопения обикновено, но невинаги, отшумява в рамките на няколко дни от преустановяване на приема на изострящия чувствителността лекарствен продукт.

Други реакции на свръхчувствителност

По-високите дози хинидин се свързват също с лупус-подобен синдром, включващ полиартрит, понякога с положителен тест за антинуклеарни антитела. Другите свързани реакции включват обрив, бронхоспазъм, лимфаденопатия, хемолитична анемия, васкулит, увеит, ангиоедем, агранулоцитоза, синдром на Сьогрен, мигалгия, повишаване на серумните нива на мускулно-скелетни ензими и пневмонит. Декстрометорфан може да е свързан също с реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем и недостиг на въздух.

Хепатотоксичност

При пациенти, получаващи хинидин, е докладван хепатит, включително грануломатозен хепатит, като цяло през първите няколко седмици от терапията. Като синдром може да присъства високата температура, могат да възникнат и тромбоцитопения или други признаци на свръхчувствителност. Приемът на NUEDEXTA трябва да се прекрати, ако възникне хепатит, освен ако има категорични данни, че това няма връзка с лечението. Повечето случаи стихват при спиране на хинидин.

Ефекти върху сърцето

NUEDEXTA има потенциал да причини удължаване на QTc и поради това камерна тахикардия от тип „torsades de pointes“. Хипокалемията и хипомагнеземията трябва да се коригират преди започване на терапията, а по време на лечение трябва да се следят серумните нива на калий и магнезий, ако е клинично показано. Когато се започва лечение с NUEDEXTA при пациенти в риск от удължаване на QT, трябва да се извърши електрокардиографска (ЕКГ) оценка на QT-интервал при изходно ниво и два часа след първата доза, приета на гладно (сходства с Q_{Tc} на хинидин). Това включва пациенти с фамилна анамнеза за анормално QT, едновременно приемащи лекарствени продукти, които удължават QT-интервала, и пациенти с левокамерна хипертрофия (ЛКХ) и/или левокамерна дисфункция (ЛКД). Има по-голяма вероятност от ЛКХ и ЛКД при пациенти с хронична хипертония, известна коронарна артериална болест или анамнеза за инсулт.

Едновременно приеманите лекарствени продукти, които удължават QT-интервала и се метаболизират основно от CYP2D6 (вж. по-долу), представляват конкретна потенциална опасност. Едновременното прилагане на тиоридазин е противопоказно (вж. точка 4.3). Изисква се внимание при въвеждане на NUEDEXTA в комбинация с флекаинид, хлорпромазин и халоперидол. Ефектът от комбинацията върху QT-интервала трябва да се оцени с ЕКГ преди и след дозата.

ЕКГ трябва да се оцени повторно, ако рисковите фактори за удължаване на QTc се променят значително при лечение с NUEDEXTA. Ако пациентите получат симптоми, които могат да указват възникването на сърдечни аритмии, напр. синкоп и палпитации, приемът на NUEDEXTA трябва да се прекрати до допълнителна оценка на пациента.

Едновременно прилагане на субстрати/инхибитори на CYP2D6

Хинидинът в NUEDEXTA инхибира CYP2D6 при пациенти, при които иначе CYP2D6 не отсъства генетично и не е с ниска активност (за „Слаби CYP2D6 метаболизатори“ вж. „Фармакогеномика“ в точка 5.2). Поради този ефект върху CYP2D6 безопасността и/или ефикасността на лекарствените продукти, прилагани едновременно с NUEDEXTA, които се метаболизират от CYP2D6, могат да се засегнат от натрупването на вещества на изходното лекарствено средство и/или от спиране на образуването на активния метаболит (вж. точка 4.5). Лекарствените продукти, които зависят от CYP2D6 метаболизма, особено тези със сравнително нисък терапевтичен индекс, като цяло трябва да се избягват при лечение с NUEDEXTA, а на пациентите трябва да се дадат съответните указания. Когато се счете, че е необходимо едновременно прилагане на лекарство, субстрат на CYP2D6, дозата субстрат на CYP2D6 трябва да се намали по подходящ начин съгласно фармакокинетиката на участващия субстрат (вж. точка 4.5). Съществена част от оценката на пациента, за когото се предлага лечение с NUEDEXTA, е проверката на лекарствата, които той приема в момента.

Серотонинов синдром

Когато NUEDEXTA се прилага с други серотонинергични лекарства, рискът от „серотонинов синдром“ може да нарасне поради фармакодинамични взаимодействия. Симптомите на серотонинов синдром включват изменено психическо състояние, хипертония, безпокойство, миоклонус, хипертермия, хиперрефлексия, диафореза, втрисане и тремор. Лечението трябва да се преустанови, ако възникнат тези симптоми. Комбинацията с MAO инхибитори е противопоказна (вж. точка 4.3). Трицикличните антидепресанти (ТСА, напр. дезипрамин, нортриптилин, имипрамин, амитриптилин) се метаболизират от CYP2D6 и поради това също подлежат на фармакокинетично взаимодействие с хинидин. Имайки предвид

фармакодинамичните и фармакокинетични взаимодействия, не се препоръчва едновременно прилагане на NUEDEXTA и TCA поради повишен риск от серотонинов синдром (вж. точка 4.5). Трябва да се внимава, ако пациентите се лекуват едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI).

Замаяност

NUEDEXTA може да причини замаяност (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат предпазни мерки за намаляване на риска от падания, особено при пациенти със засягащо походката двигателно увреждане или анамнеза за падания.

Антихолинергични ефекти на хинидин

Пациентите трябва да се следят за влошаване на клиничното състояние при миастения гравис и при други заболявания, които могат да се повлияят неблагоприятно от антихолинергичните свойства.

Злоупотреба и зависимост към лекарството

Декстрометорфан е неконкурентен антагонист на NMDA с нисък афинитет и агонист на сигма-1 рецепторите, който не е проучен систематично при животни или хора за потенциал за злоупотреба, развитие на поносимост или физическа зависимост. Въпреки това са докладвани случаи на злоупотреба с декстрометорфан, предимно при подрастващи.

Поради възможността от злоупотреба с декстрометорфан лекарите трябва да проверят пациентите за данни за лекарствена злоупотреба и да наблюдават отблизо такива пациенти за признаци на неправилен прием или злоупотреба (напр. развитие на поносимост, увеличаване на дозата, поведение, при което се търси лекарственото средство).

В допълнение, запазването на клиничния ефект на NUEDEXTA върху пациентите трябва да се наблюдава редовно в дългосрочен план в сравнение с поносимостта към него, за да се потвърди продължителната полза от продукта.

Предупреждение за лактоза

NUEDEXTA съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарствения продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

MAO инхибитори

NUEDEXTA не трябва да се прилага с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO инхибитори) като фенелзин и моклобемид или при пациенти, приемали MAO инхибитори през предходните 14 дни, поради риск от серотонинов синдром (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP3A4

Хинидин се метаболизира от CYP3A4. Може да се очаква, че едновременното прилагане на лекарства, които инхибират CYP3A4, увеличава плазмените нива на хинидин, което увеличава риска от удължаване на QTc. Силните и умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягват при лечение с NUEDEXTA. Те включват, но не се изчерпват със, атазанавир, кларитромицин, идинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, фозампренавир, сок от грейпфрут и верапамил. Ако се счете, че е необходимо едновременно лечение със силни или умерени инхибитори на CYP3A4, се препоръчва извършването на електрокардиографска (ЕКГ) оценка на QT-интервала преди прилагане на NUEDEXTA в подходящи времеви точки впоследствие.

Индуктори на чернодробни ензими

Хинидин се метаболизира от CYP3A4. Мощните индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион/*Hypericum perforatum*) могат да засилят метаболизма на хинидин, което да доведе до ниски концентрации в плазмата и оттук понижено инхибиране на CYP2D6. Това може потенциално да доведе до по-ниски субтерапевтични плазмени концентрации на декстрометорфан и намалена ефикасност на NUEDEXTA.

Субстрати на CYP2D6

Хинидин е мощен инхибитор на CYP2D6. Поради това лечението с NUEDEXTA може да доведе до повишени плазмени нива и натрупване на едновременно въведените лекарствени продукти, които преминават екстензивен CYP2D6 метаболизъм. Субстратите на CYP2D6 включват някои бета-блокери като метопролол, антипсихотични средства като халоперидол, перфеназин и арипипразол, антидепресанти като нортритилин, имипрамин, амитриптилин и дезипрамин, хемотерапевтичният тамоксифен и инхибиторът на норадреналиновия транспортер, атомоксетин. Тиоридазин, субстрат на CYP2D6, който също удължава QT-интервала, е противопоказан (вж. точка 4.3). Изисква се внимание при едновременно прилагане на флекаинид, хлорпромазин или халоперидол, субстрати на CYP2D6, които също удължават QT-интервала (вж. точка 4.4).

При предлекарства, чието действие се медира от произведените от CYP2D6 метаболити (напр. кодеин и хидрокодон, чиито аналгетични и антитусивни ефекти изглежда са медираны съответно от морфин и хидроморфин), NUEDEXTA може да намали значително ефикасността поради инхибиране на CYP2D6 и оттук нарушение в образуването на активен метаболит.

Лекарствените взаимодействия с дезипрамин и пароксетин са проучени в контролирани клинични изпитвания с комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg), откогато при този лекарствен продукт; резултатите от изпитването са описани по-долу. Не са систематично проучени други лекарствени взаимодействия със субстрати на CYP2D6.

Дезипрамин (субстрат на CYP2D6)

Трицикличният антидепресант дезипрамин се метаболизира главно от CYP2D6. Проведено е проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg) и дезипрамин 25 mg. Дозовата комбинация декстрометорфан/хинидин увеличава нивата дезипрамин в стационарно състояние приблизително 8-кратно. Не се препоръчва едновременно прилагане на NUEDEXTA и TCA (вж. точка 4.4).

Пароксетин (инхибитор и субстрат на CYP2D6)

Селективният инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI), пароксетин, се метаболизира главно от CYP2D6 и е също мощен инхибитор на CYP2D6. В проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg) е добавена към пароксетин в стационарно състояние. Експозицията на пароксетин (AUC_{0-24}) нараства 1,7 пъти, а C_{max} намалява 1,5 пъти. Ако NUEDEXTA и пароксетин се предписват едновременно, началната доза пароксетин трябва да се намали. След това дозата пароксетин може да се коригира въз основа на клиничното повлияване, въпреки това не се препоръчва доза над 35 mg/ден.

Антагонисти на NMDA рецептори (мемантин)

И декстрометорфан, и мемантин са антагонисти на *N*-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите, което теоретично може да доведе до адитивен ефект при NMDA рецепторите и потенциално до повишена честота на възникване на нежелани лекарствени реакции. Проведено е проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на комбинация от по-високи дози декстрометорфан/хинидин (декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg) и мемантин 20 mg/ден. Няма значителна разлика в плазмената концентрация на декстрометорфан и декстрорфан преди

и след въвеждане на мемантин и няма ефект върху плазмената концентрация на мемантин преди и след въвеждане на декстрометорфан/хинидин. Плазмената концентрация на хинидин нараства с 20 –30 % при добавяне на мемантин. Не се забелязват фармакодинамични взаимодействия.

Дигоксин и други субстрати на Р-гликопротеин

Хинидин е инхибитор на Р-гликопротеин. Едновременното прилагане на хинидин и дигоксин, субстрат на Р-гликопротеин, води до нива на серумен дигоксин, които могат да са до два пъти по-високи. Концентрациите на дигоксин в плазмата трябва да се следят внимателно при пациенти, приемащи едновременно NUEDEXTA, а дозата дигоксин да се намали, колкото е необходимо. Други субстрати на Р-гликопротеин, при които може да се обмисли корекция на дозата, включват тикагрелор и дабигатран-етексилат.

Алкохол

Трябва да се внимава при едновременен прием на този лекарствен продукт в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система, които могат да увеличат риска от нежелани реакции, като сомнолентност и замаяност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на NUEDEXTA при бременни жени. Проучванията при животни (плъхове и зайци) показват токсичност за развитието, включително тератогенност и леталитет на ембриона (вж. точка 5.3).

Тъй като този лекарствен продукт може да увреди плода, той не се препоръчва при бременност и за жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Хинидин се отделя в кърмата, не е известно дали декстрометорфан се отделя в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ограничи лечението с NUEDEXTA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

В предклиничните проучвания не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NUEDEXTA не повлиява или повлиява пренебрежимо върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупредят за възможността за свързани с ЦНС ефекти като сомнолентност, замаяност и синкоп или влошено зрение (вж. точка 4.8) и да се посъветват да не шофират или работят с машини при възникване на тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на NUEDEXTA е изследвана в двойно сляпо, рандомизирано, контролирано с плацебо, многоцентрово проучване в продължение на 12 седмици при 326 пациенти с ПБА с основно заболяване ALS (60 %) или MS (40 %) и последваща открита разширена фаза с подгрупа пациенти от изпитването (253 пациента) за допълнителни 84 дни.

Най-често докладваните нежелани реакции са стомашно-чревни нарушения (като диария, гадене), нарушения на нервната система (като замаяност, главоболие, сомнолентност) и умора.

За NUEDEXTA са докладвани сериозни нежелани реакции; това са мускулна спастичност, дихателна недостатъчност и понижено насищане с кислород на кръвта.

Десет пациенти са прекъснали изпитваното лечение поради НЛР, един от тези пациенти поради сериозна НЛР (влошаваща се мускулна спастичност).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

В контролираната с плацебо, открита, разширена фаза на гореспоменатото клинично изпитване нежеланите реакции, за които се счита, че имат най-малкото вероятност за връзка с NUEDEXTA, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

- много чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- много редки ($\geq 1/10\,000$)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечесто	Намален апетит
	Рядко	Анорексия
Психични нарушения	Нечесто	Безпокойство
	Рядко	Бруксизъм, състояние на обърканост, депресивно настроение, депресия, дезориентация, събуждане твърде рано сутрин, изразен афект, халюцинации, импулсивно поведение, безразличие, безсъние, безпокойство, нарушение на съня
Нарушения на нервната система	Редки	Замаяност, главоболие, сомнолентност
	Нечести	Дисгеузия, хиперсомния, мускулна спастичност, синкоп, падане
	Редки	Нарушение на равновесието, анормална координация, дизартрия, нарушение на координацията при движение, парестезия, парепареза, седация
Нарушения на очите	Редки	Диплопия замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Морска болест, тинитус
Нарушения на сърцето	Нечести	Предсърдно-камерен блок първа степен, удължен QT при електрокардиограма
	Редки	Инфаркт на миокарда, палпитации, камерни екстрасистоли
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Епистаксис, фаринголарингеална болка, дихателна недостатъчност, ринорея, прозяване
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене
	Нечести	Коремна болка, констипация, сухота в устата, флатуленция, стомашен дискомфорт, повръщане
	Редки	Анормални изпражнения, диспепсия, гастрит, орална хипоестезия, орална парестезия, прокталгия, сух език
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени стойности на чернодробни ензими (GGT, AST, ALT)

	Редки	Жлъчни камъни, повишени стойности на билирубин в кръвта, отклонения в чернодробните функционални показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
	Редки	Еритема, хиперхидроза, лицева хипестезия, нощно изпотяване
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни спазми
	Редки	Мускулно-скелетна скованост, миалгия, болка във врата, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Астения, раздразнителност
	Редки	Дискомфорт в областта на гръдния кош, гръдна болка, втрисане, усещане за горещина, нарушения на походката, грипозни симптоми, пирексия, понижено насищане с кислород
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Редки	Скелетно нараняване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно.

Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Оценката и лечението при предозиране се основават на опита с отделните компоненти, декстрометорфан и хинидин. Метаболизмът на декстрометорфан се инхибира от хинидин, така че нежеланите реакции при предозиране, дължащи се на NUEDEXTA, могат да са по-тежки или по-упорити в сравнение с предозирането само с декстрометорфан.

При разработването на лекарствения продукт са проучени дозови комбинации декстрометорфан/хинидин, които съдържат до 6 пъти по-висока доза декстрометорфан и до 12 пъти по-висока доза хинидин. Най-честите нежелани реакции са леко до умерено гадене, замаяност и главоболие.

Декстрометорфан

Нежеланите реакции при предозиране с декстрометорфан включват гадене, повръщане, ступор, кома, дишателна недостатъчност, гърчове, тахикардия, свръхвъзбудимост и токсична психоза. Другите нежелани реакции включват атаксия, нистагъм, дистония, замъглено зрение и промени в мускулните рефлексии. Декстрометорфан може да повиши риска от серотонинов синдром, като този риск се увеличава при предозиране, особено ако е приет с други серотонергични средства, SSRI или трициклически антидепресанти.

Хинидин

Най-честите ефекти при остро предозиране са камерни аритмии и хипотония. Други признаци и симптоми на предозиране могат да включват повръщане, диария, тинитус, загуба на слух за високите честоти, световъртеж, замъглено зрение, диплопия, фотофобия, главоболие, обърканост и делириум.

Макар че терапевтичните дози хинидин при лечение на сърдечни аритмии или малария като цяло са ≥ 10 -кратно по-високи от дозата хинидин в този лекарствен продукт, при експозиции на хинидин, възможни след предозиране с NUEDEXTA, могат да възникнат сърдечни аритмии с потенциално летален изход, включително „torsades de pointes“.

Лечение при предозиране

Хинидин

Лечението за сърдечните нежелани реакции (хемодинамично нестабилна полиморфна камерна тахикардия (включително torsades de pointes)) е или незабавна кардиоверсия, или незабавно изкуствено ускоряване на сърдечния ритъм. Трябва да се избягват (ако е възможно) другите антиаритмични средства с действие от Клас I (прокаинамид) или Клас III. Лечението на хипотония и на другите признаци и симптоми трябва да е насочено към симптоматични и поддържащи мерки. Прилагането на активен въглен в обичайна доза от 1 g/kg на всеки 2 до 6 часа под формата на суспензия с чешмяна вода 8 ml/kg може да ускори системното елиминиране на хинидин, тази мярка трябва да се избягва при наличие на чревна непроходимост. Не са демонстрирани ползите на методите за подкиселяване на урината и диализа. Лекарствените средства, които забавят елиминирането на хинидин (циметидин, инхибитори на въглеродна анхидраза, тиазидни диуретици), трябва да се преустановят, освен ако не са абсолютно необходими.

Декстрометорфан

Лечението при предозиране с декстрометорфан трябва да е насочено към симптоматични и поддържащи мерки. Промивката на стомаха може да е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система; код по АТС: N07XX59

Декстрометорфанов хидробромид е фармакологично активна съставка, която действа върху централната нервна система (ЦНС). Хинидиновият сулфат е специфичен инхибитор на зависимия от CYP2D6 окислителен метаболизъм, който се използва за увеличаване на системната бионаличност на декстрометорфан.

Механизъм на действие

Не е известен точният механизъм, по който декстрометорфан упражнява терапевтичните си свойства при пациенти с псевдобулбарен афект. Хинидин повишава плазмените нива на декстрометорфан като инхибира конкурентно цитохром P450 2D6 (CYP2D6), който катализира главният път на биотрансформация на декстрометорфан.

Фармакодинамични ефекти

Декстрометорфан е агонист на сигма-1 рецепторите и неконкурентен антагонист на NMDA рецепторите. Освен това той показва афинитет към серотониновите транспортери (SERT) и към 5-HT1B/D рецептора. Счита се, че чрез свързването си с NMDA, сигма-1, SERT и 5-HT1B/D рецепторите, декстрометорфан има модулаторно действие върху невротрансмисията с участието на глутамат, моноамини (включително серотонин), както и функцията на йонния канал.

Клинична ефективност и безопасност

Ефикасността на декстрометорфан/хинидин за лечение на ПБА е демонстрирана при три рандомизирани, контролирани, двойнослепи, многоцентрови клинични изпитвания на пациенти с ПБА с основно заболяване амиотрофична латерална склероза (ALS) или множествена склероза (MS). Допуснатите пациенти са с диагноза ПБА, дефинирано като епизоди на неволни, неконтролируеми емоционални изблици на смях и/или плач, които са неуместни или несъответстващи на емоционалното състояние и настроение на пациента.

Във всички проучвания крайните точки за ефикасност са „Брой епизоди на смях и плач“ (епизоди на ПБА) и скорове на пациентите по Скалата на лабилността на Центъра за неврологични проучвания (Center for Neurologic Studies - Lability Scale, CNS-LS), одобрен въпросник от 7 точки за самостоятелно попълване, който дава количествена мярка за честотата и тежестта на ПБА. Скоровете по CNS-LS са в диапазона от минимум 7 (без симптоми) до максимум 35.

- Основно проучване (07-AVR-123)

В това контролирано с плацебо, 12-седмично проучване, 326 пациенти с ПБА, с основно заболяване ALS или MS, са рандомизирани да получават NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) или плацебо (n=109) в продължение на 12 седмици.

Пациентите са на възраст 25 до 80 години със средна възраст около 51 години. Приблизително 74 % са бели, 4 % чернокожи, 1 % са с азиатски и 19 % с латиноамерикански произход. 60 % от пациентите са с основно заболяване ALS и 40 % с основно заболяване MS. Всички пациенти имат клинично значими симптоми на ПБА, измерени по CNS-LS като скор 13 или повече.

Средният брой на епизоди на ПБА на изходно ниво (изчислено като общ брой епизоди, докладвани в продължение на до 7 дни преди лечение) е 4,7 в групата с NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 в групата с NUEDEXTA 15 mg/9 mg и 4,5 в групата с плацебо.

Средните скорове по CNS-LS на изходно ниво са 19,8 в групата с NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 в групата с NUEDEXTA 15 mg/9 mg и 19,9 в групата с плацебо.

За да се оценят дългосрочните данни, 253 пациенти, които са завършили двойно слепата фаза, имат възможността да влязат в открита разширена фаза, получавайки NUEDEXTA 23 mg/9 mg за допълнителни 84 дни.

Честотата на епизодите ПБА, съгласно измереното чрез „Брой епизоди“ в двете групи на лечение с NUEDEXTA, намалява значително в хода на проучването, с допълнително намаление от съответно 47 % и 49 % в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$ за двете сравнения).

Най-малките квадрати на средните скорове по CNS-LS намаляват значително в края на лечението при двете групи на лечение, в сравнение с плацебо (намаление от 8,2 пункта за NUEDEXTA 23 mg/9 mg, намаление от 7,5 пункта за NUEDEXTA 15 mg/9 mg, намаление 5,7 пункта за плацебо). Р-стойността за NUEDEXTA 23 mg/9 mg в сравнение с плацебо е $p=0,0002$ и за NUEDEXTA 15 mg/9 mg в сравнение с плацебо $p=0,008$.

12-седмичната открита фаза на проучването (през която всички получават NUEDEXTA 23 mg/9 mg) показва устойчивост на ефекта, наблюдаван през контролирания с плацебо период.

- Проучвания с комбинации от по-високи дози декстрометорфан/хинидин

Проведени са две допълнителни проучвания фаза III с прилагане на комбинация от по-висока доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg. По-високата доза хинидин, прилагана в тези

проучвания, води до приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция на декстрометорфан, отколкото при NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

Първото е 4-седмично проучване при пациенти с ПБА с основно заболяване ALS, а второто е 12-седмично проучване при пациенти с основно заболяване MS. При двете изпитвания измерителят на първичния резултат, CNS-LS и измерителят на вторичния резултат, „брой епизоди на смях и плач“, отбелязват статистически значимо намаление при комбинацията декстрометорфан/хинидин.

12-месечно, открито проучване на безопасността, което също прилага комбинация от по-висока доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg, включва 553 пациенти с ПБА, свързан с тридесет и четири различни неврологични заболявания. Приблизително 30 % от участниците в проучването са с диагнози, различни от ALS и MS, включително инсулт, травматично мозъчно нараняване, болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер и друга деменция, първична латерална склероза, прогресивна булбарна парализа и прогресивна супрануклеарна парализа. В това проучване са събирани само данни за безопасност, не са определяни нови сигнали за безопасността.

- Проучвания за оценка на ефектите върху сърцето

Ефектът на NUEDEXTA 23 mg/9 mg (след 7 последователни дози) върху удължаването на QTc е оценен в рандомизирано, двойно сляпо (освен за моксифлоксацин) контролирано с плацебо и с положителна контрола (400 mg моксифлоксацин), кръстосано, дълготрайно проучване на QT на гладно при 50 мъже и жени с нормално здраве с генотип CYP2D6 екстензивен метаболизатор (EM). Средните промени в QTc са 6,8 ms за NUEDEXTA 23 mg/9 mg и 9,1 ms за референтната положителна контрола (моксифлоксацин). Максималната средна (95 % горна доверителна граница) разлика спрямо плацебо след корекция при изходна стойност е 10,2 (12,6) ms. Тази изпитвана доза е достатъчна да представлява експозицията в стационарно състояние при пациенти с фенотип екстензивен метаболизатор на CYP2D6.

Ефектите от свръхтерапевтичните дози декстрометорфан/хинидин (23 mg/26 mg и 46 mg/53 mg, за 7 последователни дози) върху удължаването на QTc са оценени по рандомизиран, контролиран с плацебо, двойно сляп, кръстосан дизайн с допълнително открито, с положителна контрола (400 mg моксифлоксацин) рамо при 36 здрави индивиди. Максималните средни (95 % горна доверителна граница) разлики в сравнение с плацебо след корекция при изходно ниво са 10,2 (14,6) и 18,4 (22,7) ms след дози декстрометорфан/хинидин от съответно 23 mg/26 mg и 46 mg/53 mg. Свръхтерапевтичните дози са достатъчни да представляват увеличената експозиция на хинидин, дължаща се на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ и нарушения на функциите на органите.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с NUEDEXTA във всички подгрупи на педиатричната популация с ПБА (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След единични и многократни комбинирани дози NUEDEXTA 23 mg/9 mg при пациентите има приблизително 20-кратно нарастване на експозицията на декстрометорфан в сравнение с пациенти без хинидин.

След многократни дози NUEDEXTA 23 mg/9 mg и NUEDEXTA 15 mg/9 mg, максималните плазмени концентрации (C_{max}) на декстрометорфан са достигнати приблизително 3 до 4 часа след прилагане на дозата, а максималните плазмени концентрации на хинидин са достигнати приблизително 2 часа след прилагане на дозата.

При екстензивните метаболизатори средните стойности $C_{\max}$ и AUC_{0-12} на декстрометорфан и декстрорфан нарастват от 15 mg до 23 mg, а средните стойности $C_{\max}$ и AUC_{0-12} за хинидин са сходни.

Средната плазмена $C_{\max}$ на хинидин след NUEDEXTA 15 mg/9 mg два пъти на ден при пациенти с ПБА е 1 до 3 % от терапевтичните концентрации, свързани с антиаритмична ефикасност (2 до 5 $\mu\text{g/ml}$).

NUEDEXTA може да се приема при хранене, тъй като храната не влияе значително на експозицията на декстрометорфан и хинидин.

Разпределение

След прилагане на комбинирания продукт, свързването с протеини по същество остава същото, както след прилагане на отделните компоненти; декстрометорфан се свързва с протеина до приблизително 60 – 70 %, а хинидин се свързва с протеина до приблизително 80 – 89 %.

Биотрансформация и елиминиране

Декстрометорфан се метаболизира бързо от CYP2D6 до своя основен метаболит, декстрорфан, който се глюкоронира бързо и се елиминира през бъбреците. Хинидиновият компонент на NUEDEXTA служи за селективно инхибиране на зависимия от CYP2D6 окислителен метаболизъм на декстрометорфан, като по този начин увеличава плазмените концентрации на декстрометорфан. Счита се, че при наличие на хинидин зависимият от CYP3A4 окислителен метаболизъм играе по-голяма роля в елиминирането на декстрометорфан.

След приложение на NUEDEXTA 23 mg/9 mg на 14 екстензивни метаболизатори, елиминационният полуживот на декстрометорфан е 18,8 часа, а елиминационният полуживот на хинидин е 9,6 часа.

Хинидин се метаболизира от CYP3A4. Съществуват няколко хидроксилирани метаболити на хинидин. Главният метаболит е 3-хидроксихинидин, който се счита за най-малко наполовина фармакологично активен като хинидин по отношение на ефектите върху сърцето като удължаване на QT. Понастоящем са налични ограничени данни за размера на ефекта от инхибиторите на CYP3A4 върху фармакокинетичните параметри на хинидин и неговите метаболити, включително за потенциала за натрупване в стационарно състояние.

Когато pH в урината е по-ниско от 7, около 20 % от въведения хинидин се появява непроменен в урината, но този дял пада до едва 5 %, когато урината е по-алкална. Бъбречният клирънс включва едновременно гломерулна филтрация и активна тубулна секреция, които намаляват от (pH-зависима) тубулна резорбция.

Линейност/нелинейност

Плазмените концентрации на декстрометорфан и декстрорфан са пропорционални на дозата декстрометорфан при наличие на фиксирана доза хинидин, като тази съдържаща се в NUEDEXTA. Плазмените концентрации на хинидин са пропорционални на дозата хинидин.

In vitro проучвания за взаимодействие с CYP P450

Потенциалът на декстрометорфан и хинидин да инхибират или индуцират цитохром P450 *in vitro* е оценен при човешки микросоми. Декстрометорфан не инхибира (инхибиране <20 %) нито един от тестваните изоензими: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 в човешки чернодробни микросоми при концентрации до 5 μM . Хинидин не инхибира (инхибиране <30 %) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 или CYP3A4 в човешки микросоми при концентрации до 5 μM . Хинидин инхибира CYP2D6 с половината максимална инхибираща концентрация (IC_{50}) на стойност по-малка от 0,05 μM . Декстрометорфан и хинидин не индуцират CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в човешки хепатоцити при концентрации до 4,8 μM .

In vitro проучвания за взаимодействие с транспортерите

Въз основа на резултатите от проучванията за инхибиране на транспортерите не се очакват взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, свързани с инхибиране от декстрометорфан на P-gp OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 или BSEP при лечение с NUEDEXTA.

Демонстрирано е, че декстрометорфан е лек/умерен инхибитор на транспортер OCT1 *in vitro*. Не е известно клиничното значение на това наблюдение във връзка с лекарствата, които са субстрати на OCT1.

Позовавайки се на литературата, не се очакват взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ в резултат на инхибиране от хинидин на OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 и MATE2-K.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин не е проучена систематично при пациенти в старческа възраст (>65 години), въпреки че такива пациенти са включени в клиничната програма (14 % ≥ 65 години, 2 % ≥ 75 години).

Фармакокинетичен анализ на популация от 170 пациенти (148 пациенти на възраст <65 години и 22 пациенти на възраст ≥ 65 години) с прилагане на декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg разкрива сходна фармакокинетика при пациенти на възраст <65 години и тези на възраст ≥ 65 години.

Пол

Фармакокинетичен анализ на популацията, основан на данни от 109 пациенти (75 мъже; 34 жени), не показва очевидни разлики между половете във фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин.

Раса

Фармакокинетичен анализ на популацията, основан на данни от 109 пациенти (21 бели; 71 латиноамериканци, 18 чернокожи), не показва очевидни разлики между расите във фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин.

Бъбречно увреждане

В проучване на комбинираната доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg два пъти на ден при 12 пациенти с леки (CLCR 50 – 80 ml/min) или умерени (CLCR 30 – 50 ml/min) бъбречни увреждания (по 6 във всяка група) в сравнение с 9 здрави индивиди (с пол, възраст и диапазон на теглото еднакви с тези на пациентите с увреждания) пациентите показват малки разлики във фармакокинетиката на хинидин или декстрометорфан в сравнение със здрави индивиди. Поради това не се налага корекцията на дозата при леко или умерено бъбречно увреждане. Декстрометорфан/хинидин не е проучван при пациенти с тежки бъбречни увреждания.

Чернодробно увреждане

В проучване на комбинираната доза декстрометорфан 23 mg/хинидин 26 mg два пъти на ден при 12 пациенти с леки или умерени чернодробни увреждания (определено по метода на Child-Pugh, по 6 във всяка група) в сравнение с 9 здрави индивиди (с пол, възраст и диапазон на теглото, еднакви с тези на пациентите с увреждания) пациентите с умерени чернодробни увреждания показват сходни AUC и C_{max} и клирънс за декстрометорфан в сравнение със здрави индивиди. Лекото до умерено чернодробно увреждане оказва слаб ефект върху фармакокинетиката на хинидин. Хинидиновият клирънс остава незасегнат, макар че нараства обемът на разпределение, което води до нарастване на елиминационния полуживот. Пациентите с умерени чернодробни увреждания показват увеличена честота на нежелани реакции. Поради това не се изисква корекция на дозата при пациенти с леки или умерени чернодробни увреждания, макар че трябва да се обмисли допълнително наблюдение за нежелани реакции при пациенти с умерени чернодробни увреждания. Увеличението на дозата,

ако е оправдано, трябва да се предприема внимателно при тези пациенти. Нито самостоятелно приеман декстрометорфан, нито декстрометорфан/хинидин са оценени при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

Фармакогеномика

Компонентът хинидин е предназначен да инхибира CYP2D6, така че да може да се постигне по-голяма експозиция на декстрометорфан в сравнение със самостоятелен прием на декстрометорфан. При приблизително 7 – 8 % от лицата с европейски произход, 3 – 6 % от чернокожите лица с африкански произход, 2 – 3 % от лицата с арабски произход и 1 – 2 % от лицата с азиатски произход като цяло липсват способности да се метаболизират субстрати на CYP2D6 и те се класифицират като слаби метаболизатори (Poor Metabolizer, PM). Не се очаква хинидиновият компонент да допринесе за ефективността на NUEDEXTA при PM, но нежеланите реакции от него все пак са възможни.

Приблизително 1-10 % от лицата с европейски произход, 5-30 % от чернокожите лица с африкански произход, 12-40 % от лицата с арабски произход и 1 % от лицата с азиатски произход показват увеличена метаболитна дейност за субстрати на CYP2D6 и се класифицират като свръхбързи метаболизатори (Ultra-rapid Metabolizer, UM). При такива UM-пациенти декстрометорфан се метаболизира бързо, което води до по-ниски, потенциално субтерапевтични концентрации.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на декстрометорфан/хинидин при педиатрични пациенти не е проучена (вж. точка 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск от генотоксичност или карциногенен потенциал, нито увреждане на фертилитета.

При проучвания на ембриофеталната токсичност и токсичността за развитието (плъхове и зайци) на декстрометорфанов хидробромид/хинидинов сулфат са наблюдавани аномалии при средни и високи дози с намалена осификация спрямо най-ниската доза при плъхове, която е съответно приблизително 1 и 50 пъти по-висока от дозата при хората в размер на 30/18 mg/ден на база mg/m². Дозата, при която няма ефекти при зайци е 2 и 60 пъти по-висока от препоръчителната за хората доза.

В проучване на пренаталното и постнаталното развитие се наблюдава леко изоставане в развитието на потомството при средни и високи дози. Преживеемостта и теглото на малките са леко понижени спрямо най-ниската доза, което се равнява на съответно около 1 и 50 пъти повече от дозата от 30/18 mg/kg за хора на база mg/m² за декстрометорфан хидробромид и хинидин-сулфат, съответно.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Кроскармелоза натрий

Целулоза, микрокристална

Силициев диоксид, колоиден безводен

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин
Титаниев диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Глазура от шеллак (20 % естерифицирана)
Пропиленгликол
Титаниев диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка. Всяка бутилка е опакована в картонена опаковка.
Вид опаковка: 60 капсули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/853/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{MM/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF London
ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните данни на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускане на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува обучителна програма с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и съгласуване с националния компетентен орган във всяка държава членка, в която се продава Nuedexta, при пускане и след пускане на пазара, на всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват Nuedexta, са предоставени следните документи:

- Кратка характеристика на продукта (КХП)
- Обучителен материал за медицински специалисти (МС)
- Сигнални карти на пациентите

Обучителният материал за медицински специалисти трябва да подпомага при събиране и оценка на съответните данни за пациента относно съществуващи съпътстващи заболявания и тяхното медикаментозно лечение, преди начало на терапията с Nuedexta. Освен това обучителният материал за медицински специалисти трябва да предоставя информация за следните съображения за безопасност и за действията, необходими за намаляване на рисковете:

- Употреба, несъобразена с одобрените показания
- Алергични реакции
- Сърдечни ефекти (удължаване на QT), включително предварително съществуващи сърдечносъдови заболявания и клинично значими електролитни дисбаланси
- Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, включително участие на субстрати и инхибитори на CYP2D6.
- Серотонинов синдром
- Едновременно прилагане на силен инхибитор на CYP3A4
- Неправлна употреба и злоупотреба с лекарството
- Клинично значими електролитни нарушения

Сигналната карта на пациента се предоставя на всички пациенти с инструкции да я носят винаги със себе си. Картата трябва да съдържа данни, които да предупредят всеки медицински специалист, имащ отношение към лечението на пациента, че този пациент се лекува с Nuedexta и за вероятността от взаимодействия, ако се добави друго лечение, когато пациентът е на лечение с Nuedexta.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА (60 твърди капсули) – NUEDEXTA
15 mg/9 mg капсули**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 15,41 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ,
АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/833/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА ПРИСЪСТВАТ НА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА (60 твърди капсули) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 15,41 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/833/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА (60 твърди капсули) – NUEDEXTA
23 mg/9 mg капсули**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 23 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 23,11 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/833/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА ПРИСЪСТВАТ НА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА (60 твърди капсули) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 23 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 23,11 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/833/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ – NUEDEXTA 15 mg/9 mg капсули: ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 13 КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 15,41 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

13 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ОЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

За достъп до капсулите:

1. Стиснете и хванете при издатините отгоре и отдолу (▼▲)
2. Издърпайте картата вдясно (➤)

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/833/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОПАКОВКА ТИП „РЪКАВ“ НА БЛИСТЕРА (13 твърди капсули) – NUEDEXTA
15 mg/9 mg капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин

2. ИМЕ И НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДНИ 1-7

ден 1

ден 2

ден 3

ден 4

ден 5

ден 6

ден 7

НАЧАЛОТО НА ДЕН 8

ден 8

ден 9

ден 10

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

NUEDEXTA 15 mg/9 mg твърди капсули

NUEDEXTA 23 mg/9 mg твърди капсули

декстрометорфан/хинидин (dextromethorphan /quinidine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NUEDEXTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NUEDEXTA
3. Как да приемате NUEDEXTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NUEDEXTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NUEDEXTA и за какво се използва

NUEDEXTA е комбинация от две активни вещества.

- Декстрометорфан действа върху мозъка.
- Хинидин увеличава количеството декстрометорфан в организма, като блокира разграждането на декстрометорфан в черния дроб.

NUEDEXTA е показан за симптоматично лечение на псевдобулбарен афект (ПБА) при възрастни (вж. точка 4.4). ПБА е неврологично разстройство, характеризиращо се с епизоди на неволни, неконтролируеми емоционални изблици на смях и/или плач, които не отговарят на Вашето емоционално състояние или настроение.

NUEDEXTA може да помогне да намалите честота на епизодите на ПБА.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NUEDEXTA

Не приемайте NUEDEXTA

- ако сте алергични към декстрометорфан, хинидин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако в миналото сте имали ниски нива на кръвни клетки, причинени от хинидин, хинин или мефлохин (може да проявявате склонност към по-лесно кървене или по-лесно образуване на синини от обикновено)
- ако в миналото сте имали чернодробно заболяване (хепатит), причинено от хинидин
- ако в миналото сте имали заболяване, наречено лупус-подобен синдром, което се причинява от хинидин (това може да причини болки в ставите, кожен обрив, прекалена чувствителност на кожата към слънцето и общо усещане за влошено здраве).
- ако вече приемате лекарства, съдържащи хинидин, хинин или мефлохин. Това са лекарства, които се използват за лечение на малария или проблеми със сърдечния ритъм.
- ако страдате от проблем със сърцето, наречен „пълен сърдечен блок“ или „синдром на удължения QT-интервал“, или сте имали проблем със сърцето, наречен „torsades de pointes“.

- ако приемате лекарство, наречено тиоридазин, което се използва за психически заболявания, но може да засегне и сърцето.
- ако приемате или сте приемали през последните две седмици определени лекарства за депресия, наречени инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори), като фенелзин и моклобемид.

Моля, попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни дали нещо от горепосоченото се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете NUEDEXTA, ако:

- Вие или член на Вашето семейство понастоящем има или е имал в миналото някакви сърдечни заболявания или проблеми. Това лекарство може да причини промени в сърдечния ритъм. Ако имате определени проблеми със сърцето или в момента приемате определени други лекарства, NUEDEXTA може да не е подходящ за Вас или може да се наложи Вашият лекар да следи работата на сърцето Ви при започване на NUEDEXTA.
- ако получите симптоми като сърцебиене или прилошаване, които могат да бъдат признак за проблеми със сърцето.
- ако развиете симптоми на алергична реакция като подуване на гърлото или езика, затруднено дишане, замаяност, температура, обрив или сenna хрема след прием на това лекарство.
- ако получите симптоми като образуване на синини, подкожно кървене, кървене от носа и/или кървене на венците, тъй като това може да бъде признак за ниски нива на кръвните клетки, наречени тромбоцити (тромбоцитопения).
- ако получите симптоми като пожълтяване на кожата или очите, потъмняване на урината, гадене или повръщане, загуба на апетит, коремни болки и температура, тъй като това може да бъде признак на предизвикан от лекарството хепатит (възпаление на черния дроб).
- ако страдате от заболяване, наречено миястения гравис (автоимунна невромускулно заболяване, което причинява слабост в мускулите и отпадналост).
- ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците. В зависимост от тежестта на проблемите, Вашият лекар ще обмисли внимателно дали това лекарство е подходящо за Вас и ще Ви наблюдава внимателно за възможни нежелани реакции.
- ако проявявате склонност към падане. Това лекарство може да причини замаяност и е възможно да се наложи да обсъдите с Вашия лекар подходящи предпазни мерки, за да се намали рискът от падане.
- ако в даден момент сте страдали от сериозно заболяване, наречено „серотонинов синдром“, което може да бъде причинено от определени лекарства, напр. антидепресанти. Симптомите на серотонинов синдром включва безпокойство, високо кръвно налягане, мускулни спазми и тикове, висока температура, обилно потене, втрисане и треперене.
- ако в миналото сте злоупотребявали с лекарствени средства. Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за признаци за неправилна употреба или злоупотреба с NUEDEXTA.

Спрете приема на NUEDEXTA и незабавно потърсете лекарска помощ, ако възникне някой от горните симптоми.

Деца и юноши

NUEDEXTA не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и NUEDEXTA

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Много е важно да информирате Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като тези лекарства никога не трябва да се приемат заедно с NUEDEXTA:

- лекарства, съдържащи хинидин, хинин или мефлохин. Това са лекарства, които се използват за лечение на малария или проблеми със сърдечния ритъм,
- тиоридазин, лекарство за лечение на шизофрения и психоза, което може да засегне сърцето,
- определени лекарства за депресия, наречени инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори, например фенелзин и моклобемид). Не приемайте NUEDEXTA, ако сте приемали тези антидепресанти през последните две седмици и оставете най-малко 14 дни след спиране на NUEDEXTA, преди да започнете прием на MAO инхибитори.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за нежелани реакции:

- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, като кетоконазол, итраконазол, флуконазол
- лекарства, използвани за лечение на инфекция на ХИВ и СПИН, като атазанавир, индинавир, нелфинавин, ритонавир, саквинавир, апренавир, фозампренавир
- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза, които съдържат кларитромицин, аритромицин, телитромицин, еритромицин и рифампицин
- лекарства, използвани за лечение на различни сърдечни заболявания, като дилитиазем, верапамил, дигоксин, флекаинид и бета-блокери (като метопролол)
- лекарства, използвани за предотвратяване на гадене и повръщане при химиотерапия и след операция, като апрепитант
- определени лекарства, използвани за лечение на депресия, включително нортриптилин, дезипрамин, пароксетин, имипрамин и амитриптилин, нефазодон
- жълт кантарион, лекарство с растителен произход, което се използва за лечение на депресия
- лекарства, използвани за лечение на шизофрения и други психични разстройства, като халоперидол, перфеназин, арипипразол и хлорпромазин
- определени лекарства, използвани за предотвратяване образуване на кръвни съсиреци при пациенти със сърдечни заболявания с риск от инсулт, като тикагрелор и дабигатран етексилат
- тамоксифен, използван за лечение или профилактика на някои видове рак
- атомоксетин, използван за лечение на хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието (ХРНВ)
- лекарства за намаляване на болката и/или кашлицата като кодеин и хидрокодон
- лекарства за лечение на епилепсия или пристъпи като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал

Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за нежелани реакции и/или ще коригира дозата на другото лекарство или на NUEDEXTA.

NUEDEXTA с храна, напитки и алкохол

Не трябва да пиете сок от грейпфрут или да ядете грейпфрути, докато приемате NUEDEXTA, тъй като това може да увеличи вероятността от сериозни нежелани реакции.

Бъдете внимателни, ако консумирате алкохол, докато приемате NUEDEXTA, тъй като това може да увеличи риска от нежелани реакции като замаяност и сънливост.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Тъй като NUEDEXTA може да увреди плода, употребата му не се препоръчва при бременност или ако сте в детеродна възраст и не използвате контрацепция. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от приема на лекарството в тези ситуации.

Не е известно дали активните вещества на NUEDEXTA се отделят в кърмата. Вашият лекар ще реши дали трябва да приемате това лекарство, докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

NUEDEXTA може да предизвика замаяност. Ако това се случи на Вас, не шофирайте и не работете с машини.

NUEDEXTA съдържа лактоза.

Ако сте уведомени от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него/нея, преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате NUEDEXTA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начало на лечението (първите 4 седмици):

Вашият лекар ще започне лечението с NUEDEXTA 15 mg/9 mg капсули, които трябва да се приемат, както следва:

- През първите седем дни на лечение: една капсула на ден, приемана сутрин.
- От осмия ден на лечение нататък: две капсули на ден, една сутрин и една вечер, на 12 часа.

След 4 седмици:

Вашият лекар ще Ви прегледа внимателно. В зависимост от повлияването Ви при лечение, лекарят може да реши:

- да продължи лечението с NUEDEXTA 15 mg/9 mg капсули, или
- да Ви назначи по-висока доза и да предпише NUEDEXTA 23 mg/9 mg капсули.

Независимо от дозата NUEDEXTA, която Ви е предписана:

- продължете лечението със: две капсули на ден (една капсула на всеки 12 часа).

Прилагане при по-възрастни пациенти

Не се изисква специална корекция на дозата NUEDEXTA при по-възрастни пациенти.

Как да приемате NUEDEXTA

Капсулите трябва да се приемат перорално (през устата), със или без храна, в приблизително един и същи час всеки ден. Когато приемате две капсули в рамките на 24 часа, трябва да оставите 12 часа между дозите.

Ако сте приели повече от необходимата доза NUEDEXTA

Ако сте приели повече капсули от необходимото, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Нежеланите реакции, наблюдавани при това лекарство, могат да възникват по-често или да се влошат и Вашият лекар може да направи някои изследвания и да Ви наблюдава по-внимателно.

Симптомите на предозиране с декстрометорфан включват гадене, повръщане, ступор, кома, дишателна недостатъчност, гърчове, ускорен сърдечен ритъм, свръхвъзбудимост и токсична психоза. Другите ефекти включват загуба на координация при движение (атаксия), неволни движения на очите (нистагъм), учестено свиване на мускулите (дистония), замъглено зрение и промени в мускулните рефлексии. Декстрометорфан може да увеличи риска от серотонинов синдром (*вж. Предупреждения и предпазни мерки и Възможни нежелани реакции*).

Симптомите на предозиране с хинидин включват неравномерен сърдечен ритъм и ниско кръвно налягане и може да включват също повръщане, диария, шум в ушите, загуба на слух за високите честоти, световъртеж, замъглено зрение, диплопия, увеличена чувствителност на

очите към светлината, главоболие, обърканост и делириум (характеризира се със загуба на внимание, слаба памет, дезориентация, нарушен говор).

Ако сте пропуснали да приемете NUEDEXTA

Ако сте пропуснали да приемете 1 или повече капсули, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози. Вземете следващата доза в обичайното време и се уверете, че са изминали 12 часа между двете дози.

Ако сте спрели приема на NUEDEXTA

Не спирайте приема на това лекарство, без първо да се консултирате с Вашия лекар, дори ако започнете да се чувствате по-добре. Спирането на лечението може да доведе до връщане на симптомите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите тежки симптоми, включително възбуда, високо кръвно налягане, безпокойство, мускулни спазми и тикове, висока температура, обилно потене, втрисане и треперене. Те може да са признак на сериозно заболяване, наречено „серотонинов синдром“.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някое от следните неща:

- прекалена скованост на мускулите (спастичност)
- прекалено бързо или повърхностно дишане (дихателна недостатъчност) и/или посиняване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са стомашно-чревни нарушения (например диария, гадене), нарушения на нервната система (например замаяност, главоболие, сънливост) и умора.

Ако възникне някое от гореизброените, спрете приема на капсулите и незабавно уведомете Вашия лекар

По-долу е даден списък на всички други нежелани реакции:

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 от 10 души)

- диария, гадене
- замаяност, главоболие, сънливост
- умора

Нечести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 от 100 души)

- намален апетит
- безпокойство
- нарушено усещане за вкус (дисгеузия), сънливост (хиперсомния), мускулна спастичност, припадъци (синкоп), падания
- болест на пътуването или морска болест, шум в ушите (тинитус)
- проблеми със сърцето като бавно, бързо или неравномерно биене на сърцето или променени резултати при електрокардиограма (ЕКГ – удължаване на QTn)

- Коремна болка, запек, сухата в устата, газове (флатуленция), стомашен дискомфорт, повръщане
- повишени чернодробни ензими (GGT, AST, ALT)
- обрив
- мускулни спазми
- слабост (астения), раздразнителност

Редки

(могат да засегнат до 1 от 1000 души)

- загуба на апетит (анорексия)
- скърцане със зъби (бруксизъм), състояние на обърканост, депресивно настроение, депресия, дезориентация (напр. загуба на усета за време, посока и трудност при разпознаване на лица и места), събуждане твърде рано сутрин, намалена емоционална експресивност (изравнен афект), халюцинации, импулсивно поведение, безразличие, безсъние, безпокойство, нарушение на съня
- нарушение на равновесието, нарушена координация, затруднен говор (дизартрия), нарушена координация при движение, иглички/гъделичкане или изтръпване (парестезия), загуба на чувствителност или функция на долните крайници (парапареза), седация
- двойно виждане, замъглено зрение
- сърдечен пристъп (инфаркт на миокарда), сърцебиене
- кръвотечение от носа, болки в гърлото, прекалено бавно или повърхностно дишане (дихателна недостатъчност), хрема, прозяване
- променени изпражнения, лошо храносмилане, възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит), изтръпване и необичайно усещане в устата, ректална болка, сух език
- камъни в жлъчката, повишени нива на билирубин в кръвта, отклонения в функционалните чернодробни показатели
- зачервяване на кожата (еритема), обилно потене (хиперхидроза), загуба на усещане или изтръпване на лицето, нощно изпотяване
- мускулно-скелетна скованост, болка в мускулите (миалгия), болка във врата, болка в крайниците
- необичайно често уриниране през деня
- сексуални нарушения
- дискомфорт в областта на гърдния кош, гърдна болка, втрисане, усещане за горещина, нарушения на походката (трудност при ходене), грипоподобни симптоми, треска, понижено насищане с кислород на кръвта
- счупване на костите (скелетно нараняване)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите какъвто и да е нежелан лекарствен reaction, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NUEDEXTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката, блистера и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NUEDEXTA

- Активните вещества са:
Всяка капсула NUEDEXTA 15 mg/9 mg съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 15,41 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.

Всяка капсула NUEDEXTA 23 mg/9 mg съдържа декстрометорфанов хидробромид монохидрат, еквивалентно на 23,11 mg декстрометорфан и хинидинов сулфат дихидрат, еквивалентно на 8,69 mg хинидин.
- Останалите съставки са кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и желатин, титаниев диоксид (E171), червен железен оксид (E172), печатно мастило (глазура от шеллак, пропиленгликол, титаниев диоксид (E171)).

Как изглежда NUEDEXTA и какво съдържа опаковката

Всяка бутилка е направена от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка и съдържа 60 твърди капсули. Всяка бутилка е поставена в картонена опаковка.

Само за NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Блистерната опаковка се състои от прозрачен PVC филм, запечатан с алуминиево фолио и съдържа 13 твърди капсули. Всеки блистер е опаковка тип „ръкав“. Опаковката е предназначена да се използва през първите 10 дни от лечението.

Описание:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg е керемиденочервена желатинова капсула, размер 1, с надпис „DMQ/20-10“, отпечатан с бяло мастило върху капсулата.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg е керемиденочервена желатинова капсула, размер 1, с надпис „DMQ/20-10“ отпечатан с бяло мастило върху капсулата и три бели ленти по дължината на окръжността.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3DF London
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.