

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA 1
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 15,41 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 119,1 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Cihlově červená želatinová tobolka, velikost 1, s „DMQ / 20-10“ vytlačeným bílým inkoustem na tobolce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NUEDEXTA je indikován k symptomatické léčbě pseudobulbárního afektu (PBA) u dospělých (viz bod 4.4). Účinnost byla studována pouze u pacientů se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou nebo roztroušenou sklerózou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku NUEDEXTA je 15 mg/9 mg jednou denně. Doporučený režim titrování dávky je navržen dále:

- Týden 1 (den 1–7):
Pacient by měl užívat jednu tobolku přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg jednou denně ráno po dobu prvních sedmi dnů.
- Týden 2–4 (den 8–28):
Pacient by měl užívat jednu tobolku přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denně, jednu ráno a jednu večer, v časovém odstupu 12 hodin po dobu 21 dní.
- Od týdne 4 dále:
Jestliže je klinická odpověď na přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg adekvátní, mělo by se pokračovat s dávkou, která byla užívána v týdnu 2–4.

Jestliže klinická odpověď na přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg není adekvátní, měl by být předepsán přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg pro užití dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, v časovém odstupu 12 hodin.

Maximální denní dávka přípravku NUEDEXTA po týdnu 4 je 23 mg/9 mg dvakrát denně.

V případě, že dojde k vynechání dávky, neměl by pacient užívat další dávku, ale měl by užít další předepsanou dávku v obvyklém čase. V rámci časového období 24 hodin by se neměly užívat více než 2 tobolky v časovém odstupu 12 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku ≥ 65 let, aby bylo možné vytvořit závěry ohledně toho, zda je odpověď těchto pacientů ve smyslu účinnosti či bezpečnosti odlišná. Populační analýza farmakokinetiky odhalila podobnou farmakokinetiku u pacientů < 65 let a u pacientů ve věku ≥ 65 let (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin či jater není úprava dávky nutná (viz bod 4.4). Jelikož byl ovšem pozorován trend ve smyslu zvýšené incidence nežádoucích účinků u pacientů se středně těžkou poruchou jater, je u těchto pacientů doporučeno další monitorování nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou jater (Child-Pugh C) nebo s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) by měla být možná rizika spojená s použitím tohoto léčivého přípravku vyhodnocena v kontextu léčebné potřeby (viz bod 5.2).

Genotyp CYP2D6

Úprava dávky není u pacientů s nefunkčním enzymem CYP2D6, označovaných jako pomalí metabolizátoři (PM), nutná. Úprava dávky není nutná u pacientů se zvýšenou aktivitou CYP2D6, označovaných jako ultrarychlí metabolizátoři (UM), viz bod 5.2. V případě neadekvátní klinické odpovědi viz doporučený režim titrování dávky.

Pediatrická populace

U pediatrické populace není v symptomatické léčbě pseudobulbárního afektu použití přípravku NUEDEXTA relevantní.

Způsob podání

Tobolky by se měly užívat perorálně každý den v přibližně stejném čase. Při užívání dvou tobolek během 24 hodin je doporučený interval mezi dávkami 12 hodin. Tobolky mohou být užívány se stravou nebo bez ní.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivé látky nebo některou z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.

Pacienti s anamnézou trombocytopenie, hepatitidy, útlumu kostní dřeně či syndromu podobnému lupusu navozených chinidinem, chininem či meflochinem (viz bod 4.4).

Pacienti souběžně léčení chinidinem, chininem nebo meflochinem (viz bod 4.5).

Pacienti s prodlouženým intervalem QT, vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo anamnézou naznačující komorovou tachykardii typu torsades de pointes (viz bod 4.4).

Pacienti dostávající souběžnou léčbu thioridazinem, léčivým přípravkem, který významně prodlužuje QT interval a který je primárně metabolizován cestou CYP2D6. Interakce s přípravkem NUEDEXTA může zesilovat účinek na QT interval (viz body 4.4 a 4.5).

Pacienti s kompletním síňokomorovým (AV) blokem bez implantovaného kardiostimulátoru nebo pacienti s vysokým rizikem kompletního AV bloku (viz bod 4.4).

Pacienti užívající inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) nebo ti, kteří užívali IMAO během předcházejících 14 dní z důvodu závažných a potenciálně fatálních lékových interakcí, včetně serotoninového syndromu. Léčba IMAO nesmí být zahájena po dobu minimálně 14 dní po ukončení užívání přípravku NUEDEXTA (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek NUEDEXTA je vhodný pouze k léčbě pseudobulbárního afektu, nikoli v případě jiných příčin emoční lability. Pseudobulbární afekt je následkem neurologických onemocnění postihujících mozek nebo následkem poranění mozku a je definován jako epizody mimovolních, nekontrolovatelných emocionálních projevů smíchu a/nebo pláče, které jsou nepatřivé nebo neodpovídají emocionálnímu stavu či náladě pacienta. Před zahájením léčby přípravkem NUEDEXTA musí být pacienti pro potvrzení diagnózy pseudobulbárního afektu kompletně vyšetřeni. V diagnostice je ústřední přítomnost základního neurologického onemocnění, o němž je známo, že způsobuje pseudobulbární afekt, a potvrzení, že epizody emocionálních projevů jsou nepatřivé nebo neodpovídají emocionálnímu stavu či náladě pacienta.

Trombocytopenie

Chinidin ve vyšších dávkách než u přípravku NUEDEXTA může způsobit potenciálně závažnou nebo fatální trombocytopenii imunitního původu. Riziko trombocytopenie spojené s nižší dávkou chinidinu v přípravku NUEDEXTA není známo. Vzniku trombocytopenie mohou předcházet nespecifické symptomy, jako jsou točení hlavy, zimnice, horečka, nauzea a zvracení, nebo se tyto symptomy mohou objevovat společně s trombocytopenií. Pokud se objeví trombocytopenie, musí být užívání přípravku NUEDEXTA okamžitě přerušeno, dokud se nevyjasní, že trombocytopenie nesouvisí s léčivým přípravkem. Podobně by se tento léčivý přípravek neměl znovu používat u senzibilizovaných pacientů, protože se může objevit rychlejší a závažnější trombocytopenie než při prvním záchvatu. Přípravek by se neměl používat v případě podezření na trombocytopenii imunitního původu na základě strukturálně podobných léčivých látek včetně chininu a meflochinu, protože může dojít ke zkřížené senzitivitě. Trombocytopenie související s chinidinem obvykle, ale nikoli vždy, ustoupí během několika dní po ukončení podávání senzibilizujícího léčivého přípravku.

Další hypersenzitivní reakce

Chinidin ve vyšších dávkách je také spojován se vznikem syndromu podobného lupusu, který zahrnuje polyartridu, někdy s pozitivním testem na antinukleární protilátky. Další související stavy zahrnují vyrážku, bronchospasmus, lymfadenopatii, hemolytickou anémii, vaskulitidu, uveitidu, angioedém, agranulocytózu, sicca syndrom, myalgii, zvýšení sérových hladin muskuloskeletálních enzymů a pneumonii. Dextromethorfan může být také spojován s reakcemi z přecitlivělosti, včetně kopřivky, angioedému a obtížného dýchání.

Hepatotoxicita

U pacientů dostávajících chinidin byla hlášena hepatitida, včetně granulomatózní hepatitidy, obecně během prvních několika týdnů terapie. Onemocnění se může projevovat horečkou a může se také objevit trombocytopenie nebo jiné příznaky přecitlivělosti. Pokud se objeví hepatitida, mělo by být užívání přípravku NUEDEXTA přerušeno až do doby, dokud se neobjasní, že tato hepatitida nesouvisí s léčbou. Většina případů ustoupí po ukončení užívání chinidinu.

Účinky na srdce

Přípravek NUEDEXTA má potenciál způsobit prodloužení QTc intervalu a navodit tak komorovou tachykardii typu torsades de pointes. Před zahájením terapie by měla být korigována hypokalemie

a hypomagnezemie a během léčby by měly být monitorovány sérové hladiny draslíku a hořčíku, jestliže je to klinicky indikováno. Při zahájení léčby přípravkem NUEDEXTA u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu by mělo být provedeno elektrokardiografické (EKG) vyšetření QT intervalu na počátku a za 2 hodiny po podání první dávky nalačno (což se blíží T_{max} pro chinidin). To zahrnuje pacienty s rodinnou anamnézou abnormalit QT intervalu, pacienty léčené souběžnými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a pacienty s hypertrofií levé komory (LVH) a/nebo komorovou dysfunkcí levé komory (LVD). Je pravděpodobné, že hypertrofie levé komory a komorová dysfunkce levé komory budou přítomny u pacientů s chronickou hypertenzí, známým onemocněním věnčitých tepen nebo anamnézou mozkové mrtvice.

Zvláštní potenciální riziko představují souběžně podávané léčivé přípravky, které prodlužují QT interval a které jsou primárně metabolizovány cestou CYP2D6 (viz níže). Souběžné použití thioridazinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku NUEDEXTA v kombinaci s flekainidem, chlorpromazinem a haloperidolem. Účinek kombinace na QTc interval u pacienta by měl být hodnocen na EKG před dávkou a po ní.

EKG by mělo být znovu vyšetřeno, pokud se rizikové faktory prodloužení QTc během léčby přípravkem NUEDEXTA výrazně změní. Jestliže se u pacientů objeví symptomy, které naznačují výskyt srdečních arytmií, např. synkopy nebo palpitace, užívání přípravku NUEDEXTA by mělo být do doby dalšího vyšetření pacienta přerušeno.

Souběžné použití substrátů/inhibitorů CYP2D6

U pacientů, u kterých nechybí CYP2D6 z jiných genetických důvodů, nebo u těch, kteří nemají nízkou aktivitu („pomalí metabolizátoři CYP2D6“ viz „Farmakogenomika“ v bodě 5.2), inhibuje chinidin v přípravku NUEDEXTA CYP2D6. Na základě tohoto účinku na CYP2D6 může hromadění látek ze základního léčiva a/nebo selhání tvorby aktivních metabolitů ovlivňovat bezpečnost a/nebo účinnost léčivých přípravků používaných souběžně s přípravkem NUEDEXTA, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2D6 (viz bod 4.5). Léčivé přípravky, které jsou závislé na metabolismu CYP2D6, zvláště ty s relativně úzkým terapeutickým indexem, by se obecně neměly během léčby přípravkem NUEDEXTA užívat, a pacienti musí být adekvátně poučeni. Pokud je použití léčiva, které je substrátem CYP2D6, považováno za nutné, měla by být dávka substrátu CYP2D6 snížena tak, jak odpovídá farmakokinetice daného substrátu (viz bod 4.5). Přezkoumání léčivých přípravků užívaných v daném čase pacientem je významnou součástí vyšetření pacientů, u kterých je navrhována léčba přípravkem NUEDEXTA.

Serotoninový syndrom

Pokud se přípravek NUEDEXTA používá s dalšími serotoninergními léčivými přípravky, může se z důvodu farmakodynamických interakcí zvyšovat riziko „serotoninového syndromu“. Symptomy serotoninového syndromu zahrnují změněný duševní stav, hypertenzi, neklid, myoklonus, hypertermii, hyperreflexii, diarézu, třesavku a třes. Jestliže se tyto symptomy objeví, měla by být léčba přerušena. Kombinace s IMAO je kontraindikována (viz bod 4.3). Tricyklická antidepresiva (TCA, např. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) jsou metabolizována přes CYP2D6, a proto podléhají farmakokinetické interakci s chinidinem. Vzhledem k farmakodynamickým a farmakokinetickým interakcím se souběžné užívání přípravku NUEDEXTA a tricyklických antidepresiv nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika serotoninového syndromu (viz bod 4.5). Obezřetnosti je zapotřebí, jestliže jsou pacienti souběžně léčeni inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI).

Závrať

Přípravek NUEDEXTA může způsobit závrať (viz bod 4.8). Je zapotřebí přijmout opatření ke snížení rizika pádu, zvláště u pacientů s motorickým poškozením postihujícím chůzi nebo s anamnézou pádů.

Anticholinergní účinky chinidinu

Pacienti by měli být monitorováni z důvodu zhoršení klinického stavu u myastenia gravis a dalších onemocnění, která mohou být negativně ovlivněna anticholinergními účinky.

Zneužití léku a závislost

Dextromethorfan je nekompetitivní antagonist NMDA s nízkou afinitou a agonista sigma-1 receptoru, jehož potenciál vzniku drogové závislosti, tolerance či fyzické závislosti nebyl u zvířat či lidí systematicky studován. Byly nicméně hlášeny případy drogové závislosti na dextromethorfanu, převážně u dospívajících.

Vzhledem k možnosti vzniku drogové závislosti na dextromethorfanu by lékaři u pacientů měli vyšetřit anamnézu drogové závislosti a měli by u pacientů bedlivě sledovat příznaky zneužití či drogové závislosti (např. rozvoj tolerance, zvyšování dávek, chování vedoucí k vyhledávání léčiva).

Zachování klinického účinku přípravku NUEDEXTA u pacienta by navíc mělo být pro hodnocení pokračujícího přínosu přípravku pravidelně v dlouhodobém měřítku monitorováno oproti snášenlivosti přípravku.

Upozornění týkající se laktózy

Přípravek NUEDEXTA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorbce, by neměli tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

IMAO

Přípravek NUEDEXTA se nesmí používat s inhibitory monosaminooxidáz (IMAO), jako jsou fenelzin či moklobemid, nebo u pacientů, kteří užívali IMAO během předcházejících 14 dnů z důvodu rizika serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP3A4

Chinidin je metabolizován přes CYP3A4. Lze očekávat, že souběžné podání léčivých přípravků, které inhibují CYP3A4, může zvyšovat plazmatické hladiny chinidinu, což může zvyšovat riziko prodloužení QTc intervalu. Silné a středně silné inhibitory CYP3A4 by se během léčby přípravkem NUEDEXTA neměly používat. Kromě jiného mezi ně patří atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruitová šťáva a verapamil. Jestliže je souběžná léčba silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 považována za nezbytnou, doporučuje se provést elektrokardiografické (EKG) vyšetření QT intervalu před podáním přípravku NUEDEXTA a následně ve vhodném časovém bodě / časových bodech.

Induktory jaterních enzymů

Chinidin je metabolizován přes CYP3A4. Mocné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná / *Hypericum perforatum*) mohou urychlovat metabolismus chinidinu, což může vést k nižším koncentracím v plazmě a tím ke snížené inhibici CYP2D6. To může vést k nižším, potenciálně subterapeutickým plazmatickým koncentracím dextromethorfanu a snížené účinnosti přípravku NUEDEXTA.

Substráty CYP2D6

Chinidin je mocný inhibitor CYP2D6. Léčba přípravkem NUEDEXTA může mít proto za následek zvýšené plazmatické hladiny a hromadění současně podávaných léčivých přípravků, které podléhají extenzivnímu metabolizování cestou CYP2D6. Substráty CYP2D6 zahrnují některé betablokátory, jako jsou metoprolol, antipsychotika, např. haloperidol, perfenazin a aripiprazol, antidepresiva, např. nortriptylin, imipramin, amitriptylin a desipramin, chemoterapeutikum tamoxifen a inhibitor noradrenalinového transportéru atomoxetin. Thioridazin, substrát CYP2D6, který také prodlužuje QT interval, je kontraindikován (viz bod 4.3). Souběžné použití flekainidu, chlorpromazinu nebo haloperidolu, substrátů CYP2D6, které také prodlužují QT interval, vyžaduje obezřetnost (viz bod 4.4).

V případě proléčiv, jejichž působení je zprostředkováno metabolity vytvářenými CYP2D6 (např. kodeinu a hydrokodonu, jejichž analgetický a antitusický účinek je pravděpodobně zprostředkován morfinem, respektive hydromorfonem), může být účinnost přípravkem NUEDEXTA významně snížena z důvodu inhibice CYP2D6 a tím narušené tvorby aktivního metabolitu.

Lékové interakce s desipraminem a paroxetinem byly zkoumány v kontrolovaných klinických studiích s vyšší dávkou kombinace dextromethorfanu/chinidinu (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) než u tohoto léčivého přípravku, výsledky studií jsou popsány níže. Další lékové interakce se substráty CYP2D6 nebyly systematicky zkoumány.

Desipramin (substrát CYP2D6)

Tricyklické antidepresivum desipramin je metabolizováno primárně cestou CYP2D6. Byla provedena studie interakcí léčivo-léčivo mezi kombinací dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) a desipraminem 25 mg. Kombinovaná dávka dextromethorfanu/chinidinu zvyšovala hladiny desipraminu v ustáleném stavu přibližně 8krát. Souběžné používání přípravku NUEDEXTA a tricyklických antidepresiv se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Paroxetin (inhibitor a substrát CYP2D6)

Inhibitor selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) paroxetin je metabolizován primárně cestou CYP2D6 a je také mocným inhibitorem CYP2D6. Ve studii interakcí léčivo-léčivo byla přidána kombinace dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) k paroxetinu v ustáleném stavu. Expozice paroxetinu (AUC_{0-24}) se zvýšila 1,7krát a hodnota C_{max} se zvýšila 1,5krát. Jestliže jsou přípravek NUEDEXTA a paroxetin předepisovány souběžně, měla by být výchozí dávka paroxetinu snížena. Dávka paroxetinu může být poté upravena na základě klinické odpovědi, dávkování nad 35 mg/den se nicméně nedoporučuje.

Antagonisté NMDA receptoru (memantin)

Jak dextromethorfan, tak memantin jsou antagonisté receptoru pro N-metyl-D-aspartát (NMDA), což by teoreticky mohlo vést k aditivnímu účinku na NMDA receptorech a potenciálně by to mohlo vést ke zvýšené incidenci nežádoucích účinků. Byla provedena studie interakcí léčivo-léčivo mezi kombinací dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) a memantinem 20 mg/den. Nebyl významný rozdíl v plazmatických koncentracích dextromethorfanu a dextromethorfanu před podáním memantinu a po něm a nedošlo k účinku na plazmatickou koncentraci memantinu před podáním dextromethorfanu/chinidinu a po něm. Plazmatické koncentrace chinidinu se po přidání memantinu zvýšily o 20–30 %. Neobjevily se zjevné farmakodynamické interakce.

Digoxin a další substráty P-glykoproteinu

Chinidin je inhibitor P-glykoproteinu. Souběžné podání chinidinu s digoxinem, substrátem P-glykoproteinu, může mít za následek až dvojnásobné zvýšení hladiny digoxinu v séru. Koncentrace digoxinu v plazmě by měly být u pacientů užívajících souběžně přípravek NUEDEXTA bedlivě monitorovány a dávka digoxinu by měla být podle potřeby snížena. Mezi další substráty P-gp, u kterých je třeba zvážit snížení dávky, patří tikagrelor a dabigatran-etexilát.

Alkohol

Obezřetnosti je třeba při užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s alkoholem nebo jinými centrálně působícími léčivými přípravky, které mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků, např. spavosti a závratě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku NUEDEXTA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie u zvířat (potkanů a králíků) prokázaly vývojovou toxicitu, včetně teratogenity a letality pro embryo (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek může způsobit poškození plodu, nedoporučuje se u žen v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Chinidin je vylučován do mateřského mléka, není známo, zda se do mateřského mléka vylučuje i dextromethorfan. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku NUEDEXTA.

Fertilita

V preklinických studiích nebyl u potkaních samců ani samic pozorován účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek NUEDEXTA neovlivňuje schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje nebo na ně má zanedbatelný vliv. Pacienti by měli být informováni o možných účincích souvisejících s CNS, jako jsou spavost, závrať a synkopa nebo porucha zraku (viz bod 4.8), a je nutné jim doporučit, aby neřídili vozidla a neobsluhovali stroje, pokud se tyto symptomy objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku NUEDEXTA byla zkoumána ve dvojité, zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické studii po dobu 12 týdnů u 326 pacientů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou (60 %) nebo roztroušenou sklerózou (RS) a v následné otevřené prodlužovací fázi s podskupinou těchto pacientů (253 pacientů) po dobu dalších 84 dní.

Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy (jako jsou průjem, nauzea), poruchy nervového systému (např. závrať, bolest hlavy, spavost) a únava.

U přípravku NUEDEXTA byly hlášeny závažné nežádoucí účinky; jedná se o svalovou spasticitu, respirační útlum a sníženou saturaci krve kyslíkem.

Deset pacientů ukončilo sledovanou léčbu z důvodu nežádoucích účinků, jeden z těchto deseti z důvodu závažného nežádoucího účinku (zhoršení svalové spasticity).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, jejichž souvislost s léčbou přípravkem NUEDEXTA v placebem kontrolované a otevřené prodlužovací fázi výše zmíněné klinické studie je považována minimálně za možnou, jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů a podle frekvence.

- velmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
	Vzácné	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Méně	Úzkost

	časté	
	Vzácné	Bruxismus, stav zmatenosti, depresivní nálada, deprese, dezorientace, časné ranní probouzení, pocit otupělosti, halucinace, impulzivní chování, netečnost, nespavost, neklid, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy, spavost
	Méně časté	Poruchy chuti, nadměrná spavost, svalová spasticita, synkopa, pád
	Vzácné	Poruchy rovnováhy, abnormální koordinace, dysartrie, motorická dysfunkce, parestézie, paraparéza, sedace
Poruchy oka	Vzácné	Dvojité vidění, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Kinetóza, tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Atrioventrikulární blok prvního stupně, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu
	Vzácné	Infarkt myokardu, palpitace, komorové extrasystoly
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Epistaxe, bolest hltanu-hrtanu, respirační útlum, sekrece z nosu, zívání
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea
	Méně časté	Bolest břicha, zácpa, suchno v ústech, nadýmání, žaludeční dyskomfort, zvracení
	Vzácné	Abnormální stolice, dyspepsie, gastritida, orální hypestezie, orální parestézie, proktalgie, suchý jazyk
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy (GGT, AST, ALT)
	Vzácné	Cholelitiáza, zvýšený bilirubin v krvi, abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
	Vzácné	Erytém, nadměrné pocení, hypestezie v oblasti obličeje, noční poty
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové spasmy
	Vzácné	Muskuloskeletální ztuhlost, myalgie, bolest krku, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a pisu	Vzácné	Sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Astenie, iritabilita
	Vzácné	Dyskomfort na hrudi, bolest na hrudi, zimnice, pocit horka, poruchy chůze, onemocnění podobné chřipce, horečka, snížena saturace kyslíkem
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Vzácné	Poranění kostí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Hodnocení a léčba předávkování jsou založeny na zkušenosti s jednotlivými složkami, dextromethorfanem a chinidinem. Metabolismus dextromethorfanu je inhibován chinidinem, takže nežádoucí reakce z předávkování přípravkem NUEDEXTA mohou být závažnější nebo mohou přetrvávat déle ve srovnání s předávkováním samotným dextromethorfanem.

Během vývoje tohoto léčivého přípravku byly studovány dávkové kombinace dextromethorfanu/chinidinu obsahující až 6krát vyšší dávku dextromethorfanu a 12krát vyšší dávku chinidinu. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly mírná až středně těžká nauzea, závratě a bolest hlavy.

Dextromethorfan

Nežádoucí účinky z předávkování dextromethorfanem zahrnují nauzeu, zvracení, stupor, kóma, respirační útlum, epileptické záchvaty, tachykardii, hyperexcitabilitu a toxickou psychózu. Další nežádoucí účinky zahrnují ataxii, nystagmus, dystonii, rozmazané vidění a změny svalových reflexů. Dextromethorfan může zvyšovat riziko serotoninového syndromu a toto riziko se zvyšuje při předávkování, zejména při užívání s dalšími serotonergními přípravky, SSRI nebo tricyklickými antidepresivy.

Chinidin

Nejvýznamnější účinky akutního předávkování jsou komorové arytmie a hypotenze. Další známky a symptomy předávkování mohou zahrnovat zvracení, průjem, tinnitus, vysokofrekvenční ztrátu sluchu, závratě, rozmazané vidění, dvojité vidění, fofobii, bolest hlavy, zmatenost a delirium.

I když terapeutické dávky chinidinu v rámci srdeční arytmie či malárie jsou obecně ≥ 10 krát vyšší než dávka chinidinu v tomto léčivém přípravku, mohou se při expozici chinidinu, která je možná při předávkování přípravkem NUEDEXTA, objevit potenciálně fatální srdeční arytmie, včetně torsades de pointes.

Léčba předávkování

Chinidin

Účinky na srdce (henodynamicky nestabilní polymorfní komorová tachykardie (včetně torsades de pointes)) se léčí buď okamžitou kardioverzí, nebo okamžitou kardiostimulací typu „overdrive“. Je třeba se vyvarovat dalších antiarytmik s aktivitou třídy I (prokainamid) nebo třídy III (je-li to možné). Léčba hypotenze a dalších známek a symptomů by se měla zaměřit na symptomatická a podpůrná opatření. Podání aktivovaného živočišného uhlí v konvenční dávce 1 g/kg, podáváno každých 2 až 6 hodin ve formě tekuté směsi s 8 ml/kg vody z kohoutku, zvyšuje systémovou eliminaci chinidinu; toto opatření nelze použít, je-li přítomen ileus. Přínos metod určených k acidifikaci moči a dialýzy nebyl prokázán. Léčiva, která zpomalují eliminaci chinidinu (cimetidin, inhibitory karboanhydrázy, triazidová diuretika) by se neměla dále používat, pokud to není absolutně nutné.

Dextromethorfan

Léčba předávkování dextromethorfanem by se měla zaměřit na symptomatická a podpůrná opatření. Užitečný může být výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému; ATC kód: N07XX59

Dextromethorfan-hydrobromid je farmakologicky léčivá složka, která působí na centrální nervový systém (CNS). Chinidin-sulfát je specifický inhibitor CYP2D6-dependentního oxidativního metabolismu používaný ke zvýšení systémové biologické dostupnosti dextromethorfanu.

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, který zprostředkovává terapeutický účinek dextromethorfanu u pacientů s pseudobulbárním afektem, není znám. Chinidin zvyšuje plazmatické hladiny dextromethorfanu kompetitivní inhibicí cytochromu P450 D26 (CYP2D6), který katalyzuje hlavní cestu biotransformace dextromethorfanu.

Farmakodynamické účinky

Dextromethorfan je agonista sigma-1 receptoru a nekompetitivní antagonist NMDA receptoru. Kromě toho vykazuje afinitu vůči serotoninovému transportéru (SERT) a vůči receptoru 5-HT1B/D. Má se za to, že prostřednictvím své vazby na NMDA receptor, sigma-1 receptor a SERT a 5-HT1B/D receptory má dextromethorfan modulační účinek na nervový přenos zahrnující glutamát, monoaminy (včetně serotoninu) i na fungování iontových kanálů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost dextromethorfanu/chinidinu v léčbě pseudobulbárního afektu byla prokázána ve třech randomizovaných, kontrolovaných, dvojité zaslepených multicentrických klinických studiích u subjektů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) nebo roztroušenou sklerózou (RS). Pacienti vhodní k zařazení do studie měli diagnózu pseudobulbárního afektu definovaného jako epizody mimovolních, nekontrolovatelných emocionálních projevů smíchu a/nebo pláče, které jsou nepatřičné nebo neodpovídají emocionálnímu stavu či náladě pacienta.

Ve všech studiích byly primárními cílovými parametry „počet epizod smíchu a pláče“ (PBA epizody) a skóre subjektu na škále CNS-LS (Center for Neurologic Studies - Lability Scale), což je validovaný dotazník, který vyplňuje sám pacient, který má sedm položek a který poskytuje kvantitativní měřítko frekvence a závažnosti pseudobulbárního afektu. Skóre CNS-LS sahá od minima 7 (bez symptomů) k maximu 35.

• Pivotní studie (07 AVR-123)

V této dvanáctitýdenní studii kontrolované placebem bylo 326 subjektů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou nebo roztroušenou sklerózou randomizováno tak, že dostávaly po dobu 12 týdnů buď přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg (n = 107), přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n = 110), nebo placebo (n = 109).

Subjekty byly ve věku 25 až 80 let, přičemž průměrný věk byl přibližně 51 let. Přibližně 74 % bylo bělochů, 4 % černochů, 1 % byli Asiaté a 19 % bylo hispánského původu. 60 % subjektů trpělo jako základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou a 40 % subjektů mělo jako základní onemocnění roztroušenou sklerózu. Všechny subjekty vykazovaly klinicky významné symptomy pseudobulbárního afektu, kvantifikované na škále CNS-LS jako skóre 13 nebo více.

Průměrný denní počet epizod pseudobulbárního afektu (vypočteno na základě celkového počtu epizod hlášených po dobu až 7 dnů před léčbou) byl ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 23 mg/9 mg 4,7, ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 15 mg/9 mg 6,8 a ve skupině s placebem 4,5.

Základní výchozí skóre CNS-LS bylo ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 23 mg/9 mg 19,8, ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 15 mg/9 mg 21,0 a ve skupině s placebem 19,9.

Pro vyhodnocení dlouhodobých údajů dostalo 253 subjektů, které dokončily dvojité zaslepenou fázi studie, možnost vstoupit do prodlužovací open-label fáze, kde dostávali přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg po dobu dalších 84 dní.

Frekvence epizod pseudobulbárního afektu měřená podle „počtu epizod“ se v průběhu studie významně snížila u obou léčebných skupin s přípravkem NUEDEXTA postupně o 47 %, respektive 49 % oproti placebo ($p < 0,0001$ pro obě srovnání).

Průměrné skóre CNS-LS určené metodou nejmenších čtverců bylo na konci léčby u obou léčebných skupin oproti placebo významně sníženo (snížení o 8,2 bodů u přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg, snížení o 7,5 bodů u přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg, snížení o 5,7 bodů u placeba). P-hodnota při srovnání přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg oproti placebo byla $p = 0,0002$ a u přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg oproti placebo $p = 0,008$.

Ve dvanáctitýdenní fázi otevřené studie (během které dostávaly všechny subjekty přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg) se prokázalo přetrvávání účinku pozorovaného v placebem kontrolovaném období.

- Studie s kombinacemi dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou

Byly provedeny dvě další studie fáze III s použitím kombinace dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou 23 mg/26 mg. Vyšší dávka chinidinu používaná v těchto studiích by vedla k přibližně 1,6krát vyšší expozici dextromethorfanu než u přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

První studií byla 4týdenní studie u subjektů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou, druhá studie byla dvanáctitýdenní studií u subjektů se základním onemocněním roztroušenou sklerózou. V obou studiích byly primární výstupní ukazatel, CNS-LS, i sekundární výstupní ukazatel, „počet epizod smíchu a pláče“, statisticky významně sníženy u kombinace dextromethorfan/chinidin.

12měsíční otevřená studie bezpečnosti, ve které se také používala kombinace s vyšší dávkou dextromethorfanu 23 mg / chinidinu 26 mg, zahrnovala 553 subjektů s pseudobulbárním afektem vzniklým v souvislosti s 34 různými neurologickými onemocněními. Přibližně 30 % účastníků studie trpělo jinými diagnózami než amyotrofická laterální skleróza a roztroušená skleróza, včetně cévní mozkové příhody, traumatického poranění mozku, Parkinsonovy nemoci, Alzheimerovy choroby a jiných typů demence, primární laterální sklerózy, progresivní bulbární obrny a progresivní supranukleární obrny. V této studii byly shromažďovány pouze údaje o bezpečnosti a nebyly zjištěny žádné bezpečnostní signály.

- Studie k hodnocení účinků na srdce

Účinek přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg (u 7 po sobě následujících dávek) na prodloužení QTc intervalu byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené (s výjimkou moxifloxacinu), placebem a pozitivní kontrolou (400 mg moxifloxacinu) kontrolované zkřížené detailní studii QT provedené nalačno u 50 normálních mužů a žen s genotypem extenzivního metabolizátoru (EM) CYP2D6. Průměrné změny QTcF byly 6,8 ms pro přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 9,1 ms pro referenční pozitivní kontrolu (moxifloxacin). Maximální průměrný (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) rozdíl oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty byl 10,2 (12,6) ms. Tato zkoumaná dávka adekvátně reprezentuje expozici v ustáleném stavu u pacientů s fenotypem extenzivního metabolizátoru v CYP2D6.

Účinky supratераpeutických dávek u dextromethorfanu/chinidinu (23 mg/26 mg a 46 mg/53 mg u 7 po sobě následujících dávek) na prodloužení intervalu QTc byly hodnoceny v randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené studii se zkříženým designem s dalším otevřeným ramenem

s pozitivní kontrolou (400 mg moxifloxacin) u 36 zdravých dobrovolníků. Maximální průměrné (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) rozdíly oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty byly 10,2 (14,6) a 18,4 (22,7) ms po dávkách dextromethorfanu/chinidinu 23 mg/26 mg, respektive 46 mg/53 mg. Supraterapeutické dávky adekvátně reprezentují vzestupy expozice chinidinu z důvodu interakcí léčivo-léčivo a orgánových dysfunkcí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem NUEDEXTA u všech podskupin pediatrické populace s pseudobulbárním afektem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednorázových a opakovaných kombinovaných dávek přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg došlo u subjektů k přibližně 20násobnému zvýšení expozice dextromethorfanu ve srovnání se subjekty, kterým byl podán dextromethorfan bez chinidinu.

Po podání opakovaných dávek přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg a NUEDEXTA 15 mg/9 mg byly dosaženy maximální plazmatické koncentrace dextromethorfanu (C_{max}) přibližně za 3 až 4 hodiny po podání dávky a maximální plazmatické koncentrace chinidinu byly dosaženy přibližně za 2 hodiny po podání dávky.

U extenzivních metabolizátorů byly průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-12} dextromethorfanu a dextrořfanu zvýšené, protože dávky dextromethorfanu zvýšené z 15 mg na 23 mg a průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-12} u chinidinu byly podobné.

Průměrná plazmatická koncentrace C_{max} chinidinu po podání přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denně u subjektů s pseudobulbárním afektem byla 1 až 3 % terapeutických koncentrací spojených s antiarytmickou účinností (2 až 5 µg/ml).

Přípravek NUEDEXTA se může užívat bez ohledu na příjem potravy, protože strava významně neovlivňuje expozici dextromethorfanu a chinidinu.

Distribuce

Po podání kombinovaného přípravku zůstává vazba na proteiny v zásadě stejná jako po podání jednotlivých složek, dextromethorfan je vázán přibližně z 60–70 % na proteiny a chinidin je na proteiny vázán přibližně z 80–89 %.

Biotransformace a eliminace

Dextromethorfan se rychle metabolizuje prostřednictvím CYP2D6 na primární metabolit, dextrořfan, který je rychle glukuronizován a vylučován ledvinami. Chinidinová součást přípravku NUEDEXTA slouží k selektivní inhibici CYP2D6-dependentního oxidativního metabolismu dextromethorfanu, čímž se zvyšují plazmatické koncentrace dextromethorfanu. Má se za to, že v eliminaci dextromethorfanu hraje v přítomnosti chinidinu významnou úlohu CYP3A4-dependentní oxidativní metabolismus.

Po podání přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 extenzivním metabolizátorům byl eliminační poločas dextromethorfanu 18,8 hodin a eliminační poločas chinidinu byl 9,6 hodin.

Chinidin je metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Existuje několik hydroxylovaných metabolitů chinidinu. Hlavním metabolitem chinidinu je 3-hydroxychinidin, který je považován za minimálně z poloviny tak farmakologicky aktivní, jako chinidin vzhledem k účinkům na srdce, např. prodloužení QT intervalu. V současnosti existuje omezené množství údajů o velikosti účinku inhibitorů CYP3A4 na farmakokinetické parametry chinidinu a jeho metabolity, včetně možnosti hromadění v ustáleném stavu.

Pokud je pH moči nižší než 7, objevuje se přibližně 20 % podaného chinidinu nezměněno v moči, ale pokud je moč zásaditější, klesá tato frakce na méně než 5 %. Renální clearance zahrnuje jak glomerulární filtraci, tak aktivní tubulární sekreci, ovlivňovanou (pH-dependentní) tubulární reabsorpcí.

Linearita/nelinearita

Plazmatické koncentrace dextromethorfanu a dextrořfanu jsou úměrné dávce dextromethorfanu v přítomnosti fixní dávky chinidinu, která je obsažena v přípravku NUEDEXTA. Plazmatická koncentrace chinidinu je úměrná dávce chinidinu.

Studie interakcí s P450 *in vitro*

Schopnost dextromethorfanu a chinidinu inhibovat nebo indukovat cytochrom P450 *in vitro* byla hodnocena v lidských mikrozomech. Dextromethorfan neinhibuje (< 20 % inhibice) žádný z testovaných izoenzymů: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A v mikrozomech lidských jater v koncentracích až do 5 µM. Chinidin neinhibuje (< 30 % inhibice) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP3A4 v lidských mikrozomech v koncentracích až do 5 µM. Chinidin inhibuje CYP2D6 s poloviční maximální inhibiční koncentrací (IC₅₀) méně než 0,05 µM. Ani dextromethorfan ani chinidin neindukují enzymy CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4 v lidských hepatocytech v koncentracích až do 4,8 µM.

Transportérové studie interakcí *in vitro*

Na základě výsledků studií inhibice transportérů interakcemi léčivo-léčivo souvisejícími s dextromethorfanem se neočekává během léčby přípravkem NUEDEXTA inhibice P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 nebo BSEP. U dextromethorfanu bylo prokázáno, že se jedná o mírný/střední inhibitor transportéru OCT1 *in vitro*. Klinický význam těchto pozorování pro léčiva, která jsou substrátem OCT1, např. metformin, není známý.

Na základě citací z literatury se neočekávají interakce léčivo-léčivo jako následek inhibice OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 a MATE2-K chinidinem.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Farmakokinetika dextromethorfanu/chinidinu nebyla u starších subjektů (ve věku > 65 let) systematicky zkoumána, ačkoli takové subjekty byly zařazeny do klinického programu (14 % ≥ 65 let, 2 % ≥ 75 let).

Populační analýza farmakokinetiky u 170 subjektů (148 subjektů < 65 let věku a 22 subjektů ≥ 65 let věku), kterým byl podáván dextromethorfan 23 mg / 26 mg, odhalila podobnou farmakokinetiku u subjektů < 65 let věku a u subjektů nad ≥ 65 let věku.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza založená na údajích od 109 subjektů (75 mužů, 34 žen) neukázala zjevné pohlavní rozdíly ve farmakokinetice dextromethorfanu/chinidinu.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza rasy u 109 subjektů (21 bělochů, 71 Hispánců, 18 černochů) neodhalila významné rasové rozdíly ve farmakokinetice dextromethorfanu/chinidinu.

Porucha funkce ledvin

Ve studiích s kombinovanou dávkou dextromethorfanu 23 mg / chinidinu 26 mg dvakrát denně u 12 subjektů s mírnou (CLCR 50–80 ml/min) nebo střední (CLCR 30–50 ml/min) poruchou ledvin (v každé skupině 6 subjektů) ve srovnání s 9 zdravými subjekty (párovanými dle pohlaví, věku a hmotnostního rozmezí se subjekty s postižením) vykazovaly subjekty oproti zdravým subjektům malé rozdíly ve farmakokinetice chinidinu či dextromethorfanu. Úprava dávky proto není u mírné či

středně těžké poruchy ledvin nutná. Dextromethorfan/chinidin nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou ledvin.

Porucha jaterních funkcí

Ve studiích s kombinovanou dávkou dextromethorfanu 23 mg / chinidinu 26 mg dvakrát denně u 12 subjektů s mírnou či středně těžkou poruchou funkce jater (dle Child-Pughovy metody, v každé skupině 6 subjektů) ve srovnání s 9 zdravými subjekty (párovanými dle pohlaví, věku a hmotnostního rozmezí se subjekty s poruchou jater) vykazovaly subjekty se střední poruchou jater ve srovnání se zdravými subjekty podobné hodnoty AUC a C_{max} i clearance dextromethorfanu. Mírná až středně těžká porucha jater měla na farmakokinetiku chinidinu malý vliv. Clearance chinidinu není ovlivněna, ačkoli se zvyšuje distribuční objem, což vede ke vzestupu eliminačního poločasu. Pacienti se střední poruchou jater vykazovali zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater tedy není nutná úprava dávky, i když u pacientů se středně těžkou poruchou jater by mělo být zváženo další monitorování nežádoucích účinků. Pokud je to nutné, mělo by být zvyšování dávky u těchto pacientů prováděno s obezřetností. U pacientů s těžkou poruchou jater nebyl hodnocen ani samotný dextromethorfan ani dextromethorfan/chinidin.

Farmakogenomika

Chinidinová složka má inhibovat CYP2D6 tak, aby bylo dosaženo vyšší expozice dextromethorfanu ve srovnání s podáním samotného dextromethorfanu. Přibližně 7–8 % jedinců bělošského původu, 3–6 % potomků afrických černochů, 2–3 % jedinců arabského původu a 1–2 % jedinců asijského původu obecně postrádá schopnost metabolizovat substráty CYP2D6 a jsou klasifikováni jako pomalí metabolizátoři (PM). Nečeká se, že by u pomalých metabolizátorů přispívala chinidinová složka k účinnosti přípravku NUEDEXTA, ale nežádoucí účinky způsobené chinidinovou složkou jsou stále možné.

Přibližně 1–10 % jedinců bělošského původu, 5–30 % potomků afrických černochů, 12–40 % jedinců arabského původu a 1 % jedinců asijského původu vykazuje zvýšenou metabolickou aktivitu pro substráty CYP2D6 a jsou klasifikováni jako ultrarychlí metabolizátoři (UM). U těchto ultrarychlých metabolizátorů je dextromethorfan rychle metabolizován, což vede k nízkým, potenciálně subterapeutickým koncentracím.

Pediatrická populace

Farmakokinetika dextromethorfanu/chinidinu u pediatrických pacientů nebyla studována (viz bod 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily zvláštní riziko genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu ani poškození fertility.

V embryofetálních studiích a studiích vývojové toxicity (u potkanů a králíků) s dextromethorfan-hydrobromidem / chinidin-sulfátem byly pozorovány abnormality u střední i vyšší dávky se sníženou osifikací od nejnižší dávky u potkanů, která je přibližně 1, respektive je 50x vyšší než lidské dávky 30/18 mg/den na bázi mg/m². Dávka bez účinku u králíků je rovna 2 a je 60krát vyšší než RHD.

V prenatalních i postnatalních vývojových studiích bylo pozorováno při středních a vysokých dávkách mírné vývojové opoždění. Přežití potomstva a hmotnost potomstva se od nejnižší dávky mírně snižovaly, což odpovídá přibližně 1, respektive 50násobku lidské dávky 30/18 mg/kg na bázi mg/m² pro dextromethorfan-hydrobromid a chinidin-sulfát.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Tiskařský inkoust

Šelak (20% esterifikovaný)

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá lahvička je zabalena v papírové krabičce.

Velikost balení: 60 tobolek

Blistr z PVC na bázi průhledného filmu uzavřený hliníkovou fólií. Každý blistr je zabalen v obalu.

Velikost balení: 13 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všecký nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 23,11 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 109,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Cihlově červená želatinová tobolka, velikost 1, s „DMQ / 30-10“ vytištěným bílým inkoustem na tobole a se třemi bílými pásky po obvodu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NUEDEXTA je indikován k symptomatické léčbě pseudobulbárního afektu (PBA) u dospělých (viz bod 4.4). Účinnost byla studována pouze u pacientů se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou nebo roztroušenou sklerózou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku NUEDEXTA je 15 mg/9 mg jednou denně. Doporučený režim titrování dávky je navržen dále:

- Týden 1 (den 1–7):
Pacient by měl užívat jednu tobolku přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg jednou denně ráno po dobu prvních sedmi dnů.
- Týden 2–4 (den 8–28):
Pacient by měl užívat jednu tobolku přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denně, jednu ráno a jednu večer, v časovém odstupu 12 hodin po dobu 21 dní.
- Od týdne 4 dále:
Jestliže je klinická odpověď na přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg adekvátní, mělo by se pokračovat s dávkou, která byla užívána v týdnu 2–4.

Jestliže klinická odpověď na přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg není adekvátní, měl by být předepsán přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg pro užití dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, v časovém odstupu 12 hodin.

Maximální denní dávka přípravku NUEDEXTA po týdnu 4 je 23 mg/9 mg dvakrát denně.

V případě, že dojde k vynechání dávky, neměl by pacient užívat další dávku, ale měl by užít další předepsanou dávku v obvyklém čase. V rámci časového období 24 hodin by se neměly užívat více než 2 tobolky v časovém odstupu 12 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku ≥ 65 let, aby bylo možné vytvořit závěry ohledně toho, zda je odpověď těchto pacientů ve smyslu účinnosti či bezpečnosti odlišná. Populační analýza farmakokinetiky odhalila podobnou farmakokinetiku u pacientů < 65 let a u pacientů ve věku ≥ 65 let (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin či jater není úprava dávky nutná (viz bod 4.4). Jelikož byl ovšem pozorován trend ve smyslu zvýšené incidence nežádoucích účinků u pacientů se středně těžkou poruchou jater, je u těchto pacientů doporučeno další monitorování nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou jater (Child-Pugh C) nebo s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) by měla být možná rizika spojená s použitím tohoto léčivého přípravku vyhodnocena v kontextu léčebné potřeby (viz bod 5.2).

Genotyp CYP2D6

Úprava dávky není u pacientů s nefunkčním enzymem CYP2D6, označovaných jako pomalí metabolizátoři (PM), nutná. Úprava dávky není nutná u pacientů se zvýšenou aktivitou CYP2D6, označovaných jako ultrarychlí metabolizátoři (UM), viz bod 5.2. V případě neadekvátní klinické odpovědi viz doporučený režim titrování dávky.

Pediatrická populace

U pediatrické populace není v symptomatické léčbě pseudobulbárního afektu použití přípravku NUEDEXTA relevantní.

Způsob podání

Tobolky by se měly užívat perorálně každý den v přibližně stejném čase. Při užívání dvou tobolek během 24 hodin je doporučený interval mezi dávkami 12 hodin. Tobolky mohou být užívány se stravou nebo bez ní.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivé látky nebo některou z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.

Pacienti s anamnézou trombocytopenie, hepatitidy, útlumu kostní dřeně či syndromu podobnému lupusu navozených chinidinem, chininem či meflochinem (viz bod 4.4).

Pacienti souběžně léčení chinidinem, chininem nebo meflochinem (viz bod 4.5).

Pacienti s prodlouženým intervalem QT, vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo anamnézou naznačující komorovou tachykardii typu torsades de pointes (viz bod 4.4).

Pacienti dostávající souběžnou léčbu thioridazinem, léčivým přípravkem, který významně prodlužuje QT interval a který je primárně metabolizován cestou CYP2D6. Interakce s přípravkem NUEDEXTA může zesilovat účinek na QT interval (viz body 4.4 a 4.5).

Pacienti s kompletním síňokomorovým (AV) blokem bez implantovaného kardiostimulátoru nebo pacienti s vysokým rizikem kompletního AV bloku (viz bod 4.4).

Pacienti užívající inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) nebo ti, kteří užívali IMAO během předcházejících 14 dní z důvodu závažných a potenciálně fatálních lékových interakcí, včetně serotoninového syndromu. Léčba IMAO nesmí být zahájena po dobu minimálně 14 dní po ukončení užívání přípravku NUEDEXTA (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek NUEDEXTA je vhodný pouze k léčbě pseudobulbárního afektu, nikoli v případě jiných příčin emoční lability. Pseudobulbární afekt je následkem neurologických onemocnění postihujících mozek nebo následkem poranění mozku a je definován jako epizody mimovolních, nekontrolovatelných emocionálních projevů smíchu a/nebo pláče, které jsou nepatřivé nebo neodpovídají emocionálnímu stavu či náladě pacienta. Před zahájením léčby přípravkem NUEDEXTA musí být pacienti pro potvrzení diagnózy pseudobulbárního afektu kompletně vyšetřeni. V diagnostice je ústřední přítomnost základního neurologického onemocnění, o němž je známo, že způsobuje pseudobulbární afekt, a potvrzení, že epizody emocionálních projevů jsou nepatřivé nebo neodpovídají emocionálnímu stavu či náladě pacienta.

Trombocytopenie

Chinidin ve vyšších dávkách než u přípravku NUEDEXTA může způsobit potenciálně závažnou nebo fatální trombocytopenii imunitního původu. Riziko trombocytopenie spojené s nižší dávkou chinidinu v přípravku NUEDEXTA není známo. Vzniku trombocytopenie mohou předcházet nespecifické symptomy, jako jsou točení hlavy, zimnice, horečka, nauzea a zvracení, nebo se tyto symptomy mohou objevovat společně s trombocytopenií. Pokud se objeví trombocytopenie, musí být užívání přípravku NUEDEXTA okamžitě přerušeno, dokud se nevyjasní, že trombocytopenie nesouvisí s léčivým přípravkem. Podobně by se tento léčivý přípravek neměl znovu používat u senzibilizovaných pacientů, protože se může objevit rychlejší a závažnější trombocytopenie než při prvním záchvatu. Přípravek by se neměl používat v případě podezření na trombocytopenii imunitního původu na základě strukturálně podobných léčivých látek včetně chininu a meflochinu, protože může dojít ke zkřížené senzitivitě. Trombocytopenie související s chinidinem obvykle, ale nikoli vždy, ustoupí během několika dní po ukončení podávání senzibilizujícího léčivého přípravku.

Další hypersenzitivní reakce

Chinidin ve vyšších dávkách je také spojován se vznikem syndromu podobného lupusu, který zahrnuje polyartridu, někdy s pozitivním testem na antinukleární protilátky. Další související stavy zahrnují vyrážku, bronchospasmus, lymfadenopatii, hemolytickou anémii, vaskulitidu, uveitidu, angioedém, agranulocytózu, sicca syndrom, myalgii, zvýšení sérových hladin muskuloskeletálních enzymů a pneumonii. Dextromethorfan může být také spojován s reakcemi z přecitlivělosti, včetně kopřivky, angioedému a obtížného dýchání.

Hepatotoxicita

U pacientů dostávajících chinidin byla hlášena hepatitida, včetně granulomatózní hepatitidy, obecně během prvních několika týdnů terapie. Onemocnění se může projevovat horečkou a může se také objevit trombocytopenie nebo jiné příznaky přecitlivělosti. Pokud se objeví hepatitida, mělo by být užívání přípravku NUEDEXTA přerušeno až do doby, dokud se neobjasní, že tato hepatitida nesouvisí s léčbou. Většina případů ustoupí po ukončení užívání chinidinu.

Účinky na srdce

Přípravek NUEDEXTA má potenciál způsobit prodloužení QTc intervalu a navodit tak komorovou tachykardii typu torsades de pointes. Před zahájením terapie by měla být korigována hypokalemie

a hypomagnezemie a během léčby by měly být monitorovány sérové hladiny draslíku a hořčíku, jestliže je to klinicky indikováno. Při zahájení léčby přípravkem NUEDEXTA u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu by mělo být provedeno elektrokardiografické (EKG) vyšetření QT intervalu na počátku a za 2 hodiny po podání první dávky nalačno (což se blíží T_{max} pro chinidin). To zahrnuje pacienty s rodinnou anamnézou abnormalit QT intervalu, pacienty léčené souběžnými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a pacienty s hypertrofií levé komory (LVH) a/nebo komorovou dysfunkcí levé komory (LVD). Je pravděpodobné, že hypertrofie levé komory a komorová dysfunkce levé komory budou přítomny u pacientů s chronickou hypertenzí, známým onemocněním věnčitých tepen nebo anamnézou mozkové mrtvice.

Zvláštní potenciální riziko představují souběžně podávané léčivé přípravky, které prodlužují QT interval a které jsou primárně metabolizovány cestou CYP2D6 (viz níže). Souběžné použití thioridazinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). Opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku NUEDEXTA v kombinaci s flekainidem, chlorpromazinem a haloperidolem. Účinek kombinace na QTc interval u pacienta by měl být hodnocen na EKG před dávkou a po ní.

EKG by mělo být znovu vyšetřeno, pokud se rizikové faktory prodloužení QTc během léčby přípravkem NUEDEXTA výrazně změní. Jestliže se u pacientů objeví symptomy, které naznačují výskyt srdečních arytmií, např. synkopy nebo palpitace, užívání přípravku NUEDEXTA by mělo být do doby dalšího vyšetření pacienta přerušeno.

Souběžné použití substrátů/inhibitorů CYP2D6

U pacientů, u kterých nechybí CYP2D6 z jiných genetických důvodů, nebo u těch, kteří nemají nízkou aktivitu („pomalí metabolizátoři CYP2D6“ viz „Farmakogenomika“ v bodě 5.2), inhibuje chinidin v přípravku NUEDEXTA CYP2D6. Na základě tohoto účinku na CYP2D6 může hromadění látek ze základního léčiva a/nebo selhání tvorby aktivních metabolitů ovlivňovat bezpečnost a/nebo účinnost léčivých přípravků používaných souběžně s přípravkem NUEDEXTA, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2D6 (viz bod 4.5). Léčivé přípravky, které jsou závislé na metabolismu CYP2D6, zvláště ty s relativně úzkým terapeutickým indexem, by se obecně neměly během léčby přípravkem NUEDEXTA užívat, a pacienti musí být adekvátně poučeni. Pokud je použito léčiva, které je substrátem CYP2D6, považováno za nutné, měla by být dávka substrátu CYP2D6 snížena tak, jak odpovídá farmakokinetice daného substrátu (viz bod 4.5). Přezkoumání léčivých přípravků užívaných v daném čase pacientem je významnou součástí vyšetření pacientů, u kterých je navrhována léčba přípravkem NUEDEXTA.

Serotoninový syndrom

Pokud se přípravek NUEDEXTA používá s dalšími serotoninergními léčivými přípravky, může se z důvodu farmakodynamických interakcí zvyšovat riziko „serotoninového syndromu“. Symptomy serotoninového syndromu zahrnují změněný duševní stav, hypertenzi, neklid, myoklonus, hypertermii, hyperreflexii, diarézu, třesavku a třes. Jestliže se tyto symptomy objeví, měla by být léčba přerušena. Kombinace s IMAO je kontraindikována (viz bod 4.3). Tricyklická antidepresiva (TCA, např. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) jsou metabolizována přes CYP2D6, a proto podléhají farmakokinetické interakci s chinidinem. Vzhledem k farmakodynamickým a farmakokinetickým interakcím se souběžné užívání přípravku NUEDEXTA a tricyklických antidepresiv nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika serotoninového syndromu (viz bod 4.5). Obezřetnosti je zapotřebí, jestliže jsou pacienti souběžně léčeni inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI).

Závrať

Přípravek NUEDEXTA může způsobit závrať (viz bod 4.8). Je zapotřebí přijmout opatření ke snížení rizika pádu, zvláště u pacientů s motorickým poškozením postihujícím chůzi nebo s anamnézou pádů.

Anticholinergní účinky chinidinu

Pacienti by měli být monitorováni z důvodu zhoršení klinického stavu u myastenia gravis a dalších onemocnění, která mohou být negativně ovlivněna anticholinergními účinky.

Zneužití léku a závislost

Dextromethorfan je nekompetitivní antagonist NMDA s nízkou afinitou a agonista sigma-1 receptoru, jehož potenciál vzniku drogové závislosti, tolerance či fyzické závislosti nebyl u zvířat či lidí systematicky studován. Byly nicméně hlášeny případy drogové závislosti na dextromethorfanu, převážně u dospívajících.

Vzhledem k možnosti vzniku drogové závislosti na dextromethorfanu by lékaři u pacientů měli vyšetřit anamnézu drogové závislosti a měli by u pacientů bedlivě sledovat příznaky zneužití či drogové závislosti (např. rozvoj tolerance, zvyšování dávek, chování vedoucí k vyhledávání léčiva).

Zachování klinického účinku přípravku NUEDEXTA u pacienta by navíc mělo být pro hodnocení pokračujícího přínosu přípravku pravidelně v dlouhodobém měřítku monitorováno oproti snášenlivosti přípravku.

Upozornění týkající se laktózy

Přípravek NUEDEXTA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorbce, by neměli tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

IMAO

Přípravek NUEDEXTA se nesmí používat s inhibitory monosaminooxidáz (IMAO), jako jsou fenelzin či moklobemid, nebo u pacientů, kteří užívali IMAO během předcházejících 14 dnů z důvodu rizika serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP3A4

Chinidin je metabolizován přes CYP3A4. Lze očekávat, že souběžné podání léčivých přípravků, které inhibují CYP3A4, může zvyšovat plazmatické hladiny chinidinu, což může zvyšovat riziko prodloužení QTc intervalu. Silné a středně silné inhibitory CYP3A4 by se během léčby přípravkem NUEDEXTA neměly používat. Kromě jiného mezi ně patří atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruitová šťáva a verapamil. Jestliže je souběžná léčba silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 považována za nezbytnou, doporučuje se provést elektrokardiografické (EKG) vyšetření QT intervalu před podáním přípravku NUEDEXTA a následně ve vhodném časovém bodě / časových bodech.

Induktory jaterních enzymů

Chinidin je metabolizován přes CYP3A4. Mocné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná / *Hypericum perforatum*) mohou urychlovat metabolismus chinidinu, což může vést k nižším koncentracím v plazmě a tím ke snížené inhibici CYP2D6. To může vést k nižším, potenciálně subterapeutickým plazmatickým koncentracím dextromethorfanu a snížené účinnosti přípravku NUEDEXTA.

Substráty CYP2D6

Chinidin je mocný inhibitor CYP2D6. Léčba přípravkem NUEDEXTA může mít proto za následek zvýšené plazmatické hladiny a hromadění současně podávaných léčivých přípravků, které podléhají extenzivnímu metabolizování cestou CYP2D6. Substráty CYP2D6 zahrnují některé betablokátory, jako jsou metoprolol, antipsychotika, např. haloperidol, perfenazin a aripiprazol, antidepresiva, např. nortriptylin, imipramin, amitriptylin a desipramin, chemoterapeutikum tamoxifen a inhibitor noradrenalinového transportéru atomoxetin. Thioridazin, substrát CYP2D6, který také prodlužuje QT interval, je kontraindikován (viz bod 4.3). Souběžné použití flekainidu, chlorpromazinu nebo haloperidolu, substrátů CYP2D6, které také prodlužují QT interval, vyžaduje obezřetnost (viz bod 4.4).

V případě proléčiv, jejichž působení je zprostředkováno metabolity vytvářenými CYP2D6 (např. kodeinu a hydrokodonu, jejichž analgetický a antitusický účinek je pravděpodobně zprostředkován morfinem, respektive hydromorfonem), může být účinnost přípravkem NUEDEXTA významně snížena z důvodu inhibice CYP2D6 a tím narušené tvorby aktivního metabolitu.

Lékové interakce s desipraminem a paroxetinem byly zkoumány v kontrolovaných klinických studiích s vyšší dávkou kombinace dextromethorfanu/chinidinu (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) než u tohoto léčivého přípravku, výsledky studií jsou popsány níže. Další lékové interakce se substráty CYP2D6 nebyly systematicky zkoumány.

Desipramin (substrát CYP2D6)

Tricyklické antidepresivum desipramin je metabolizováno primárně cestou CYP2D6. Byla provedena studie interakcí léčivo-léčivo mezi kombinací dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) a desipraminem 25 mg. Kombinovaná dávka dextromethorfanu/chinidinu zvyšovala hladiny desipraminu v ustáleném stavu přibližně 8krát. Souběžné používání přípravku NUEDEXTA a tricyklických antidepresiv se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Paroxetin (inhibitor a substrát CYP2D6)

Inhibitor selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) paroxetin je metabolizován primárně cestou CYP2D6 a je také mocným inhibitorem CYP2D6. Ve studii interakcí léčivo-léčivo byla přidána kombinace dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) k paroxetinu v ustáleném stavu. Expozice paroxetinu (AUC_{0-24}) se zvýšila 1,7krát a hodnota C_{max} se zvýšila 1,5krát. Jestliže jsou přípravek NUEDEXTA a paroxetin předepisovány souběžně, měla by být výchozí dávka paroxetinu snížena. Dávka paroxetinu může být poté upravena na základě klinické odpovědi, dávkování nad 35 mg/den se nicméně nedoporučuje.

Antagonisté NMDA receptoru (memantin)

Jak dextromethorfan, tak memantin jsou antagonisté receptoru pro N-metyl-D-aspartát (NMDA), což by teoreticky mohlo vést k aditivnímu účinku na NMDA receptorech a potenciálně by to mohlo vést ke zvýšené incidenci nežádoucích účinků. Byla provedena studie interakcí léčivo-léčivo mezi kombinací dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou (dextromethorfan 23 mg / chinidin 26 mg) a memantinem 20 mg/den. Nebyl významný rozdíl v plazmatických koncentracích dextromethorfanu a dextromethorfanu před podáním memantinu a po něm a nedošlo k účinku na plazmatickou koncentraci memantinu před podáním dextromethorfanu/chinidinu a po něm. Plazmatické koncentrace chinidinu se po přidání memantinu zvýšily o 20–30 %. Neobjevily se zjevné farmakodynamické interakce.

Digoxin a další substráty P-glykoproteinu

Chinidin je inhibitor P-glykoproteinu. Souběžné podání chinidinu s digoxinem, substrátem P-glykoproteinu, může mít za následek až dvojnásobné zvýšení hladiny digoxinu v séru. Koncentrace digoxinu v plazmě by měly být u pacientů užívajících souběžně přípravek NUEDEXTA bedlivě monitorovány a dávka digoxinu by měla být podle potřeby snížena. Mezi další substráty P-gp, u kterých je třeba zvážit snížení dávky, patří tikagrelor a dabigatran-etexilát.

Alkohol

Obezřetnosti je třeba při užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s alkoholem nebo jinými centrálně působícími léčivými přípravky, které mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků, např. spavosti a závratě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku NUEDEXTA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie u zvířat (potkanů a králíků) prokázaly vývojovou toxicitu, včetně teratogenity a letality pro embryo (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek může způsobit poškození plodu, nedoporučuje se u žen v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Chinidin je vylučován do mateřského mléka, není známo, zda se do mateřského mléka vylučuje i dextromethorfan. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku NUEDEXTA.

Fertilita

V preklinických studiích nebyl u potkaních samců ani samic pozorován účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek NUEDEXTA neovlivňuje schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje nebo na ně má zanedbatelný vliv. Pacienti by měli být informováni o možných účincích souvisejících s CNS, jako jsou spavost, závrať a synkopa nebo porucha zraku (viz bod 4.8), a je nutné jim doporučit, aby neřídili vozidla a neobsluhovali stroje, pokud se tyto symptomy objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku NUEDEXTA byla zkoumána ve dvojité, zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické studii po dobu 12 týdnů u 326 pacientů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou (60 %) nebo roztroušenou sklerózou (RS) a v následné otevřené prodlužovací fázi s podskupinou těchto pacientů (253 pacientů) po dobu dalších 84 dní.

Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy (jako jsou průjem, nauzea), poruchy nervového systému (např. závrať, bolest hlavy, spavost) a únava.

U přípravku NUEDEXTA byly hlášeny závažné nežádoucí účinky; jedná se o svalovou spasticitu, respirační útlum a sníženou saturaci krve kyslíkem.

Deset pacientů ukončilo sledovanou léčbu z důvodu nežádoucích účinků, jeden z těchto deseti z důvodu závažného nežádoucího účinku (zhoršení svalové spasticity).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, jejichž souvislost s léčbou přípravkem NUEDEXTA v placebem kontrolované a otevřené prodlužovací fázi výše zmíněné klinické studie je považována minimálně za možnou, jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů a podle frekvence.

- velmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
	Vzácné	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Méně	Úzkost

	časté	
	Vzácné	Bruxismus, stav zmatenosti, depresivní nálada, deprese, dezorientace, časné ranní probouzení, pocit otupělosti, halucinace, impulzivní chování, netečnost, nespavost, neklid, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy, spavost
	Méně časté	Poruchy chuti, nadměrná spavost, svalová spasticita, synkopa, pád
	Vzácné	Poruchy rovnováhy, abnormální koordinace, dysartrie, motorická dysfunkce, parestézie, paraparéza, sedace
Poruchy oka	Vzácné	Dvojité vidění, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Kinetóza, tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Atrioventrikulární blok prvního stupně, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu
	Vzácné	Infarkt myokardu, palpitace, komorové extrasystoly
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Epistaxe, bolest hltanu-hrtanu, respirační útlum, sekrece z nosu, zívání
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea
	Méně časté	Bolest břicha, zácpa, suchno v ústech, nadýmání, žaludeční dyskomfort, zvracení
	Vzácné	Abnormální stolice, dyspepsie, gastritida, orální hypestezie, orální parestézie, proktalgie, suchý jazyk
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené jaterní enzymy (GGT, AST, ALT)
	Vzácné	Cholelitiáza, zvýšený bilirubin v krvi, abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
	Vzácné	Erytém, nadměrné pocení, hypestezie v oblasti obličeje, noční poty
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové spasmy
	Vzácné	Muskuloskeletální ztuhlost, myalgie, bolest krku, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a pisu	Vzácné	Sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Astenie, iritabilita
	Vzácné	Dyskomfort na hrudi, bolest na hrudi, zimnice, pocit horka, poruchy chůze, onemocnění podobné chřipce, horečka, snížena saturace kyslíkem
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Vzácné	Poranění kostí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Hodnocení a léčba předávkování jsou založeny na zkušenosti s jednotlivými složkami, dextromethorfanem a chinidinem. Metabolismus dextromethorfanu je inhibován chinidinem, takže nežádoucí reakce z předávkování přípravkem NUEDEXTA mohou být závažnější nebo mohou přetrvávat déle ve srovnání s předávkováním samotným dextromethorfanem.

Během vývoje tohoto léčivého přípravku byly studovány dávkové kombinace dextromethorfanu/chinidinu obsahující až 6krát vyšší dávku dextromethorfanu a 12krát vyšší dávku chinidinu. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly mírná až středně těžká nauzea, závrať a bolest hlavy.

Dextromethorfan

Nežádoucí účinky z předávkování dextromethorfanem zahrnují nauzeu, zvracení, stupor, kóma, respirační útlum, epileptické záchvaty, tachykardii, hyperexcitabilitu a toxickou psychózu. Další nežádoucí účinky zahrnují ataxii, nystagmus, dystonii, rozmazané vidění a změny svalových reflexů. Dextromethorfan může zvyšovat riziko serotoninového syndromu a toto riziko se zvyšuje při předávkování, zejména při užívání s dalšími serotonergními přípravky, SSRI nebo tricyklickými antidepresivy.

Chinidin

Nejvýznamnější účinky akutního předávkování jsou komorové arytmie a hypotenze. Další známky a symptomy předávkování mohou zahrnovat zvracení, průjem, tinnitus, vysokofrekvenční ztrátu sluchu, závrať, rozmazané vidění, dvojité vidění, fotofobii, bolest hlavy, zmatenost a delirium.

I když terapeutické dávky chinidinu v rámci srdeční arytmie či malárie jsou obecně ≥ 10 krát vyšší než dávka chinidinu v tomto léčivém přípravku, mohou se při expozici chinidinu, která je možná při předávkování přípravkem NUEDEXTA, objevit potenciálně fatální srdeční arytmie, včetně torsades de pointes.

Léčba předávkování

Chinidin

Účinky na srdce (hemodynamicky nestabilní polymorfní komorová tachykardie (včetně torsades de pointes)) se léčí buď okamžitou kardioverzí, nebo okamžitou kardiostimulací typu „overdrive“. Je třeba se vyvarovat dalších antiarytmik s aktivitou třídy I (prokainamid) nebo třídy III (je-li to možné). Léčba hypotenze a dalších známek a symptomů by se měla zaměřit na symptomatická a podpůrná opatření. Podání aktivovaného živočišného uhlí v konvenční dávce 1 g/kg, podáváno každých 2 až 6 hodin ve formě tekuté směsi s 8 ml/kg vody z kohoutku, zvyšuje systémovou eliminaci chinidinu; toto opatření nelze použít, je-li přítomen ileus. Přínos metod určených k acidifikaci moči a dialýzy nebyl prokázán. Léčiva, která zpomalují eliminaci chinidinu (cimetidin, inhibitory karboanhydrázy, triazidová diuretika) by se neměla dále používat, pokud to není absolutně nutné.

Dextromethorfan

Léčba předávkování dextromethorfanem by se měla zaměřit na symptomatická a podpůrná opatření. Užitečný může být výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému; ATC kód: N07XX59

Dextromethorfan-hydrobromid je farmakologicky léčivá složka, která působí na centrální nervový systém (CNS). Chinidin-sulfát je specifický inhibitor CYP2D6-dependentního oxidativního metabolismu používaný ke zvýšení systémové biologické dostupnosti dextromethorfanu.

Mechanismus účinku

Přesný mechanismus, který zprostředkovává terapeutický účinek dextromethorfanu u pacientů s pseudobulbárním afektem, není znám. Chinidin zvyšuje plazmatické hladiny dextromethorfanu kompetitivní inhibicí cytochromu P450 D26 (CYP2D6), který katalyzuje hlavní cestu biotransformace dextromethorfanu.

Farmakodynamické účinky

Dextromethorfan je agonista sigma-1 receptoru a nekompetitivní antagonist NMDA receptoru. Kromě toho vykazuje afinitu vůči serotoninovému transportéru (SERT) a vůči receptoru 5-HT1B/D. Má se za to, že prostřednictvím své vazby na NMDA receptor, sigma-1 receptor a SERT a 5-HT1B/D receptory má dextromethorfan modulační účinek na nervový přenos zahrnující glutamát, monoaminy (včetně serotoninu) i na fungování iontových kanálů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost dextromethorfanu/chinidinu v léčbě pseudobulbárního afektu byla prokázána ve třech randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě zaslepených multicentrických klinických studiích u subjektů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) nebo roztroušenou sklerózou (RS). Pacienti vhodní k zařazení do studie měli diagnózu pseudobulbárního afektu definovaného jako epizody mimovolních, nekontrolovatelných emocionálních projevů smíchu a/nebo pláče, které jsou neapatické nebo neodpovídají emocionálnímu stavu či náladě pacienta.

Ve všech studiích byly primárními cílovými parametry „počet epizod smíchu a pláče“ (PBA epizody) a skóre subjektu na škále CNS-LS (Center for Neurologic Studies - Lability Scale), což je validovaný dotazník, který vyplňuje sám pacient, který má sedm položek a který poskytuje kvantitativní měřítko frekvence a závažnosti pseudobulbárního afektu. Skóre CNS-LS sahá od minima 7 (bez symptomů) k maximu 35.

- Pivotní studie (07-AVR+13)

V této dvanáctitýdenní studii kontrolované placebem bylo 326 subjektů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou nebo roztroušenou sklerózou randomizováno tak, že dostávaly po dobu 12 týdnů buď přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg (n = 107), přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n = 110), nebo placebo (n = 109).

Subjekty byly ve věku 25 až 80 let, přičemž průměrný věk byl přibližně 51 let. Přibližně 74 % bylo bělochů, 4 % černochů, 1 % byli Asiaté a 19 % bylo hispánského původu. 60 % subjektů trpělo jako základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou a 40 % subjektů mělo jako základní onemocnění roztroušenou sklerózu. Všechny subjekty vykazovaly klinicky významné symptomy pseudobulbárního afektu, kvantifikované na škále CNS-LS jako skóre 13 nebo více.

Průměrný denní počet epizod pseudobulbárního afektu (vypočteno na základě celkového počtu epizod hlášených po dobu až 7 dnů před léčbou) byl ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 23 mg/9 mg 4,7, ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 15 mg/9 mg 6,8 a ve skupině s placebem 4,5.

Základní výchozí skóre CNS-LS bylo ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 23 mg/9 mg 19,8, ve skupině s přípravkem NUEDEXTA 15 mg/9 mg 21,0 a ve skupině s placebem 19,9.

Pro vyhodnocení dlouhodobých údajů dostalo 253 subjektů, které dokončily dvojité zaslepenou fázi studie, možnost vstoupit do prodlužovací open-label fáze, kde dostávali přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg po dobu dalších 84 dní.

Frekvence epizod pseudobulbárního afektu měřená podle „počtu epizod“ se v průběhu studie významně snížila u obou léčebných skupin s přípravkem NUEDEXTA postupně o 47 %, respektive 49 % oproti placebo ($p < 0,0001$ pro obě srovnání).

Průměrné skóre CNS-LS určené metodou nejmenších čtverců bylo na konci léčby u obou léčebných skupin oproti placebo významně sníženo (snížení o 8,2 bodů u přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg, snížení o 7,5 bodů u přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg, snížení o 5,7 bodů u placebo). P-hodnota při srovnání přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg oproti placebo byla $p = 0,0002$ a u přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg oproti placebo $p = 0,008$.

Ve dvanáctitýdenní fázi otevřené studie (během které dostávaly všechny subjekty přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg) se prokázalo přetrvávání účinku pozorovaného v placebem kontrolovaném období.

- Studie s kombinacemi dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou

Byly provedeny dvě další studie fáze III s použitím kombinace dextromethorfanu/chinidinu s vyšší dávkou 23 mg/26 mg. Vyšší dávka chinidinu používaná v těchto studiích by vedla k přibližně 1,6krát vyšší expozici dextromethorfanu než u přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

První studií byla 4týdenní studie u subjektů s pseudobulbárním afektem se základním onemocněním amyotrofickou laterální sklerózou, druhá studie byla dvanáctitýdenní studií u subjektů se základním onemocněním roztroušenou sklerózou. V obou studiích byly primární výstupní ukazatel, CNS-LS, i sekundární výstupní ukazatel, „počet epizod smíchu a pláče“, statisticky významně sníženy u kombinace dextromethorfan/chinidin.

12měsíční otevřená studie bezpečnosti, ve které se také používala kombinace s vyšší dávkou dextromethorfanu 23 mg / chinidinu 26 mg, zahrnovala 553 subjektů s pseudobulbárním afektem vzniklým v souvislosti s 34 různými neurologickými onemocněními. Přibližně 30 % účastníků studie trpělo jinými diagnózami než amyotrofická laterální skleróza a roztroušená skleróza, včetně cévní mozkové příhody, traumatického poranění mozku, Parkinsonovy nemoci, Alzheimerovy choroby a jiných typů demence, primární laterální sklerózy, progresivní bulbární obrny a progresivní supranukleární obrny. V této studii byly shromažďovány pouze údaje o bezpečnosti a nebyly zjištěny žádné bezpečnostní signály.

- Studie k hodnocení účinků na srdce

Účinek přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg (u 7 po sobě následujících dávek) na prodloužení QTc intervalu byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené (s výjimkou moxifloxacinu), placebem a pozitivní kontrolou (400 mg moxifloxacinu) kontrolované zkřížené detailní studii QT provedené nalačno u 50 normálních mužů a žen s genotypem extenzivního metabolizátora (EM) CYP2D6. Průměrné změny QTcF byly 6,8 ms pro přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 9,1 ms pro referenční pozitivní kontrolu (moxifloxacin). Maximální průměrný (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) rozdíl oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty byl 10,2 (12,6) ms. Tato zkoumaná dávka adekvátně reprezentuje expozici v ustáleném stavu u pacientů s fenotypem extenzivního metabolizátora v CYP2D6.

Účinky supratherapeutických dávek u dextromethorfanu/chinidinu (23 mg/26 mg a 46 mg/53 mg u 7 po sobě následujících dávek) na prodloužení intervalu QTc byly hodnoceny v randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené studii se zkříženým designem s dalším otevřeným ramenem s pozitivní kontrolou (400 mg moxifloxacinu) u 36 zdravých dobrovolníků. Maximální průměrné (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) rozdíly oproti placebo po korekci na výchozí hodnoty byly 10,2

(14,6) a 18,4 (22,7) ms po dávkách dextromethorfanu/chinidinu 23 mg/26 mg, respektive 46 mg/53 mg. Supraterapeutické dávky adekvátně reprezentují vzestupy expozice chinidinu z důvodu interakcí léčivo-léčivo a orgánových dysfunkcí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem NUEDEXTA u všech podskupin pediatrické populace s pseudobulbárním afektem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednorázových a opakovaných kombinovaných dávek přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg došlo u subjektů k přibližně 20násobnému zvýšení expozice dextromethorfanu ve srovnání se subjekty, kterým byl podán dextromethorfan bez chinidinu.

Po podání opakovaných dávek přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg a NUEDEXTA 15 mg/9 mg byly dosaženy maximální plazmatické koncentrace dextromethorfanu ($C_{\max}$) přibližně za 3 až 4 hodiny po podání dávky a maximální plazmatické koncentrace chinidinu byly dosaženy přibližně za 2 hodiny po podání dávky.

U extenzivních metabolizátorů byly průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-12} dextromethorfanu a dextrofanu zvýšené, protože dávky dextromethorfanu zvýšené z 15 mg na 23 mg a průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-12} u chinidinu byly podobné.

Průměrná plazmatická koncentrace $C_{\max}$ chinidinu po podání přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denně u subjektů s pseudobulbárním afektem byla 1 až 3 % terapeutických koncentrací spojených s antiarytmickou účinností (2 až 5 $\mu\text{g/ml}$).

Přípravek NUEDEXTA se může užívat bez ohledu na příjem potravy, protože strava významně neovlivňuje expozici dextromethorfanu a chinidinu.

Distribuce

Po podání kombinovaného přípravku zůstává vazba na proteiny v zásadě stejná jako po podání jednotlivých složek, dextromethorfan je vázán přibližně z 60–70 % na proteiny a chinidin je na proteiny vázán přibližně z 80–89 %.

Biotransformace a eliminace

Dextromethorfan se rychle metabolizuje prostřednictvím CYP2D6 na primární metabolit, dextrofan, který je rychle glukuronizován a vylučován ledvinami. Chinidinová součást přípravku NUEDEXTA slouží k selektivní inhibici CYP2D6-dependentního oxidativního metabolismu dextromethorfanu, čímž se zvyšují plazmatické koncentrace dextromethorfanu. Má se za to, že v eliminaci dextromethorfanu hraje v přítomnosti chinidinu významnou úlohu CYP3A4-dependentní oxidativní metabolismus.

Po podání přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 extenzivním metabolizátorům byl eliminační poločas dextromethorfanu 18,8 hodin a eliminační poločas chinidinu byl 9,6 hodin.

Chinidin je metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Existuje několik hydroxylovaných metabolitů chinidinu. Hlavním metabolitem chinidinu je 3-hydroxychinidin, který je považován za minimálně z poloviny tak farmakologicky aktivní, jako chinidin vzhledem k účinkům na srdce, např. prodloužení QT intervalu. V současnosti existuje omezené množství údajů o velikosti účinku inhibitorů CYP3A4 na farmakokinetické parametry chinidinu a jeho metabolity, včetně možnosti hromadění v ustáleném stavu.

Pokud je pH moči nižší než 7, objevuje se přibližně 20 % podaného chinidinu nezměněno v moči, ale pokud je moč zásaditější, klesá tato frakce na méně než 5 %. Renální clearance zahrnuje jak glomerulární filtraci, tak aktivní tubulární sekreci, ovlivňovanou (pH-dependentní) tubulární reabsorpcí.

Linearita/nelinearita

Plazmatické koncentrace dextromethorfanu a dextrofanu jsou úměrné dávce dextromethorfanu v přítomnosti fixní dávky chinidinu, která je obsažena v přípravku NUEDEXTA. Plazmatická koncentrace chinidinu je úměrná dávce chinidinu.

Studie interakcí s P450 *in vitro*

Schopnost dextromethorfanu a chinidinu inhibovat nebo indukovat cytochrom P450 *in vitro* byla hodnocena v lidských mikrozomech. Dextromethorfan neinhibuje (< 20 % inhibice) žádný z testovaných izoenzymů: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A v mikrozomech lidských jater v koncentracích až do 5 µM. Chinidin neinhibuje (< 30 % inhibice) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 nebo CYP3A4 v lidských mikrozomech v koncentracích až do 5 µM. Chinidin inhibuje CYP2D6 s poloviční maximální inhibiční koncentrací (IC₅₀) méně než 0,05 µM. Ani dextromethorfan ani chinidin neindukují enzymy CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4 v lidských hepatocytech v koncentracích až do 4,8 µM.

Transportérové studie interakcí *in vitro*

Na základě výsledků studií inhibice transportérů interakcemi léčivo-léčivo souvisejícími s dextromethorfanem se neočekává během léčby přípravkem NUEDEXTA inhibice P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 nebo BSEP. U dextromethorfanu bylo prokázáno, že se jedná o mírný/střední inhibitor transportéru OCT1 *in vitro*. Klinický význam těchto pozorování pro léčiva, která jsou substrátem OCT1, např. metformin, není známý.

Na základě citací z literatury se neočekávají interakce léčivo-léčivo jako následek inhibice OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 a MATE2-K chinidinem.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Farmakokinetika dextromethorfanu/chinidinu nebyla u starších subjektů (ve věku > 65 let) systematicky zkoumána, ačkoli takové subjekty byly zařazeny do klinického programu (14 % ≥ 65 let, 2 % ≥ 75 let).

Populační analýza farmakokinetiky u 170 subjektů (148 subjektů < 65 let věku a 22 subjektů ≥ 65 let věku), kterým byl podáván dextromethorfan 23 mg / 26 mg, odhalila podobnou farmakokinetiku u subjektů < 65 let věku a u subjektů nad ≥ 65 let věku.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza založená na údajích od 109 subjektů (75 mužů, 34 žen) neukázala zjevné pohlavní rozdíly ve farmakokinetice dextromethorfanu/chinidinu.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza rasy u 109 subjektů (21 bělochů, 71 Hispánců, 18 černochů) neodhalila významné rasové rozdíly ve farmakokinetice dextromethorfanu/chinidinu.

Porucha funkce ledvin

Ve studiích s kombinovanou dávkou dextromethorfanu 23 mg / chinidinu 26 mg dvakrát denně u 12 subjektů s mírnou (CLCR 50–80 ml/min) nebo střední (CLCR 30–50 ml/min) poruchou ledvin (v každé skupině 6 subjektů) ve srovnání s 9 zdravými subjekty (párovanými dle pohlaví, věku a hmotnostního rozmezí se subjekty s postižením) vykazovaly subjekty oproti zdravým subjektům malé rozdíly ve farmakokinetice chinidinu či dextromethorfanu. Úprava dávky proto není u mírné či

středně těžké poruchy ledvin nutná. Dextromethorfan/chinidin nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou ledvin.

Porucha jaterních funkcí

Ve studiích s kombinovanou dávkou dextromethorfanu 23 mg / chinidinu 26 mg dvakrát denně u 12 subjektů s mírnou či středně těžkou poruchou funkce jater (dle Child-Pughovy metody, v každé skupině 6 subjektů) ve srovnání s 9 zdravými subjekty (párovanými dle pohlaví, věku a hmotnostního rozmezí se subjekty s poruchou jater) vykazovaly subjekty se střední poruchou jater ve srovnání se zdravými subjekty podobné hodnoty AUC a C_{max} i clearance dextromethorfanu. Mírná až středně těžká porucha jater měla na farmakokinetiku chinidinu malý vliv. Clearance chinidinu není ovlivněna, ačkoli se zvyšuje distribuční objem, což vede ke vzestupu eliminačního poločasu. Pacienti se střední poruchou jater vykazovali zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater tedy není nutná úprava dávky, i když u pacientů se středně těžkou poruchou jater by mělo být zváženo další monitorování nežádoucích účinků. Pokud je to nutné, mělo by být zvyšování dávky u těchto pacientů prováděno s obezřetností. U pacientů s těžkou poruchou jater nebyl hodnocen ani samotný dextromethorfan ani dextromethorfan/chinidin.

Farmakogenomika

Chinidinová složka má inhibovat CYP2D6 tak, aby bylo dosaženo vyšší expozice dextromethorfanu ve srovnání s podáním samotného dextromethorfanu. Přibližně 7–8 % jedinců bělošského původu, 3–6 % potomků afrických černochů, 2–3 % jedinců arabského původu a 1–2 % jedinců asijského původu obecně postrádá schopnost metabolizovat substráty CYP2D6 a jsou klasifikováni jako pomalí metabolizátoři (PM). Nečeká se, že by u pomalých metabolizátorů přispívala chinidinová složka k účinnosti přípravku NUEDEXTA, ale nežádoucí účinky způsobené chinidinovou složkou jsou stále možné.

Přibližně 1–10 % jedinců bělošského původu, 5–30 % potomků afrických černochů, 12–40 % jedinců arabského původu a 1 % jedinců asijského původu vykazuje zvýšenou metabolickou aktivitu pro substráty CYP2D6 a jsou klasifikováni jako ultrarychlí metabolizátoři (UM). U těchto ultrarychlých metabolizátorů je dextromethorfan rychle metabolizován, což vede k nízkým, potenciálně subterapeutickým koncentracím.

Pediatrická populace

Farmakokinetika dextromethorfanu/chinidinu u pediatrických pacientů nebyla studována (viz bod 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily zvláštní riziko genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu ani poškození fertility.

V embryofetálních studiích a studiích vývojové toxicity (u potkanů a králíků) s dextromethorfan-hydrobromidem / chinidin-sulfátem byly pozorovány abnormality u střední i vyšší dávky se sníženou osifikací od nejnižší dávky u potkanů, která je přibližně 1, respektive je 50x vyšší než lidské dávky 30/18 mg/den na bázi mg/m². Dávka bez účinku u králíků je rovna 2 a je 60krát vyšší než RHD.

V prenatálních i postnatálních vývojových studiích bylo pozorováno při středních a vysokých dávkách mírné vývojové opoždění. Přežití potomstva a hmotnost potomstva se od nejnižší dávky mírně snižovaly, což odpovídá přibližně 1, respektive 50násobku lidské dávky 30/18 mg/kg na bázi mg/m² pro dextromethorfan-hydrobromid a chinidin-sulfát.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

Obal tobolek

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

Tiskařský inkoust

Šelak (20% esterifikovaný)
Propylenglykol
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá lahvička je zabalena v papírové krabici.
Velikost balení: 60 tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/833/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝLEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF London
VELKÁ BRITÁNIE

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURLD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením léčivého přípravku na trh musí příslušné vnitrostátní orgány v každém členském státě odsouhlasit vzdělávací program držitele rozhodnutí o registraci (MAH).

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby po diskuzích a odsouhlasení příslušnými vnitrostátními orgány ve všech členských státech, kde je přípravek NUEDEXTA prodáván, byly všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se očekává, že budou předepisovat přípravek NUEDEXTA, poskytnuty následující dokumenty:

- souhrn údajů o přípravku;
- vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky (HCP);
- bezpečnostní karty pacienta.

Vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky by jim měl pomoci při shromažďování a hodnocení významných údajů u pacienta týkajících se přidružených onemocnění a souběžné léčby před zahájením terapie přípravkem NUEDEXTA. Vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky by měl navíc poskytovat informace týkající se bezpečnostních rizik a nutných opatření ke snížení rizik:

- použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci;
- alergické reakce;
- účinky na srdce (prodloužení QT intervalu) včetně předem se vyskytujících kardiovaskulárních onemocnění a klinicky významné nerovnováhy elektrolytů;
- interakce léčivo-léčivo zahrnující substráty a inhibitory CYP2D6;
- serotoninový syndrom;
- souběžné podání silného inhibitoru CYP3A4;
- zneužití látky a drogová závislost.

Všem pacientům by měla být poskytnuta karta s upozorněním pro pacienty s instrukcemi určená k neustálému nošení za všech okolností. Karta by měla obsahovat podrobné informace upozorňující všechny zdravotnické pracovníky léčící pacienta, že pacient užívá přípravek NUEDEXTA.

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU (60 tvrdých tobolek) – tobolky NUEDEXTA 15 mg/9 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé tobolky

dextromethorphanum/quinidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 15,41 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/833/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE (60 tvrdých tobolek) – tablety NUEDEXTA 15 mg/9 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé tablety

dextromethorphanum/quinidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 15,41 mg a quinidini sulfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/833/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU (60 tvrdých tobolek) – tablety NUEDEXTA 23 mg/9 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé tablety

dextromethorfan/chinidin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 23,11 mg a quinidini sulfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Viz příbalová informace, kde jsou uvedeny další informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/833/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE (60 tvrdých tobolek) – tobolky NUEDEXTA 23 mg/9 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé tobolky

dextromethorphanum/quinidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 23,11 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Viz příbalová informace, kde jsou uvedeny další informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/833/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

/

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – tobolky NUEDEXTA 15 mg/9 mg: BALENÍ 13 TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé tobolky

dextromethorphanum/quinidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 15,41 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

13 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

Pro přístup k tobolkám:

1. Zmáčkněte a podržte náhore a dole na štítku (▼▲)
2. Vytáhněte kartu směrem doprava (➤).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/833/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**OBAL NA BLISTER (13 tvrdých tobolek) – tobolky NUEDEXTA 15 mg/9 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé tobolky

dextromethorphanum/quinidinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. JINÉ

DNY 1–7

Den 1

Den 2

Den 3

Den 4

Den 5

Den 6

Den 7

POČÍNÁJE DNEM 8

Den 8

Den 9

Den 10

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé tobolky
NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé tobolky
dextromethorphanum/quinidinum

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek NUEDEXTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NUEDEXTA užívat
3. Jak se přípravek NUEDEXTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NUEDEXTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NUEDEXTA a k čemu se používá

Přípravek **NUEDEXTA** je kombinací dvou léčivých látek:

- Dextromethorfan působí na mozek.
- Chinidin zvyšuje množství dextromethorfanu ve vašem těle bloádou odbourávání dextromethorfanu játry.

Přípravek NUEDEXTA se používá k léčbě pseudobulbárního afektu (PBA) u dospělých.

Pseudobulbární afekt je neurologické onemocnění charakterizované mimovolními a nekontrolovatelnými záchvaty smíchu a/nebo pláče, které neodpovídají vašemu emočnímu stavu či náladě.

Přípravek NUEDEXTA může napomoci snížit frekvenci výskytu epizod pseudobulbárního afektu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NUEDEXTA užívat

Neužívejte přípravek NUEDEXTA:

- jestliže jste alergický(á) na dextromethorfan, chinidin nebo další složky tohoto léčivého přípravku (uvedené v bodě 6);
- jestliže jste měl(a) (máte v anamnéze) nízké hladiny krevních buněk způsobené chinidinem, chininem nebo meflochinem (to může způsobit náchylnost ke krvácení či snazší tvorbu modřin, než je normální);
- jestliže máte v anamnéze onemocnění jater (hepatitidu) způsobené chinidinem;
- jestliže máte v anamnéze onemocnění zvané syndrom podobný lupusu způsobené chinidinem (může se jednat o bolest kloubů, kožní vyrážku, nadměrnou citlivost kůže vůči slunci a celkový pocit nemocnosti);
- jestliže již užíváte léčivé přípravky obsahující chinidin, chinin nebo meflochin. Jedná se o léčivé přípravky používané k léčbě malárie nebo problémů se srdečním rytmem;
- jestliže trpíte srdečním onemocněním zvaným „kompletní srdeční blokáda“ nebo „syndrom dlouhého QT intervalu“ nebo jestliže máte problém se srdcem zvaný „torsades de pointes“;
- jestliže užíváte léčivý přípravek zvaný thioridazid, který se užívá u duševních onemocnění, ale může také ovlivňovat srdce;

- jestliže užíváte nebo jste během posledních dvou týdnů užíval(a) určité léčivé přípravky k léčbě deprese zvané inhibitory monoaminoxidáz (IMAO), jako je fenelzin nebo moklobemid. Pokud si nejste jistý(á), zda se některá z výše uvedených podmínek nevztahuje i na vás, obraťte se prosím na svého lékaře.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užíváním přípravku NUEDEXTA i po něm, jestliže:

- vy nebo člen vaší rodiny má nebo měl jakékoliv onemocnění srdce či problémy se srdcem. Tento léčivý přípravek může způsobit změny srdečního rytmu. Jestliže máte určité problémy se srdcem nebo v současnosti užíváte určité jiné léčivé přípravky, nemusí pro vás být přípravek NUEDEXTA vhodný nebo váš lékař může požadovat monitorování vaší srdeční činnosti před zahájením užívání přípravku NUEDEXTA;
- pokud se u vás objevují symptomy, jako je bušení srdce nebo omdlávání, které mohou být příznakem problémů se srdcem;
- pokud se u vás po užití tohoto léčivého přípravku objevují příznaky jakékoli alergické reakce, jako jsou otok hrdla či jazyka, obtížné dýchání, závrať, horečka, vyrážka nebo kopřivka;
- pokud se u vás objevují symptomy, jako jsou tvorba modřin, krvácení pod kůží, krvácení z nosu a/nebo krvácející dásně, protože to může být příznakem nízké hladiny krevních buněk zvaných krevní destičky (trombocytopenie);
- pokud se u vás objeví symptomy, jako je zežloutnutí kůže nebo očí, tmavá moč, pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest břicha, horečka, protože se může jednat o příznak hepatitidy (zánětu jater) navozené léčivem;
- pokud trpíte onemocněním zvaným myasthenia gravis (autoimunitní neuromuskulární onemocnění, které způsobuje svalovou slabost a náchylnost k únavě);
- pokud máte problémy s játry nebo ledvinami. V závislosti na závažnosti vašich problémů může váš lékař pečlivě posoudit, zda je tento léčivý přípravek pro vás vhodný a může vás více sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků;
- pokud máte sklon k pádům. Tento léčivý přípravek může způsobovat závratě a může být nutné, aby s vámi váš lékař probral možná opatření ke snížení rizika pádů;
- pokud se u vás někdy objevil závažný stav zvaný „serotoninový syndrom“, který může být způsoben určitými léčivými přípravky, např. antidepresivy. Příznaky serotoninového syndromu zahrnují nervozitu, vysoký krevní tlak, neklid, svalové křeče a záškuby, vysokou tělesnou teplotu, nadměrné pocení, třesavku a třes;
- pokud máte v anamnéze drogovou závislost. Váš lékař u vás bude bedlivěji sledovat příznaky zneužití či závislosti na přípravku NUEDEXTA.

Pokud se objeví jakýkoli z výše zmíněných příznaků, přerušete užívání přípravku NUEDEXTA a vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.

Děti a dospívající

Přípravek NUEDEXTA se nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek NUEDEXTA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je velmi důležité, abyste svého lékaře informovali o tom, že užíváte některé z léčivých přípravků uvedených dále, protože tyto léčivé přípravky by se nikdy neměly používat při užívání přípravku NUEDEXTA:

- léčivé přípravky obsahující chinidin, chinin nebo meflochin. Jedná se o léčivé přípravky používané k léčbě malárie nebo problémů se srdečním rytmem,
- thioridazin, léčivý přípravek používaný v léčbě schizofrenie a psychózy, který může ovlivňovat srdce,
- určité léčivé přípravky k léčbě deprese, zvané inhibitory monoaminoxidázy (IMAO - např. fenelzin a moklobemid). Přípravek NUEDEXTA neužívejte, pokud jste tyto léčivé přípravky

užíval(a) během posledních dvou týdnů a po ukončení užívání přípravku NUEDEXTA vyčkejte alespoň 14 dní před zahájením léčby IMAO.

Prosím, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčivých přípravků, protože váš lékař u vás bude bedlivěji sledovat nežádoucí účinky:

- léčivé přípravky používané k léčbě plísňových infekcí, jako jsou ketokonazol, itraconazol, flukonazol;
- léčivé přípravky používané k léčbě HIV infekce a AIDS, jako jsou atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, amprenavir, fosamprenavir;
- léčivé přípravky používané k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy, obsahující klarithromycin, telithromycin, erythromycin a rifampicin;
- léčivé přípravky používané k léčbě různých srdečních onemocnění, jako jsou diltiazem, verapamil, digoxin, flekainid a betablokátory (např. metoprolol);
- léčivé přípravky používané k předcházení pocitu na zvracení a zvracení během chemoterapie a po chirurgickém výkonu, např. aprepitant;
- určité léčivé přípravky k léčbě deprese, včetně nortriptylinu, desipraminu, paroxetinu, imipraminu a amitriptylinu, nefazodonu;
- třezalku tečkovanou, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese;
- léčivé přípravky používané k léčbě schizofrenie a jiných psychotických poruch, jako jsou haloperidol, perfenazin, aripiprazol a chlorpromazin;
- určité léčivé přípravky používané k prevenci vzniku krevních sraženin u pacientů se srdečními chorobami a s rizikem cévní mozkové příhody, např. tikagrelor a dabigatran-etexilát;
- tamoxifen používaný k léčbě nebo prevenci některých nádorových onemocnění;
- atomoxetin používaný k léčbě hyperkinetické poruchy s poruchou pozornosti (ADHD);
- léčivé přípravky ke zmírnění bolesti a/nebo kašle, jako jsou kodein či hydrokodon;
- léčivé přípravky k léčbě epilepsie či záchvatů, jako jsou fenytoin, karbamazepin a fenobarbital.

Váš lékař u vás bude bedlivěji monitorovat nežádoucí účinky a/nebo může být nutné upravit dávku jiného léčivého přípravku či přípravku NUEDEXTA.

Přípravek NUEDEXTA s jídlem, pitím a alkoholem

Při užívání přípravku NUEDEXTA byste neměl(a) pít grapefruitovou šťávu nebo jíst grapefruity, protože to může zvyšovat pravděpodobnost závažných nežádoucích účinků.

Buďte opatrní při konzumaci alkoholu, protože užívání přípravku NUEDEXTA může zvýšit riziko nežádoucích účinků, jako jsou závratě nebo ospalost.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nebo jestliže neužíváte spolehlivou antikoncepci, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jelikož přípravek NUEDEXTA může poškodit vaše nenarozené dítě, jeho použití se nedoporučuje, pokud jste těhotná, nebo jestliže můžete otěhotnět a neužíváte antikoncepci. Váš lékař s vámi probere rizika a přínosy užívání tohoto léčivého přípravku v těchto situacích.

Není známo, zda jsou léčivé látky z přípravku NUEDEXTA vylučovány do mateřského mléka. Váš lékař rozhodne, zda byste tento léčivý přípravek měla užívat, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek NUEDEXTA může způsobovat závratě. Pokud se u vás závratě objeví, neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek NUEDEXTA obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, kontaktujte svého lékaře, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se přípravek NUEDEXTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Začátek léčby (první 4 týdny):

Váš lékař zahájí léčbu přípravkem NUEDEXTA 15 mg/9 mg tobolek, který by se měl užívat následujícím způsobem:

- Po dobu prvních sedmi dnů léčby: jedna tableta denně, užívaná ráno.
- Od osmého dne léčby dále: dvě tablety denně, jedna ráno a jedna večer, v časovém rozestupu 12 hodin.

Po 4 týdnech:

Váš lékař vás pečlivě vyšetří. V závislosti na vaší odpovědi na léčbu, váš lékař může rozhodnout buď:

- o pokračování v léčbě přípravkem NUEDEXTA 15 mg/9 mg tobolek nebo
- zvýšení vaší dávky a předepsání přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Bez ohledu na to, jaká síla přípravku NUEDEXTA vám byla předepsána:

- pokračujte v léčbě: dvěma tabletami denně (jedna tableta každých 12 hodin).

Použití u starších osob

U starších pacientů není nutná žádná zvláštní úprava dávky přípravku NUEDEXTA.

Jak se přípravek NUEDEXTA užívá

Tobolek se užívají perorálně (ústí) buď s jídlem, nebo bez něj, každý den ve stejnou dobu. Pokud užíváte dvě tablety během 24 hodin, je nutné ponechat mezi dávkami rozstup 12 hodin.

Jestliže jste užil(a) více přípravku NUEDEXTA, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a) užít, obraťte se okamžitě na svého lékaře.

Nežádoucí účinky pozorované u tohoto léčivého přípravku se mohou objevit častěji nebo se mohou zhoršit a váš lékař může provést určitý test a bedlivěji vás sledovat.

Príznaky předávkování dextromethorfanem zahrnují pocit na zvracení, zvracení, ztuhlost, kóma, útlum dýchání, záchvaty, zvýšenou tepovou frekvenci, nadměrnou dráždivost a toxickou psychózu. Další účinky zahrnují ztrátu koordinovaných pohybů (ataxií), mimovolní pohyby očí (nystagmus), nadměrné stahy svalů (dystonie), rozostřené vidění a změny svalových reflexů. Dextromethorfan může zvýšit riziko serotoninového syndromu (viz *Zvláštní upozornění a opatření a Možné nežádoucí účinky*).

Príznaky předávkování chinidinem zahrnují nepravidelný srdeční tep a nízký krevní tlak a mohou zahrnovat i zvracení, průjem, zvonění v uších, vysokofrekvenční ztrátu sluchu, závrať, rozmazané vidění, dvojité vidění, zvýšenou citlivost očí na světlo, bolest hlavy, zmatenost a delirium (charakterizované ztrátou pozornosti, špatnou pamětí, dezorientací, poruchou řeči).

Jestliže jste zapomněla užít přípravek NUEDEXTA

Jestliže zapomenete užít jednu nebo více tobolek, nesmíte užívat k vyrovnání vynechaných dávek dvojitou dávku. Užíjte další dávku v obvyklém čase a ujistěte se, že mezi dvěma dávkami uplynulo přibližně 12 hodin.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek NUEDEXTA

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek bez předchozí konzultace se svým lékařem, i když se začnete cítit lépe. Ukončení léčby může způsobit, že se příznaky vrátí.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírná až středně těžká. Některé nežádoucí účinky nicméně mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u vás objeví těžké příznaky včetně pohybového neklidu, vysokého krevního tlaku, neklidu, svalových křečí a záškubů, vysoké tělesné teploty, nadměrného pocení, třesavky a třesu. Může se jednat o příznak závažného stavu zvaného „serotoninový syndrom“.

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud si povšimnete kteréhokoli z následujících příznaků:

- nadměrné svalové ztuhlosti (spasticity),
- neobvykle pomalého nebo povrchního dýchání (útlum dýchání) a/nebo zmodrání.

Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy (týkající se střeva a žaludku) (jako jsou průjem, pocit na zvracení), poruchy nervového systému (např. závrať, bolest hlavy, spavost) a únava.

Jestliže se u vás kterýkoli z výše zmíněných nežádoucích účinků objeví, přerušte užívání tobolek a okamžitě informujte svého lékaře

Seznam veškerých dalších nežádoucích účinků je uveden níže:

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- průjem, pocit na zvracení,
- závrať, bolest hlavy, malátnost,
- únava.

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- snížená chuť k jídlu,
- úzkost,
- změněné vnímání chuti (dysgeusie), ospalost (hypersomnie), zvýšené napětí svalů, omdlávání (synkopa), pád,
- kinetóza (nevolnost při cestování nebo pohybu), zvonění v uších (tinnitus),
- problémy se srdcem, jak jsou pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep nebo změny na elektrokardiogramu (EKG – prodloužení QT),
- bolest břicha, zácpa, sucho v ústech, větry (nadýmání), žaludeční dyskomfort, zvracení,
- zvýšené jaterní enzymy (GGT, AST, ALT),
- vyrážka,
- svalové křeče,
- slabost (astenie), podrážděnost.

Vzácné

(mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- ztráta chuti k jídlu (anorexie),
- skřípání zubů (bruxismus), zmatenost, depresivní nálada, deprese, dezorientace (např. obtížné vnímání času, směru a rozpoznávání lidí a míst), časně ranní probouzení, snížené emocionální vyjadřování (otupělost), halucinace, impulzivní chování, netečnost, nespavost, neklid, porucha spánku,
- porucha rovnováhy, abnormální koordinace, obtíže při mluvení (dysartrie), porucha pohybu, mravenčení/brnění nebo necitlivost (parestézie), ztráta pocitu nebo fungování dolních končetin (paraparéza), útlum,
- dvojité vidění, rozmazané vidění,

- srdeční záchvat (infarkt myokardu), bušení srdce,
- krvácení z nosu, bolest v krku, výrazně pomalé nebo mělké dýchání (útlum dýchání), rýma, zívání,
- abnormální stolice, špatné zažívání, zánět výstelky žaludku (gastritida), necitlivost a abnormální vnímání v ústech, bolest konečníku, suchý jazyk,
- žlučové kameny, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, abnormální test jaterních funkcí,
- zarudnutí kůže (erytém), nadměrné pocení (hyperhidróza), ztráta vnímání nebo necitlivost v obličeji, noční pocení,
- ztuhlost svalů a kloubů, bolest svalů (myalgie), bolest krku, bolest končetin,
- abnormálně časté močení přes den,
- sexuální dysfunkce,
- nepříjemné pocity na hrudi, bolest na hrudi, zimnice, pocit horka, poruchy chůze (obtížná chůze), onemocnění podobné chřipce, horečka, snížená hladina kyslíku v krvi,
- zlomeniny kostí (skeletální poranění).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. To se vztahuje i na případné nežádoucí účinky, které nejsou v této informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NUEDEXTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce, blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NUEDEXTA obsahuje

- Léčivými látkami jsou:
Jedna tobolka přípravku NUEDEXTA 15 mg/9 mg obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 15,41 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

Jedna tobolka přípravku NUEDEXTA 23 mg/9 mg obsahuje dextromethorphanum hydrobromidum monohydricum, což odpovídá dextromethorphanum 23,11 mg a quinidini sylfas dihydricus, což odpovídá quinidinum 8,69 mg.

- Dalšími složkami jsou sodná sůl kroskarmelózy, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, monohydrát laktózy, magnesium-stearát a želatina, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), tiskařský inkoust (šelak, propylenglykol, oxid titaničitý (E171)).

Jak přípravek NUEDEXTA vypadá a co obsahuje toto balení

Každá lahvička se skládá z polyetylénu o vysoké hustotě (HDPE) a polypropylenového dětského bezpečnostního uzávěru a obsahuje 60 tobolek. Každá lahvička je uložena v papírové krabičce.

Pouze pro přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg. Balení blistru sestává z průhledného filmu na bázi PVC uzavřeného hliníkovou fólií a obsahuje 13 tvrdých tobolek. Každý blister je zabalen v obalu. Balení je určeno k použití během prvních 10 dní léčby.

Popis

- Přípravek NUEDEXTA 15 mg/9 mg jsou cihlově červené želatinové tobolky, velikost 1, s „DMQ / 20-10“ vytištěným bílým inkoustem na tobolece.
- Přípravek NUEDEXTA 23 mg/9 mg jsou cihlově červené želatinové tobolky, velikost 1, s „DMQ / 30-10“ vytištěným bílým inkoustem na tobolece a třemi bílými pásy po obvodu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.