

Neberegistruotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 15,41 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 119,1 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

1-o dydžio plytos raudonumo želatinos kapsulė, ant kurios baltai užrašyta „DMQ / 20-10“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

NUEDEXTA skirtas simptominiam suaugusiųjų pseudobulbarinio afekto (PA) gydymui (žr. 4.4 skyrių). Šio vaisto veiksmingumo tyrimai atlikti tik su pacientais, kurie sirgo šonine amiotrofinė skleroze (ŠAS) arba išsėtine skleroze (IS) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė NUEDEXTA dozė yra 15 mg/9 mg kartą per parą. Toliau pateikiamas rekomenduojamas dozės titravimo planas:

- 1-a savaitė (1–7-a dienos):
Pirmas 7 dienas pacientas turi kartą per parą, ryte, išgerti vieną NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulę.
- 2–4-a savaitės (8–28-a dienos):
Dvidešimt vieną dieną pacientas turi du kartus per parą 12 valandų intervalu gerti po vieną NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulę – vieną rytą ir vieną vakarą.
- Nuo 4-os savaitės:
Jeigu klinikinis atsakas į gydymą NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulėmis yra pakankamas, pacientas turi toliau gerti 2–4-ą savaitę vartotą šio vaisto dozę.

Jeigu klinikinis atsakas į gydymą NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulėmis yra nepakankamas, pacientui turi būti skiriamos NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulės, kurias reikia vartoti du kartus per parą, 12 valandų intervalu, po vieną kapsulę rytą ir vakarą.

Didžiausia paros dozė, kurią galima vartoti nuo 4-os savaitės, yra po vieną NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulę du kartus per parą.

Nesuvartojus vienos dozės, dvigubos NUEDEXTA dozės vartoti negalima; tokiu atveju reikia įprastu laiku išgerti kitą paskirtą šio vaisto dozę. Per 24 valandas 12 valandų intervalu galima išgerti ne daugiau kaip 2 NUEDEXTA kapsules.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nepakankamai 65 metų ir vyresnių pacientų, kad būtų galima padaryti galutinę išvadą, ar tokiems pacientams NUEDEXTA veiksmingumas ir saugumas yra tokie patys kaip ir kitiems pacientams. Atlikus populiacinę farmakokinetikos duomenų analizę nustatyta, kad vaisto farmakokinetinės savybės gydant 65 metų ir vyresnius pacientus bei pacientus iki 65 metų yra panašios (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkių ar vidutinio sunkumo inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų, koreguoti šio vaisto dozės nereikia (žr. 4.4 skyrių). Bet kadangi vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčių pacientų grupėje nustatyta dažnesnio nepageidaujamų reakcijų pasireišimo tendencija, rekomenduojama papildomai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų. Sunkių kepenų veiklos sutrikimų (C klasė pagal *Child-Pugh* skalę) arba sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kai kreatinino klirensas yra $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) turinčių pacientų atveju su šio vaisto vartojimu siejamą galimą riziką reikia įvertinti atsižvelgiant į medicininį poreikį (žr. 5.2 skyrių).

CYP2D6 genotipas

Pacientams, kurių organizme fermentas CYP2D6 neveikia (tokie žmonės vadinami silpnais metabolizuotojais), koreguoti šio vaisto dozės nereikia. Pacientams, kurių organizme pasireiškia padidėjęs fermento CYP2D6 aktyvumas (tokie žmonės vadinami ypač greitais metabolizuotojais), koreguoti šio vaisto dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nepakankamo klinikinio atsako atveju žr. rekomenduojamą dozės titravimo planą.

Vaikų populiacija

NUEDEXTA nėra skirtas vaikų populiacijai simptominio pseudobulbarinio afekto gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Kapsules reikia vartoti per burną kasdien maždaug tuo pačiu metu. Jeigu per parą reikia suvartoti dvi kapsules, jas rekomenduojama gerti po vieną kas 12 valandų. Kapsules galima vartoti ir nevalgius, ir su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems anksčiau buvo diagnozuota chinidino, chinino, meflokvino sukelta trombocitopenija, hepatitas, kaulų čiulpų supresija arba į vilkligę panašus sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems tuo pačiu metu skiriamas gydymas chinidinu, chininu ar meflokvinu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas QT intervalo pailgėjimas, įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, arba atsižvelgiant į ligos istoriją, galima spėti, kad pacientui buvo išsivysčiusi verpstinė skilvelių tachikardija (*torsades de pointes*) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems tuo pačiu metu skiriamas gydymas tioridazinu – vaistiniu preparatu, kuris reikšmingai pailgina QT intervalą ir kurį daugiausia metabolizuoja fermentas CYP2D6. Sąveika su NUEDEXTA gali sukelti didesnį poveikį QT intervalui (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pacientai, kuriems diagnozuota visiška atrioventrikulinė blokada, bet neįstatytas širdies stimulatorius, arba iškilusi didelė visiškos atrioventrikulinės blokados rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurie vartoja monoamino oksidazės inhibitorius (MAOI) arba vartojo juos per pastarąsias 14 dienų, – dėl sunkios ir galimos mirtį lemiančios vaistų sąveikos, įskaitant serotonininio sindromą, rizikos. Gydymą MAOI galima pradėti praėjus ne mažiau kaip 14 dienų po gydymo NUEDEXTA nutraukimo (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nuedexta tinkamas tik pseudobulbariniam afektui (PA) gydyti; juo negalima gydyti kitų emocinių nestabilumą sukeliančių sutrikimų. PA yra galvos smegenis pažeidžiančių nervų sistemos ligų arba galvos smegenų sužeidimo pasekmė; jis pasireiškia nevalingos ir nekontroliuojamos emocinės išraiškos – juoko ir (arba) verkimo – epizodais, kurie neatitinka paciento emocinės būsenos ar nuotaikos arba yra jai neproporcingi. Prieš pradedant gydymą Nuedexta, paciento būklę būtina išsamiai įvertinti ir patvirtinti PA diagnozę. Diagnozuojant šią ligą, svarbiausia nustatyti, ar pacientas serga pagrindine nervų sistemos liga, kuri sukelia PA, ir patvirtinti, kad emocinės išraiškos epizodai neatitina paciento emocinės būsenos ar nuotaikos.

Trombocitopenija

Chinidinas, vartojamas dozėmis, viršijančiomis NUEDEXTA kapsulėse esančią jo dozę, gali paskatinti imuninės sistemos sukeliamą trombocitopeniją, kuri gali būti sunki ar lemti mirtį. Kokią trombocitopenijos riziką kelia mažesnė NUEDEXTA sudėtyje esanti chinidino dozė, nežinoma. Prieš išsivystant arba išsivysčius trombocitopenijai, pacientai gali pasireikšti nespecifiniai simptomai, kaip antai galvos svaigimas, šaltkrėtis, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas. Pasireiškus trombocitopenijai, gydymą NUEDEXTA reikia nedelsiant nutraukti, nebent būtų akivaizdu, kad ji nesusijusi su vaistais. Pacientų, kurių organizmas buvo įjautrintas NUEDEXTA, gydymo šiuo vaistiniu preparatu atnaujinti negalima, nes kitą kartą jiems trombocitopenija gali pasireikšti greičiau ir sunkesne forma nei pirminis epizodas. NUEDEXTA negalima vartoti, jei įtariama, kad imuninės sistemos sukelta trombocitopenija paskatino struktūriškai susijusios veikliosios medžiagos, įskaitant chininą ir meflokviną, nes gali pasireikšti kryžminis jautrumas. Su chinidinu siejama trombocitopenija paprastai (bet ne visada) praeina per kelias dienas po organizmą įjautrinusio vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.

Kitos padidėjusio jautrumo reakcijos

Didesnėmis dozėmis vartojamas chinidinas taip pat siejamas su į vilkligę panašiu sindromu, kuris pasireiškia poliartritu, kartais kartu su teigiamu antinuklearinių antikūnų tyrimo rezultatu. Su padidėjusiu jautrumu chinidinui taip pat siejamas išbėrimas, bronchų spazmai, limfadenopatija, hemolitinė anemija, vaskulitas, uveitas, angioneurozinė edema, agranulocitozė, sausasis sindromas, mialgija, padidėjęs skeleto raumenų fermentų kiekis serume ir pneumonitas. Dekstrometorfaną taip pat gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant urtikariją, angioneurozinę edemą ir dusulį.

Toksinis poveikis kepenims

Hepatito, įskaitant granulominį hepatitą, atvejų nustatoma pacientams, vartojantiems chinidiną, dažniausiai per pirmas kelias gydymo savaites. Pacientas gali karščiuoti, taip pat gali pasireikšti trombocitopenija ir kiti padidėjusio jautrumo požymiai. Prasidėjus hepatitui, gydymą NUEDEXTA reikia nutraukti, nebent yra akivaizdu, kad jis nesusijęs su gydymu. Dauguma atvejų, nustojus vartoti chinidiną, prasideda hepatito remisija.

Poveikis širdžiai

NUEDEXTA gali sukelti koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimą, taigi ir verpstinę skilvelių tachikardiją. Prieš pradedant gydymą, reikia pakoreguoti hipokalemiją ir hipomagnezemiją, o esant klinikinių indikacijų, gydymo laikotarpiu stebėti kalio ir magnio kiekį serume. Pradedant

NUEDEXTA gydyti pacientus, kuriems iškilusi QT intervalo pailgėjimo rizika, gydymo pradžioje ir praėjus 2 valandoms po pirmos dozės suvartojimo nevalgius (maždaug per tiek laiko organizme susidaro didžiausia chinidino koncentracija (T_{max})), reikia įvertinti QT intervalą atliekant elektrokardiogramą. Tai taikytina pacientams, kurių šeimoje būta QT intervalo nukrypimų nuo normos, kurie tuo pat metu vartoja vaistinius preparatus, ilginančius QT intervalą, ir pacientams, kuriems diagnozuota kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH) ir (arba) kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas (KSFS). Didesnė KSH ir KSFS rizika iškilusi pacientams, kurie serga lėtine hipertenzija, praeityje patyrė insultą arba kuriems diagnozuota vainikinių arterijų liga.

Ypač didelį nerimą kelia tuo pat metu vartojami QT intervalą ilginantys vaistai, kuriuos daugiausia metabolizuoja fermentas CYP2D6 (žr. toliau). Tuo pat metu vartoti tioridazino negalima (žr. 4.3 skyrių). Atsargumo priemonių būtina imtis, kai NUEDEXTA vartojamas kartu su flekainidu, chlorpromazinu ir haloperidoliu. Šio derinio poveikį paciento QTc intervalui reikia įvertinti atliekant elektrokardiogramas prieš išgeriant vaistus ir po to.

Jeigu gydymo NUEDEXTA laikotarpiu QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksniai smarkiai pasikeistų, elektrokardiogramą reikia įvertinti pakartotinai. Jeigu pacientui pasireiškia simptomai, kurie gali būti širdies aritmijos požymiai, pvz., sinkopė ar palpitacijos, gydymą NUEDEXTA reikia nutraukti, kol paciento būklė įvertinama nuodugniau.

Tuo pat metu vartojami CYP2D6 substratai ir inhibitoriai

NUEDEXTA sudėtyje esantis chinidinas slopina CYP2D6 aktyvumą tu pacientų organizme, kurie neturi genetinių ypatumų, dėl kurių CYP2D6 neveikia arba veikia silpnai (žr. „Silpni CYP2D6 metabolizuotojai“, žr. „Farmakogenomika“ 5.2 skyriuje). Dėl tokio poveikio fermentui CYP2D6 susikaupus pirminėms vaistinėms medžiagoms ir (arba) nesusidarius aktyviam metabolitui, gali nukentėti kartu su NUEDEXTA vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, saugumas ir (arba) veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių). Apie gydymą NUEDEXTA laikotarpiu reikia vengti vaistinių preparatų, kurie priklauso nuo CYP2D6 metabolizmo, ypač tų, kurių terapinis indeksas yra palyginti siauras; apie tai būtina informuoti pacientus. Jeigu manoma, kad gretutinis gydymas fermento CYP2D6 modifikuojamu vaistu yra būtinas, CYP2D6 substrato dozę reikia atitinkamai sumažinti, atsižvelgiant į jo farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių). Vertinant pacientus, kuriems siūlomas gydymas NUEDEXTA, svarbiausia peržiūrėti jų tuo metu vartojamus vaistus.

Serotonino sindromas

NUEDEXTA vartojant kartu su kitais serotoninerginiais vaistais, dėl farmakodinaminės jų sąveikos serotonino sindromo rizika gali būti didesnė. Serotonino sindromas pasireiškia pasikeitusia psichikos būkle, hipertenzija, nerimastingumu, mioklonija, hipertermija, hiperrefleksija, prakaitavimu, drebuliu ir tremoru. Jeigu pasireiškia šie simptomai, gydymą reikia nutraukti. Vartoti NUEDEXTA kartu su MAOI negalima (žr. 4.3 skyrių). Triciklius antidepresantus (pvz., dezipraminą, nortriptiliną, imipraminą, amitriptiliną) metabolizuoja CYP2D6, todėl jie taip pat farmakokinetiškai sąveikauja su chinidinu. Atsižvelgiant į farmakodinaminę ir farmakokinetinę sąveiką, dėl padidėjusios serotonino sindromo rizikos tuo pat metu vartoti NUEDEXTA ir triciklius antidepresantus nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Atsargumo priemonių reikia imtis, jeigu pacientai tuo pat metu gydomi selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI).

Galvos svaigimas

NUEDEXTA gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių). Reikia imtis atsargumo priemonių pacientų, ypač tų, kurių motorikos sutrikimai paveikė eiseną arba kurie jau yra kritę, griuvimo rizikai sumažinti.

Anticholinerginis chinidino poveikis

Reikia stebėti, ar neblogėja generalizuotąja miastenija ir kitomis ligomis, kurioms anticholinerginis poveikis gali turėti neigiamą įtaką, sergančių pacientų klinikinė būklė.

Piktnaudžiavimas vaistais ir priklausomybė nuo vaistų

Dekstrometorfanas yra silpno afiniškumo nekonkuruojantis n-metil-d-aspartato (NMDA) antagonistas ir sigma-1 receptorių agonistas, kurio sisteminių piktnaudžiavimo, toleravimo ar fizinės

priklausomybės potencialo tyrimų su gyvūnais ar žmonėmis dar neatlikta. Tačiau piktnaudžiavimo dekstrometorfano atvejų jau užregistruota, daugiausia jų – tarp paauglių.

Dėl piktnaudžiavimo dekstrometorfano galimybės gydytojai turi įvertinti pacientų piktnaudžiavo vaistais istoriją ir atidžiai stebėti tokius pacientus, kad pastebėtų netinkamo vaistų vartojimo ar piktnaudžiavimo jais požymius (pvz., išsivysčiusį vaisto toleravimą, vaisto dozių didėjimą, vadinamojo vaisto ieškotojo elgseną).

Be to, reikia nuolat tikrinti, ar pacientui vis dar pasireiškia NUEDEXTA klinikinis poveikis ir ar jam neišsivystė vaisto toleravimas, ir taip įsitikinti, kad preparatas vis dar naudingas pacientui.

Ispėjimas dėl laktozės

NUEDEXTA sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Monoamino oksidazės inhibitoriai

Dėl serotonino sindromo rizikos NUEDEXTA draudžiama vartoti kartu su MAOI, kaip antai fenelzinu ir moklobemidu, arba pacientams, kurie vartojo MAOI per pastarąsias 14 dienų (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Chinidiną metabolizuoja fermentas CYP3A4. Tuo pat metu vartojant vaistus, kurie slopina CYP3A4, chinidino koncentracija plazmoje gali padidėti, dėl to gali padidėti rizika, susijusi su QTc intervalo pailgėjimu. Gydomo NUEDEXTA laikotarpiu reikia vengti vartoti stiprius ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Prie jų priskiriamos šios medžiagos: atazanaviras, klaritromicinas, indinaviras, itraconazolas, ketokonazolas, nefazodonas, nefinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, telitromicinas, amprenaviras, aprepitantas, diltiazemas, eritromicinas, flukonazolas, fosamprenaviras, greipfrutų sultys, verapamilis ir kt. Jeigu manoma, kad gretutinis gydymas stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais yra būtinas, rekomenduojama prieš vartojant NUEDEXTA, o vėliau reguliariai atlikti elektrokardiografinį QT intervalo vertinimą.

Kepenų fermentų induktoriai

Chinidiną metabolizuoja fermentas CYP3A4. Stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, jonažolė (*Hypericum perforatum*)) gali paspartinti chinidino metabolizmą, dėl to jo koncentracija plazmoje gali sumažėti, todėl CYP2D6 gali būti slopinamas ne taip stipriai. Dėl šios priežasties plazmoje gali susidaryti subterapinė dekstrometorfano koncentracija, o NUEDEXTA veiksmingumas – sumažėti.

CYP2D6 substratai

Chinidinas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Todėl skiriant gydymą NUEDEXTA, plazmoje gali kauptis ir padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2D6, koncentracija. Prie CYP2D6 substratų priskiriami tam tikri beta blokatoriai, kaip antai metoprololis, antipsichoziniai vaistai, kaip antai haloperidolis, perfenazinas ir aripiprazolas, antidepresantai, kaip antai nortriptilinas, imipraminas, amitriptilinas ir dezipraminas, chemoterapinis vaistas tamoksifenas ir noradrenalino transporterių inhibitorius atomoksetinas. Tioridazino – CYP2D6 substrato, kuris taip pat ilgina QT intervalą, vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartojant flekainidą, chlorpromaziną arba haloperidolį – CYP2D6 substratus, kurie taip pat ilgina QT intervalą, būtina imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Dėl slopinamo CYP2D6 ir kartu trikdomo aktyvaus metabolito susidarymo NUEDEXTA gali smarkiai sumažinti pirminių vaistų, kurių veikimą sukelia CYP2D6 gaminami metabolitai (pvz., kodeino ir

hidrokodono, kurių analgetinį ir kosulį slopinantį poveikį sukelia atitinkamai morfinas ir hidromorfonas) veiksmingumą.

Vaisto sąveika su dezipraminu ir paroksetinu buvo tiriama atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus su didesnių, nei esančių šiame vaistiniame preparate, dekstrometorfano ir chinidino dozių deriniu (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino); tyrimų rezultatai aprašomi toliau. Daugiau sistemingų vaisto sąveikos su CYP2D6 substratais tyrimų neatlikta.

Dezipraminas (CYP2D6 substratas)

Triciklį antidepresantą dezipraminą daugiausia metabolizuoja CYP2D6. Atliktas didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino) derinio tarpusavio sąveikos su dezipramino 25 mg doze tyrimas. Dekstrometorfano ir chinidino derinio dozė pusiausvyrinėje būsenoje padidino dezipramino koncentraciją maždaug 8 kartus. Kartu vartoti NUEDEXTA ir triciklius antidepresantus nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Paroksetinas (CYP2D6 inhibitorius ir substratas)

Selektyvųjį serotonino reabsorbcijos inhibitorių paroksetiną daugiausia metabolizuoja CYP2D6, taip pat jis yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Atliekant vaistų tarpusavio sąveikos tyrimą, pusiausvyrinėje būsenoje prie paroksetino buvo pridėta didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino) derinys. Paroksetino ekspozicija (plotas po kreive per 24 valandas, AUC_{0-24}) padidėjo 1,7 karto, o didžiausia koncentracija (C_{max}) – 1,5 karto. Jeigu NUEDEXTA ir paroksetinas skiriami tuo pat metu, pradinę paroksetino dozę reikia sumažinti. Vėliau paroksetino dozę galima koreguoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką; tačiau vartoti daugiau kaip 35 mg per parą nerekomenduojama.

NMDA receptorių antagonistai (memantinas)

Ir dekstrometorfaną, ir memantiną yra NMDA receptorių antagonistai, todėl teoriškai galėtų pasireikšti didesnis poveikis NMDA receptoriams ir padidėti nepageidaujamų reakcijų. Atliktas didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino) derinio tarpusavio sąveikos su memantino 20 mg per parą doze tyrimas. Reikšmingų dekstrometorfano ir dekstrometorfano koncentracijos plazmoje skirtumų prieš išgeriant ir išgėrus memantino nenustatyta; poveikio memantino koncentracijai plazmoje prieš išgeriant ir išgėrus dekstrometorfano ir chinidino derinio taip pat nenustatyta. Išgėrus memantino, chinidino koncentracija plazmoje padidėjo 20–30 %. Farmakodinaminės sąveikos nenustatyta.

Digoksinas ir kiti P-glikoproteino substratai

Chinidinas yra P-glikoproteino inhibitorius. Tuo pat metu vartojant chinidiną ir P-glikoproteino substratą digoksiną, pastarojo koncentracija serume gali padidėti dvigubai. Reikia atidžiai stebėti digoksino koncentraciją tuo pat metu NUEDEXTA vartojančių pacientų plazmoje ir prireikus sumažinti digoksino dozę. Taip pat galima svarstyti galimybę sumažinti kitų P-gp substratų, pvz., tikagreloro ir dabigatrano eteksilato, dozes.

Alkoholis

Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su alkoholiu ar kitais centrinę nervų sistemą (CNS) veikiančiais vaistiniais preparatais, dėl kurių gali padidėti nepageidaujamų reakcijų, kaip antai mieguistumo ir galvos svaigimo, rizika, reikia imtis atsargumo priemonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie NUEDEXTA vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais (žiurkėmis ir triušiais) atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį vystymuisi, įskaitant teratogeniškumą ir mirtiną poveikį embrionui (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi šis vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiui, NUEDEXTA nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Chinidinas išsiskiria į motinos pieną, o ar dekstrometorfanas išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo NUEDEXTA.

Vaisingumas

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, NUEDEXTA poveikio žiurkių patinėlių ir patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

NUEDEXTA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus reikia įspėti apie galimą su CNS susijusį poveikį, kaip antai mieguistumą, galvos svaigimą ir sinkopę arba sutrikusį regėjimą (žr. 4.8 skyrių) ir patarti pajutus šiuos simptomus nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

NUEDEXTA saugumas buvo tiriamas 12 savaičių trukmės abipusiai koduotame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame, daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 326 ŠAS (60 %) arba IS (40 %) sergantys pacientais, kuriems diagnozuotas PA, ir atvirame tęstiniame tyrime, kuriame dar 84 dienas dalyvavo pagrindinio tyrimo pacientų pogrupis (253 pacientai).

Dažniausiai užregistruotos nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai (pvz., viduriavimas, pykinimas), nervų sistemos sutrikimai (pvz., galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas) ir nuovargis.

Gauta pranešimų apie sunkias NUEDEXTA sukeltas nepageidaujamas reakcijas: raumenų spastiškumą, kvėpavimo slopinimą ir sumažėjusią deguonies saturaciją kraujyje.

Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymas nutrauktas 10 tyrime dalyvavusių pacientų, iš kurių vienam pasireiškė sunki nepageidaujama reakcija (sustiprėjęs raumenų spastiškumas).

Lentelės forma išdėstyta nepageidaujamų reakcijų suvestinė

Toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios bent tikėtinais galėjo būti susijusios su gydymu NUEDEXTA, taikytu pirmiau minėto placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo ir atviro šio tyrimo tęsinio metu.

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)
- Labai reti ($< 1/10\,000$)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Sumažėjęs apetitas
	Reti	Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nerimas
	Reti	Bruksizmas, sumišimas, depresinė nuotaika, depresija, dezorientacija, pernelyg ankstyvas prabudimas ryte, jausminės išraiškos skurdumas, haliucinacijos, impulsyvus elgesys, abejingumas, nemiga, nerimastingumas, miego sutrikimas

Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas
	Nedažni	Dizgeuzija, hipersomnija, raumenų spastiškumas, sinkopė, kritimai
	Reti	Pusiausvyros sutrikimas, koordinacijos sutrikimai, dizartrijs, motorinės funkcijos sutrikimas, parestezija, paraparezė, sedacija
Akių sutrikimai	Reti	Dvejinimasis akyse, miglotas regėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Judėjimo sukeltas pykinimas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	Nedažni	Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada, elektrokardiogramoje matomas QT intervalo pailgėjimas
	Reti	Miokardo infarktas, palpitacijos, skilvelių ekstrasistolės
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Reti	Epistaksė, laringofaringinis skausmas, kvėpavimo slopinimas, rinorėja, žiovavimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Viduriavimas, pykinimas
	Nedažni	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, dujų kaupimasis žarnyne, nemalonūs pojūtis skrandyje, vėmimas
	Reti	Neįprastos konsistencijos išmatos, dispepsija, gastritas, burnos hipestezija, burnos parastezija, proktalgija, džiūstantis liežuvis
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų kiekis (GGT, AST, ALT)
	Reti	Cholelitiazė, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kepenų veiklos rodiklių nukrypimai nuo normos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Išbėrimas
	Reti	Eritema, hipėhidrozė, veido hipestezija, naktinis prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų spazmai
	Reti	Skeleto raumenų sustingimas, mialgija, kaklo skausmas, galūnių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti	Polakiurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Reti	Lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Nuovargis
	Nedažni	Astenija, dirglumas
	Reti	Nemalonūs pojūtis krūtinėje, krūtinės skausmas, šaltkrėtis, karščio bangos, eisenos sutrikimas, į gripą panašūs simptomai, karščiavimas, sumažėjusi deguonies saturacija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Reti	Skeleto sužalojimas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai padeda nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo vertinimas ir gydymas pagrįstas su pavienėmis sudedamosiomis dalimis, dekstrometorfanu ir chinidinu, susijusia patirtimi. Chinidinas slopina dekstrometorfano metabolizmą taip, kad NUEDEXTA perdozavimo sukeltos nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės arba trukti ilgiau, nei perdozavus vieno dekstrometorfano.

Kuriant šį vaistinį preparatą, buvo tiriami dekstrometorfano ir chinidino deriniai, kuriuose buvo iki 6 kartų didesnė dekstrometorfano ir 12 kartų didesnė chinidino dozė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nestiprus arba vidutinio stiprumo pykinimas, galvos svaigimas ir galvos skausmas.

Dekstrometorfanas

Perdozavimas dekstrometorfanu sukelia šias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, vėmimą, stuporą, komą, hipoventiliaciją, traukulius, tachikardiją, perdėtai didelį emocinį ir fizinį jautrumą ir toksinę psichozę. Taip pat gali pasireikšti ataksija, nistagmas, distonija, miglotas regėjimas ir raumenų refleksų pakitimai. Dekstrometorfanas gali padidinti serotonino sindromo pavojų, o perdozavus vaisto, ši rizika gali padidėti, ypač jei kartu vartojami kiti serotonerginiai vaistai, SSRI arba trisikliai antidepresantai.

Chinidinas

Svarbiausi ūmaus perdozavimo chinidinu sukelti reiškiniai yra skilvelių aritmijos ir hipotenzija. Taip pat perdozavimas gali sukelti šiuos požymius ir simptomus: vėmimą, viduriavimą, spengimą ausyse, gebėjimo girdėti aukštus dažnius praradimą, galvos svaigimą, miglotą regėjimą, dvejinimąsi akyse, padidėjusį jautrumą šviesai, galvos skausmą, sumišimą ir klaidesius.

Nors širdies aritmijai ar maliarijai gydyti skiriamos terapinės chinidino dozės paprastai ≥ 10 kartų didesnės už šiame vaistiniame preparate esančią chinidino dozę, chinidino poveikis perdozavus NUEDEXTA gali sukelti širdies aritmiją (įskaitant verpstinę skilvelių tachikardiją), kuri gali būti mirtina.

Perdozavimo gydymas

Chinidinas

Perdozavimo chinidinu poveikis širdžiai (hemodinamiškai nestabili polimorfinė skilvelių tachikardija, įskaitant verpstinę) gydomas nedešiant atliekant kardioversiją arba dažninančią stimuliaciją. Kitų I klasės (prokainamido) ar III vėsinimo klasės vaistų nuo aritmijos reikėtų vengti (jei galima). Hipotenzija ir kiti požymiai bei simptomai turi būti gydomi simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis. Kas 2–6 valandas vartojama įprastinė aktyvintos anglies dozė (1 g/kg), iš kurios ruošiama 8 ml/kg vandens iš čiaupo suspensija, galėtų paskatinti chinidino sisteminę eliminaciją; esant žarnų nepraeinamumui, šios priemonės reikėtų vengti. Šlapimo rūgštinimo priemonių ir dializės nauda neįrodyta. Vaistų, kurie lėtina chinidino eliminaciją (cimetidino, anglies anhidrazės inhibitorių, tiazido diuretikų), vartojimą reikia nutraukti, nebent jie pacientui būtini.

Dekstrometorfanas

Perdozavimas dekstrometorfanu gydomas simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis. Galima išplauti paciento skrandį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX59.

Dekstrometorfano hidrobromidas yra farmakologiškai aktyvi medžiaga, veikianti CNS. Chinidino sulfatas yra specifinis nuo CYP2D6 priklausomo oksidacinio metabolizmo inhibitorius, naudojamas sisteminiam dekstrometorfano biologiniam prieinamumui padidinti.

Veikimo mechanizmas

Dekstrometorfano veikimo mechanizmas, dėl kurio pasireiškia šio vaisto gydomasis poveikis PA sergantiems pacientams, nežinomas. Chinidinas didina dekstrometorfano koncentraciją plazmoje konkurencingai slopindamas citochromą P450 2D6 (CYP2D6), kuris yra pagrindinis dekstrometorfano biotransformacijos mechanizmo katalizatorius.

Farmakodinaminis poveikis

Dekstrometorfanas yra sigma-1 receptorių agonistas ir nekonkurencingas NMDA receptorių antagonistas. Be to, jis jungiasi prie serotonino transporterio (SERT) ir 5-HT1B/D receptorių. Manoma, kad jungdamasis prie NMDA, sigma-1, SERT ir 5-HT1B/D receptorių, dekstrometorfanas moduliuoja neurotransmisiją, kurioje dalyvauja gliutamas, monoaminai (įskaitant serotoniną), ir jonų kanalų funkciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dekstrometorfano ir chinidino derinio veiksmingumas gydant PA įrodytas atlikus tris atsitiktinių imčių, kontroliuojamus, abipusiai koduotus, daugiacentrinius klinikinius tyrimus su amiotrofinė lateraline skleroze (ŠAS) arba išsėtine skleroze (IS) sergančiais pacientais, kuriems buvo diagnozuota PA. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems PA buvo diagnozuotas atsižvelgiant į nevalingos ir nekontroliuojamos emocinės išraiškos – juoko ir (arba) verkimo – epizodus, kurie neatitiko paciento emocinės būsenos ar nuotaikos arba buvo jai neproporcingi.

Visuose tyrimuose buvo naudojamos šio veiksmingumo vertinamosios baigtys: „Juoko ir verkimo epizodų skaičius“ (PA epizodai) ir tiriamųjų vertinimo balų skaičius pagal Neurologijos tyrimų centro labilumo skalę (angl. *Center for Neurologic Studies - Lability Scale*, CNS-LS) – patvirtintą 7 punktų savarankiškai pildomą klausimą, kuriame pateikta kiekybinio PA dažnio ir sunkumo vertinimo priemonė. Vertinimo balų skaičius pagal CNS-LS svyruoja nuo ne mažiau kaip 7 (simptomų nepasireiškia) iki daugiausiai 35 balų.

• Pagrindinis tyrimas (07-AVR-123)

Atliekant šį placebo kontroliuojamą 12 savaičių trukmės tyrimą, 326 ŠAS arba IS sergantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota PA, atsitiktinės atrankos būdu paskirtas 12 savaičių trukmės gydymas NUEDEXTA 15 mg / 9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) arba placebo (n=109).

Tyrime dalyvavo pacientai nuo 25 iki 80 metų, jų amžiaus vidurkis buvo maždaug 51 metai. Apytiksliai 74 % pacientų buvo europidai, 4 % – juodaodžiai, 1 % – azijiečiai, 19 % – ispanų kilmės. Šešiasdešimt procentų tiriamųjų sirgo ŠAS, kiti 40 % – IS. Visiems pacientams nustatyti kliniškai svarbūs PA simptomai, kuriuos pagal CNS-LS buvo galima įvertinti 13 ir daugiau balų.

Vidutinis PA epizodų skaičius per parą (apskaičiuotas pagal bendrą ne daugiau kaip 7 parengiamojo etapo dienas registruotų epizodų skaičių) gydymo pradžioje buvo: NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupėje – 4,7; NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupėje – 6,8, o placebo grupėje – 4,5.

Vidutinis vertinimo pagal CNS-LS skalę balų skaičius gydymo pradžioje buvo: NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupėje – 19,8; NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupėje – 21, o placebo grupėje – 19,9.

Siekiant įvertinti ilgalaikius duomenis, 253 tiriamieji, kurie užbaigė abipusiai koduoto tyrimo etapą, galėjo toliau dalyvauti atvirame tyrimo tęsinyje, kurio metu dar 84 dienas vartojo NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Per visą tyrimo laikotarpį PA epizodų dažnis, matuotas pagal epizodų skaičių, abiejose NUEDEXTA gydymo grupėse reikšmingai sumažėjo: jis buvo atitinkamai 47 % ir 49 % mažesnis, lyginant su placebo (lyginant abiem atvejais, $p < 0,0001$).

Gydymo pabaigoje abiejose gydymo grupėse vertinimo pagal CNS-LS balų skaičiaus mažiausiųjų kvadratų vidurkis buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su placebo grupe (NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupėje sumažėjo 8,2 balo, NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupėje – 7,5 balo, placebo grupėje – 5,7 balo). NUEDEXTA 23 mg /9 mg lyginant su placebo, p reikšmė buvo 0,0002, o NUEDEXTA 15 mg /9 mg su placebo – 0,008.

Atvirame 12 savaičių trukmės tyrimo etape (kuriame visi tiriamieji vartojo NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) nustatyta, kad placebo kontroliuojamu laikotarpiu nustatytas poveikis išliko.

- Didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių derinių tyrimai

Buvo atlikti du papildomi III fazės tyrimai su didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių deriniu (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino). Vartojant šiuose tyrimuose naudotą didesnę chinidino dozę, dekstrometorfano ekspozicija būtų maždaug 1,6 kartus didesnė, nei vartojant NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

Pirmasis tyrimas buvo 4 savaičių trukmės tyrimas su ŠAS sergančiais tiriamaisiais, kuriems diagnozuotas PA, o antrasis – 12 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo IS sergantys tiriamieji. Abiejų tyrimų metu, vartojant dekstrometorfano ir chinidino derinį, pirminis gydymo rezultatų vertinimo rodiklis (balų skaičius pagal CNS-LS) ir antrinis gydymo rezultatų vertinimo rodiklis („juoko ir verkimo epizodų skaičius“) sumažėjo statistiškai reikšmingai.

Dvylikos mėnesių trukmės atvirame saugumo tyrime, kurį atliekant taip pat naudotas didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių derinys (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino), dalyvavo 553 tiriamieji, kuriems buvo diagnozuotas su 34 skirtingomis neurologinėmis ligomis susijęs PA. Maždaug 30 % dalyvių buvo diagnozuota ne ŠAS ar IS, o kitos ligos, įskaitant insultą, galvos smegenų traumą, Parkinsono ligą, Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją, pirminę lateralinę sklerozę, progresuojantį bulbarinį paralyžių ir progresuojantį supranuklearinį paralyžių. Šio tyrimo metu buvo renkami tik saugumo duomenys; jokių naujų pavojų saugumui keliančių požymių nenustatyta.

- Tyrimai, kuriais vertintas poveikis širdžiai

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (7 dozių iš eilės) poveikis QTc intervalo pailgėjimui buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, abipusiai koduotą (išskyrus moksifloksacinui, kuriam kodavimas netaikytas), placebo ir preparatu su veikliąja medžiaga (400 mg morifloksacino) kontroliuojamą, persikryžiuojantį, išsamų QT intervalo tyrimą su 50 nevalgusių normalios sveikatos vyrų ir moterų, kuriems buvo nustatytas stipraus CYP2D6 metabolizuotojų genotipas. Vidutinis pagal *Fridericia* metodą koreguoto QT (QTcF) intervalo pokytis NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg grupėje buvo 6,8 ms, o palyginamojo veikliojo kontrolinio vaisto (moksifloksacino) grupėje – 9,1 ms. Lyginant su placebo, didžiausias vidutinis skirtumas (esant 95 % viršutinei pasikliautinajai ribai), pakoreguotas pagal gydymo pradžios duomenis, buvo 10,2 (12,6) ms. Pagal šią tiriamąją dozę galima vertinti vaisto ekspoziciją pusiausvyrinėje būsenoje, kai ją vartoja stipraus CYP2D6 metabolizuotojo fenotipo pacientai.

Didesnių nei terapinių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg /26 mg ir 46 mg / 53 mg, 7 dozių iš eilės) poveikis QTc intervalo pailgėjimui buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, placebo

kontroliuojamą, abipusiai koduotą, persikryžiuojančio modelio tyrimą su 36 sveikais savanoriais, kuriame buvo suformuota papildoma atvira veikliojo kontrolinio vaisto (400 mg moksifloksacino) atšaka. Išgėrus 23 mg /26 mg ir 46 mg /53 mg dekstrometorfano/chinidino dozes, lyginant su placebo, didžiausi vidutiniai skirtumai (esant 95 % viršutinei pasikliautinajai ribai), pakoreguoti pagal gydymo pradžios duomenis, buvo atitinkamai 10,2 (14,6) ms ir 18,4 (22,7) ms. Pagal didesnes nei terapinės dozes galima vertinti chinidino ekspozicijos padidėjimą dėl vaistų tarpusavio sąveikos ir organų veiklos sutrikimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti NUEDEXTA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis PA indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienos ir kartotinių NUEDEXTA 23 mg / 9 mg dozių vartojimo dekstrometorfano ekspozicija buvo maždaug 20 kartų didesnė už dekstrometorfano ekspoziciją, kai jis vartojamas be chinidino.

Po kartotinių NUEDEXTA 23 mg / 9 mg ir NUEDEXTA 15 mg / 9 mg dozių vartojimo didžiausia dekstrometorfano koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro praėjus maždaug 3–4 valandoms, o chinidino – po maždaug 2 valandų.

Didinant dekstrometorfano dozes nuo 15 iki 23 g, stiprių metabolizuotojų organizme vidutinės dekstrometorfano ir dekstrorfano C_{max} ir AUC_{0-12} reikšmės didėjo, o chinidino C_{max} ir AUC_{0-12} reikšmės buvo panašios.

Tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas PA, vartojant NUEDEXTA 15 mg / 9 mg du kartus per parą, vidutinė chinidino C_{max} plazmoje prilygo 1–3 % terapinės koncentracijos, susijusios su antiaritminiu veiksmingumu (2–5 µg/ml).

NUEDEXTA galima vartoti nepaisant valgymo laiko, nes maistas neturi didelės įtakos dekstrometorfano ar chinidino ekspozicijai.

Pasiskirstymas

Išgėrus šio sudėtinio preparato, jo junginiais su baltymais išlieka iš esmės toks pat, kaip vartojant pavienes jo sudedamąsias dalis; prie baltymų prisijungia maždaug 60–70 % dekstrometorfano ir maždaug 80–89 % chinidino.

Biotransformacija ir eliminacija

CYP2D6 labai greitai metabolizuoja dekstrometorfaną į jo pirminį metabolitą dekstrorfaną, prie kurio greitai prijungiama gliukurono rūgštis ir jis pašalinamas pro inkstus. NUEDEXTA sudėtyje esantis chinidinas selektyviai slopina nuo CYP2D6 priklausomą oksidacinį dekstrometorfano metabolizmą, taip didindamas dekstrometorfano koncentraciją plazmoje. Manoma, kad esant chinidinui, nuo CYP3A4 priklausomas oksidacinis metabolizmas stipriau veikia dekstrometorfano eliminaciją.

Keturiolikai stiprių metabolizuotojų išgėrus NUEDEXTA 23 mg/9 mg, dekstrometorfano pusinės eliminacijos laikas buvo 18,8 valandos, o chinidino – 9,6 valandos.

Chinidiną metabolizuoja fermentas CYP3A4. Yra keletas hidroksilintų chinidino metabolitų. Pagrindinis metabolitas yra 3-hidroksichinidinas, kuris, manoma, pasižymi ne mažiau kaip puse chinidino farmakologinio aktyvumo, kuris pasireiškia poveikiu širdžiai, kaip antai QT intervalo pailgėjimui. Šiuo metu turima labai nedaug duomenų apie CYP3A4 inhibitorių poveikio farmakokinetiniams chinidino ir jo metabolitų rodikliams, įskaitant kaupimosi potencialą pusiausvyrinėje būsenoje, dydį.

Kai šlapimo pH yra mažesnis nei 7, maždaug 20 % suvartoto chinidino patenka į šlapimą nepakitusio, bet jei šlapimas šarmingesnis, ši dalis sumažėja net iki 5 %. Inkstų klirensas apima ir glomerulų filtraciją, ir aktyvią tubulinę sekreciją, kurią apriboja (nuo pH priklausoma) tubulinė reabsorbcija.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dekstrometorfano ir dekstorfano koncentracija plazmoje yra proporcinga deksrometorfano dozei, jei chinidino dozė nesikeičia, kaip, pvz., NUEDEXTA atveju. Chinidino koncentracija plazmoje proporcinga chinidino dozei.

In vitro CYP P450 sąveikos tyrimai

Dekstrometorfano ir chinidino potencialas slopinti arba indukuoti citochromą P450 *in vitro* buvo vertinamas analizuojant žmogaus mikrosomas. Dekstrometorfanas, esant ne didesnei kaip 5 µM koncentracijai, nė vieno iš tirtų izofermentų: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4 žmogaus mikrosomose neslopino (inhibicija mažesnė nei 20 %). Chinidinas, esant ne didesnei kaip 5 µM koncentracijai, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ar CYP3A4 žmogaus mikrosomose neslopino (inhibicija mažesnė nei 30 %). Chinidinas slopino CYP2D6 esant pusei didžiausios slopinamosios koncentracijos (IC₅₀), t. y. mažiau nei 0,05 µM. Esant ne didesnei kaip 4,8 µM koncentracijai, nei dekstrometorfanas, nei chinidinas CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 žmogaus hepatocituose neindukavo.

In vitro transporterių sąveikos tyrimai

Transporterių slopinimo tyrimų rezultatai rodo, kad gydymas NUEDEXTA neturėtų sukelti su dekstrometorfano slopinamuoju poveikiu P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ir BSEP susijusios vaistų tarpusavio sąveikos. Nustatyta, kad *in vivo* dekstrometorfanas transporterį OCT1 slopina nestipriai arba vidutiniškai. Kokia šio pastebėjimo klinikinė reikšmė vaistams, kurie yra OCT1 substratai, pvz., metforminui, nežinoma.

Remiantis moksline literatūra, chinidino slopinamasis poveikis OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 ir MATE2-K vaistų tarpusavio sąveikos neturėtų sukelti.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Sisteminių dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos tyrimų su senyvais (vyresniais kaip 65 metų) tiriamaisiais neatlikta, nors tokie tiriamieji buvo įtraukti į klinikinių tyrimų programą (14 % ≥65 metų, 2 % ≥75 metų).

Atlikus populiacinę farmakokinetinę analizę, pagrįstą 170 tiriamųjų (148 tiriamųjų iki 65 metų bei dvidešimt dviejų 65 metų ir vyresnių tiriamųjų), kurie vartojo 23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino derinį, nustatyta, kad šio derinio farmakokinetika gydant tiriamuosius iki 65 metų ir tiriamuosius nuo 65 metų yra panaši.

Lytis

Atlikus 109 tiriamųjų (75 vyrų ir 34 moterų) duomenimis pagrįstą populiacinę farmakokinetinę analizę, akivaizdžių dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Rasė

Atlikus 109 tiriamųjų (21 europido, 71 ispanų kilmės, 18 juodaodžių) duomenimis pagrįstą populiacinę farmakokinetinę analizę, akivaizdžių dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos skirtumų tarp skirtingos rasinės kilmės atstovų nenustatyta.

Inkstų veiklos sutrikimas

Atlikus tyrimą, kuriame 12 tiriamųjų, turinčių nesunkių (kreatinino klirensas (KK): 50–80 ml/min) ar vidutinio sunkumo (KK: 30–50 ml/min) inkstų veiklos sutrikimų (po 6 kiekvienoje grupėje), du kartus per parą vartojo 23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino derinį ir jų rezultatai buvo lyginami su 9

sveikų tiriamųjų duomenimis (jų lytis, amžius ir svorio intervalas atitiko tiriamųjų su inkstų veiklos sutrikimais rodiklius), nustatyta nedidelių chinidino ar dekstrometorfano farmakokinetikos skirtumų tarp inkstų veiklos sutrikimų turinčių ir sveikų tiriamųjų. Todėl koreguoti vaisto dozės turint nesunkių ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų nereikia. Dekstrometorfano ir chinidino derinio tyrimų su pacientais, turinčiais sunkių inkstų veiklos sutrikimų, neatlikta.

Kepenų veiklos sutrikimas

Atlikus tyrimą, kuriame 12 tiriamųjų, turinčių nesunkių ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų (nustatyta pagal *Child-Pugh* metodą; po 6 kiekvienoje grupėje) du kartus per parą vartojo 23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino derinį ir jų rezultatai buvo lyginami su 9 sveikų tiriamųjų duomenimis (jų lytis, amžius ir svorio intervalas atitiko tiriamųjų su kepenų veiklos sutrikimais rodiklius), nustatyta, kad vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčių tiriamųjų dekstrometorfano AUC ir C_{max} bei klirensas buvo panašūs į sveikų tiriamųjų. Nesunkūs ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimai neturėjo didelės įtakos chinidino farmakokinetikai. Chinidino klirensas nepasikeitė, tačiau pasiskirstymo tūris padidėjo, todėl pusinės eliminacijos laikas taip pat pailgėjo. Vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams padažnėjo nepageidaujamų reakcijų. Todėl koreguoti vaisto dozės turint nesunkių ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų nereikia, tačiau vertėtų apsvarstyti galimybę papildomai stebėti vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčius pacientus dėl nepageidaujamų reakcijų. Jei yra pagrindas, galima didinti šiems pacientams paskirtą vaisto dozę, bet tai reiktų daryti atsargiai. Nei vien dekstrometorfano, nei dekstrometorfano ir chinidino derinio tyrimų su pacientais, turinčiais sunkių kepenų veiklos sutrikimų, neatlikta.

Farmakogenomika

NUEDEXTA sudėtyje esančiu chinidinu numatyta slopinti CYP2D6, kad vartojant šį vaistų derinį dekstrometorfano ekspozicija būtų didesnė, nei tuomet, kai dekstrometorfaną vartojamas vienas. Maždaug 7–8 % europidų, 3–6 % juodaodžių afrikiečių, 2–3 % arabų ir 1–2 % azijiečių kilmės žmonių negali metabolizuoti CYP2D6 substratų ir yra priskiriami prie silpnų metabolizuotojų. Žinoma, kad NUEDEXTA sudėtyje esantis chinidinas negali padidinti NUEDEXTA veiksmingumo gydant silpnus metabolizuotojus, bet vis tiek gali sukelti nepageidaujamą reakciją.

Maždaug 1–10 % europidų, 5–30 % juodaodžių afrikiečių, 12–40 % arabų kilmės ir 1 % azijiečių kilmės žmonių pasireiškia padidėjęs metabolinis aktyvumas CYP2D6 substratų atžvilgiu, todėl jie priskiriami prie ypač greitų metabolizuotojų. Tokių pacientų organizme dekstrometorfaną greitai metabolizuojamas, todėl susidaro mažesnė ir galimai subterapinė jo koncentracija.

Vaikų populiacija

Dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos tyrimų su vaikais neatlikta (žr. 5.1 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant dekstrometorfano hidrobromido ir chinidino sulfato derinio toksinio poveikio (žiurkių ir triušų) embrionui, vaisiui ir vystymuisi tyrimus, nukrypimų nuo normos nustatyta tiriant vidutinio dydžio ir didelę dozes; taip pat nustatyta sumažėjusi osifikacija, kurią sukėlė mažiausia žiurkėms skiriama dozė, kuri apskaičiavus pagal mg/m^2 žmonėms skiriamą 30/18 mg paros dozę viršija 1 ir 50 kartų. Poveikio triušiams nesukelianti dozė yra 2 ir 60 kartų didesnė už rekomenduojamą didžiausią dozę žmogui.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, tiriant vidutinio dydžio ir dideles dozes, nustatytas nedidelis palikuonių vystymosi atsilikimas. Naudojant mažiausią dekstrometorfano hidrobromido ir chinidino sulfato dozę, kuri apskaičiavus pagal mg/m^2 žmonėms skiriamą 30/18 mg/kg dozę viršija maždaug 1 ir 50 kartų, šuniukų išgyvenamumas ir svoris šiek tiek sumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Kapsulės turinys

kroskarmeliozės natrio druska
mikrokristalinė celiuliozė
bevandenis koloidinis silicio dioksidas
laktozės monohidratas
magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

želatina
titano dioksidas (E171)
raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

šelakas (esterintas, 20 %)
propilenglikolis
titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (LDPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno dangteliu.
Kiekvienas buteliukas supakuotas į dėžutę.
Pakuotės dydis: 60 kapsulių.

PVC/Aliuminio lizdinė plokštelė. Kiekviena lizdinė plokštelė supakuota į įmautę.
Pakuotės dydis: 13 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 23,11 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 109,2 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

1-o dydžio plytos raudonumo želatinos kapsulė, ant kurios baltai užrašyta „DMQ / 30-10“, apjuosta trimis baltomis juostelėmis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

NUEDEXTA skirtas simptominiam suaugusiųjų pseudobulbarinio afekto (PA) gydymui (žr. 4.4 skyrių). Šio vaisto veiksmingumo tyrimai atlikti tik su pacientais, kurie sirgo šonine amiotrofinė skleroze (ŠAS) arba išsėtine skleroze (IS) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė NUEDEXTA dozė yra 15 mg/9 mg kartą per parą. Toliau pateikiamas rekomenduojamas dozės titravimo planas:

- 1-a savaitė (1–7-a dienos):
Pirmas 7 dienas pacientas turi kartą per parą, ryte, išgerti vieną NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulę.
- 2–4-a savaitės (8–28-a dienos):
Dvidešimt vieną dieną pacientas turi du kartus per parą 12 valandų intervalu gerti po vieną NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulę – vieną rytą ir vieną vakarą.
- Nuo 4-os savaitės:
Jeigu klinikinis atsakas į gydymą NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulėmis yra pakankamas, pacientas turi toliau gerti 2–4-ą savaitę vartotą šio vaisto dozę.

Jeigu klinikinis atsakas į gydymą NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulėmis yra nepakankamas, pacientui turi būti skiriamos NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulės, kurias reikia vartoti du kartus per parą, 12 valandų intervalu, po vieną kapsulę rytą ir vakarą.

Didžiausia paros dozė, kurią galima vartoti nuo 4-os savaitės, yra po vieną NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulę du kartus per parą.

Nesuvartojus vienos dozės, dvigubos NUEDEXTA dozės vartoti negalima; tokiu atveju reikia įprastu laiku išgerti kitą paskirtą šio vaisto dozę. Per 24 valandas 12 valandų intervalu galima išgerti ne daugiau kaip 2 NUEDEXTA kapsules.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nepakankamai 65 metų ir vyresnių pacientų, kad būtų galima padaryti galutinę išvadą, ar tokiems pacientams NUEDEXTA veiksmingumas ir saugumas yra tokie patys kaip ir kitiems pacientams. Atlikus populiacinę farmakokinetikos duomenų analizę nustatyta, kad vaisto farmakokinetinės savybės gydant 65 metų ir vyresnius pacientus bei pacientus iki 65 metų yra panašios (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkių ar vidutinio sunkumo inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų, koreguoti šio vaisto dozės nereikia (žr. 4.4 skyrių). Bet kadangi vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčių pacientų grupėje nustatyta dažnesnio nepageidaujamų reakcijų pasireišimo tendencija, rekomenduojama papildomai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų. Sunkių kepenų veiklos sutrikimų (C klasė pagal *Child-Pugh* skalę) arba sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kai kreatinino klirensas yra $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) turinčių pacientų atveju su šio vaisto vartojimu siejamą galimą riziką reikia įvertinti atsižvelgiant į medicininį poreikį (žr. 5.2 skyrių).

CYP2D6 genotipas

Pacientams, kurių organizme fermentas CYP2D6 neveikia (tokie žmonės vadinami silpnais metabolizuotojais), koreguoti šio vaisto dozės nereikia. Pacientams, kurių organizme pasireiškia padidėjęs fermento CYP2D6 aktyvumas (tokie žmonės vadinami ypač greitais metabolizuotojais), koreguoti šio vaisto dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nepakankamo klinikinio atsako atveju žr. rekomenduojamą dozės titravimo planą.

Vaikų populiacija

NUEDEXTA nėra skirtas vaikų populiacijai simptominio pseudobulbarinio afekto gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Kapsules reikia vartoti per burną kasdien maždaug tuo pačiu metu. Jeigu per parą reikia suvartoti dvi kapsules, jas rekomenduojama gerti po vieną kas 12 valandų. Kapsules galima vartoti ir nevalgius, ir su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems anksčiau buvo diagnozuota chinidino, chinino, meflokvino sukelta trombocitopenija, hepatitas, kaulų čiulpų supresija arba į vilkligę panašus sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems tuo pačiu metu skiriamas gydymas chinidinu, chininu ar meflokvinu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas QT intervalo pailgėjimas, įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, arba atsižvelgiant į ligos istoriją, galima spėti, kad pacientui buvo išsivysčiusi verpstinė skilvelių tachikardija (*torsades de pointes*) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems tuo pačiu metu skiriamas gydymas tioridazinu – vaistiniu preparatu, kuris reikšmingai pailgina QT intervalą ir kurį daugiausia metabolizuoja fermentas CYP2D6. Sąveika su NUEDEXTA gali sukelti didesnį poveikį QT intervalui (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pacientai, kuriems diagnozuota visiška atrioventrikulinė blokada, bet neįstatytas širdies stimulatorius, arba iškilusi didelė visiškos atrioventrikulinės blokados rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurie vartoja monoamino oksidazės inhibitorius (MAOI) arba vartojo juos per pastarąsias 14 dienų, – dėl sunkios ir galimos mirtį lemiančios vaistų sąveikos, įskaitant serotonininio sindromą, rizikos. Gydymą MAOI galima pradėti praėjus ne mažiau kaip 14 dienų po gydymo NUEDEXTA nutraukimo (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nuedexta tinkamas tik pseudobulbariniam afektui (PA) gydyti; juo negalima gydyti kitų emocinių nestabilumą sukeliančių sutrikimų. PA yra galvos smegenis pažeidžiančių nervų sistemos ligų arba galvos smegenų sužeidimo pasekmė; jis pasireiškia nevalingos ir nekontroliuojamos emocinės išraiškos – juoko ir (arba) verkimo – epizodais, kurie neatitinka paciento emocinės būsenos ar nuotaikos arba yra jai neproporcingi. Prieš pradėdant gydymą Nuedexta, paciento būklę būtina išsamiai įvertinti ir patvirtinti PA diagnozę. Diagnozuojant šią ligą, svarbiausia nustatyti, ar pacientas serga pagrindine nervų sistemos liga, kuri sukelia PA, ir patvirtinti, kad emocinės išraiškos epizodai neatitinka paciento emocinės būsenos ar nuotaikos.

Trombocitopenija

Chinidinas, vartojamas dozėmis, viršijančiomis NUEDEXTA kapsulėse esančią jo dozę, gali paskatinti imuninės sistemos sukeltą trombocitopeniją, kuri gali būti sunki ar lemti mirtį. Kokią trombocitopenijos riziką kelia mažesnė NUEDEXTA sudėtyje esanti chinidino dozė, nežinoma. Prieš išsivystant arba išsivysčius trombocitopenijai, pacientai gali pasireikšti nespecifiniai simptomai, kaip antai galvos svaigimas, šaltkrėtis, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas. Pasireiškus trombocitopenijai, gydymą NUEDEXTA reikia nedelsiant nutraukti, nebent būtų akivaizdu, kad ji nesusijusi su vaistais. Pacientų, kurių organizmas buvo įjautrintas NUEDEXTA, gydymo šiuo vaistiniu preparatu atnaujinti negalima, nes kitą kartą jiems trombocitopenija gali pasireikšti greičiau ir sunkesne forma nei pirminis epizodas. NUEDEXTA negalima vartoti, jei įtariama, kad imuninės sistemos sukeltą trombocitopeniją paskatino struktūriškai susijusios veikliosios medžiagos, įskaitant chininą ir meflokvina, nes gali pasireikšti kryžminis jautrumas. Su chinidinu siejama trombocitopenija paprastai (bet ne visada) praeina per kelias dienas po organizmą įjautrinusio vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.

Kitos padidėjusio jautrumo reakcijos

Didesnėmis dozėmis vartojamas chinidinas taip pat siejamas su į vilkligę panašiu sindromu, kuris pasireiškia poliartritu, kartais kartu su teigiamu antinuklearinių antikūnų tyrimo rezultatu. Su padidėjusiu jautrumu chinidinui taip pat siejamas išbėrimas, bronchų spazmai, limfadenopatija, hemolitinė anemija, vaskulitas, uveitas, angioneurozinė edema, agranulocitozė, sausasis sindromas, mialgija, padidėjęs skeleto raumenų fermentų kiekis serume ir pneumonitas. Dekstrometorfaną taip pat gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant urtikariją, angioneurozinę edemą ir dusulį.

Toksinis poveikis kepenims

Hepatito, įskaitant granulominį hepatitą, atvejų nustatoma pacientams, vartojantiems chinidina, dažniausiai per pirmas kelias gydymo savaites. Pacientas gali karščiuoti, taip pat gali pasireikšti trombocitopenija ir kiti padidėjusio jautrumo požymiai. Prasidėjus hepatitui, gydymą NUEDEXTA reikia nutraukti, nebent yra akivaizdu, kad jis nesusijęs su gydymu. Dauguma atvejų, nustojus vartoti chinidina, prasideda hepatito remisija.

Poveikis širdžiai

NUEDEXTA gali sukelti koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimą, taigi ir verpstinę skilvelių tachikardiją. Prieš pradėdant gydymą, reikia pakoreguoti hipokalemiją ir hipomagnezemiją, o esant klinikinių indikacijų, gydymo laikotarpiu stebėti kalio ir magnio kiekį serume. Pradedant

NUEDEXTA gydyti pacientus, kuriems iškilusi QT intervalo pailgėjimo rizika, gydymo pradžioje ir praėjus 2 valandoms po pirmos dozės suvartojimo nevalgius (maždaug per tiek laiko organizme susidaro didžiausia chinidino koncentracija (T_{max})), reikia įvertinti QT intervalą atliekant elektrokardiogramą. Tai taikytina pacientams, kurių šeimoje būta QT intervalo nukrypimų nuo normos, kurie tuo pat metu vartoja vaistinius preparatus, ilginančius QT intervalą, ir pacientams, kuriems diagnozuota kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH) ir (arba) kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas (KSFS). Didesnė KSH ir KSFS rizika iškilusi pacientams, kurie serga lėtine hipertenzija, praityje patyrė insultą arba kuriems diagnozuota vainikinių arterijų liga.

Ypač didelį nerimą kelia tuo pat metu vartojami QT intervalą ilginantys vaistai, kuriuos daugiausia metabolizuoja fermentas CYP2D6 (žr. toliau). Tuo pat metu vartoti tioridazino negalima (žr. 4.3 skyrių). Atsargumo priemonių būtina imtis, kai NUEDEXTA vartojamas kartu su flekainidu, chlorpromazinu ir haloperidoliu. Šio derinio poveikį paciento QTc intervalui reikia įvertinti atliekant elektrokardiogramas prieš išgeriant vaistus ir po to.

Jeigu gydymo NUEDEXTA laikotarpiu QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksniai smarkiai pasikeistų, elektrokardiogramą reikia įvertinti pakartotinai. Jeigu pacientui pasireiškia simptomai, kurie gali būti širdies aritmijos požymiai, pvz., sinkopė ar palpitacijos, gydymą NUEDEXTA reikia nutraukti, kol paciento būklė įvertinama nuodugniau.

Tuo pat metu vartojami CYP2D6 substratai ir inhibitoriai

NUEDEXTA sudėtyje esantis chinidinas slopina CYP2D6 aktyvumą, tų pacientų organizme, kurie neturi genetinių ypatumų, dėl kurių CYP2D6 neveikia arba veikia silpnai (žr. „Silpni CYP2D6 metabolizuotojai“, žr. „Farmakogenomika“ 5.2 skyriuje). Dėl tokio poveikio fermentui CYP2D6 susikaupus pirminėms vaistinėms medžiagoms ir (arba) nesusidarius aktyviam metabolitui, gali nukentėti kartu su NUEDEXTA vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, saugumas ir (arba) veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių). Apskritai gydymo NUEDEXTA laikotarpiu reikia vengti vaistinių preparatų, kurie priklauso nuo CYP2D6 metabolizmo, ypač tų, kurių terapinis indeksas yra palyginti siauras; apie tai būtina informuoti pacientus. Jeigu manoma, kad gretutinis gydymas fermento CYP2D6 modifikuojamu vaistu yra būtinas, CYP2D6 substrato dozę reikia atitinkamai sumažinti, atsižvelgiant į jo farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių). Vertinant pacientus, kuriems siūlomas gydymas NUEDEXTA, svarbiausia peržiūrėti jų tuo metu vartojamus vaistus.

Serotonino sindromas

NUEDEXTA vartojant kartu su kitais serotoninerginiais vaistais, dėl farmakodinaminės jų sąveikos serotonino sindromo rizika gali būti didesnė. Serotonino sindromas pasireiškia pasikeitusia psichikos būkle, hipertenzija, nerimasvingumu, mioklonija, hipertermija, hiperrefleksija, prakaitavimu, drebuliu ir tremoru. Jeigu pasireiškia šie simptomai, gydymą reikia nutraukti. Vartoti NUEDEXTA kartu su MAOI negalima (žr. 4.3 skyrių). Triciklius antidepresantus (pvz., dezipraminą, nortriptiliną, imipraminą, amitriptiliną) metabolizuoja CYP2D6, todėl jie taip pat farmakokinetiškai sąveikauja su chinidinu. Atsižvelgiant į farmakodinaminę ir farmakokinetinę sąveiką, dėl padidėjusios serotonino sindromo rizikos tuo pat metu vartoti NUEDEXTA ir triciklius antidepresantus nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Atsargumo priemonių reikia imtis, jeigu pacientai tuo pat metu gydomi selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI).

Galvos svaigimas

NUEDEXTA gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių). Reikia imtis atsargumo priemonių pacientų, ypač tų, kurių motorikos sutrikimai paveikė eiseną arba kurie jau yra kritę, griuvimo rizikai sumažinti.

Anticholinerginis chinidino poveikis

Reikia stebėti, ar neblogėja generalizuotąja miastenija ir kitomis ligomis, kurioms anticholinerginis poveikis gali turėti neigiamą įtaką, sergančių pacientų klinikinė būklė.

Piktnaudžiavimas vaistais ir priklausomybė nuo vaistų

Dekstrometorfanas yra silpno afiniškumo nekonkuruojantis n-metil-d-aspartato (NMDA) antagonistas ir sigma-1 receptorių agonistas, kurio sisteminių piktnaudžiavimo, toleravimo ar fizinės

priklausomybės potencialo tyrimų su gyvūnais ar žmonėmis dar neatlikta. Tačiau piktnaudžiavimo dekstrometorfano atvejų jau užregistruota, daugiausia jų – tarp paauglių.

Dėl piktnaudžiavimo dekstrometorfano galimybės gydytojai turi įvertinti pacientų piktnaudžiavo vaistais istoriją ir atidžiai stebėti tokius pacientus, kad pastebėtų netinkamo vaistų vartojimo ar piktnaudžiavimo jais požymius (pvz., išsivysčiusį vaisto toleravimą, vaisto dozių didėjimą, vadinamojo vaisto ieškotojo elgseną).

Be to, reikia nuolat tikrinti, ar pacientui vis dar pasireiškia NUEDEXTA klinikinis poveikis ir ar jam neišsivystė vaisto toleravimas, ir taip įsitikinti, kad preparatas vis dar naudingas pacientui.

Ispėjimas dėl laktozės

NUEDEXTA sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Monoamino oksidazės inhibitoriai

Dėl serotonino sindromo rizikos NUEDEXTA draudžiama vartoti kartu su MAOI, kaip antai fenelzinu ir moklobemidu, arba pacientams, kurie vartojo MAOI per pastarąsias 14 dienų (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Chinidiną metabolizuoja fermentas CYP3A4. Tuo pat metu vartojant vaistus, kurie slopina CYP3A4, chinidino koncentracija plazmoje gali padidėti, dėl to gali padidėti rizika, susijusi su QTc intervalo pailgėjimu. Gydomo NUEDEXTA laikotarpiu reikia vengti vartoti stiprius ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Prie jų priskiriamos šios medžiagos: atazanaviras, klaritromicinas, indinaviras, itraconazolas, ketokonazolas, nefazodonas, nefinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, telitromicinas, amprenaviras, aprepitantas, diltiazemas, eritromicinas, flukonazolas, fosamprenaviras, greipfrutų sultys, verapamilis ir kt. Jeigu manoma, kad gretutinis gydymas stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais yra būtinas, rekomenduojama prieš vartojant NUEDEXTA, o vėliau reguliariai atlikti elektrokardiografinį QT intervalo vertinimą.

Kepenų fermentų induktoriai

Chinidiną metabolizuoja fermentas CYP3A4. Stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, jonažolė (*Hypericum perforatum*)) gali paspartinti chinidino metabolizmą, dėl to jo koncentracija plazmoje gali sumažėti, todėl CYP2D6 gali būti slopinamas ne taip stipriai. Dėl šios priežasties plazmoje gali susidaryti subterapinė dekstrometorfano koncentracija, o NUEDEXTA veiksmingumas – sumažėti.

CYP2D6 substratai

Chinidinas yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Todėl skiriant gydymą NUEDEXTA, plazmoje gali kauptis ir padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2D6, koncentracija. Prie CYP2D6 substratų priskiriami tam tikri beta blokatoriai, kaip antai metoprololis, antipsichoziniai vaistai, kaip antai haloperidolis, perfenazinas ir aripiprazolas, antidepresantai, kaip antai nortriptilinas, imipraminas, amitriptilinas ir dezipraminas, chemoterapinis vaistas tamoksifenas ir noradrenalino transporterių inhibitorius atomoksetinas. Tioridazino – CYP2D6 substrato, kuris taip pat ilgina QT intervalą, vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartojant flekainidą, chlorpromaziną arba haloperidolį – CYP2D6 substratus, kurie taip pat ilgina QT intervalą, būtina imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Dėl slopinamo CYP2D6 ir kartu trikdomo aktyvaus metabolito susidarymo NUEDEXTA gali smarkiai sumažinti pirminių vaistų, kurių veikimą sukelia CYP2D6 gaminami metabolitai (pvz., kodeino ir

hidrokodono, kurių analgetinį ir kosulį slopinantį poveikį sukelia atitinkamai morfinas ir hidromorfonas) veiksmingumą.

Vaisto sąveika su dezipraminu ir paroksetinu buvo tiriama atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus su didesnių, nei esančių šiame vaistiniame preparate, dekstrometorfano ir chinidino dozių deriniu (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino); tyrimų rezultatai aprašomi toliau. Daugiau sistemingų vaisto sąveikos su CYP2D6 substratais tyrimų neatlikta.

Dezipraminas (CYP2D6 substratas)

Triciklį antidepresantą dezipraminą daugiausia metabolizuoja CYP2D6. Atliktas didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino) derinio tarpusavio sąveikos su dezipramino 25 mg doze tyrimas. Dekstrometorfano ir chinidino derinio dozė pusiausvyrinėje būsenoje padidino dezipramino koncentraciją maždaug 8 kartus. Kartu vartoti NUEDEXTA ir triciklius antidepresantus nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Paroksetinas (CYP2D6 inhibitorius ir substratas)

Selektyvų serotonino reabsorbcijos inhibitorių paroksetiną daugiausia metabolizuoja CYP2D6, taip pat jis yra stiprus CYP2D6 inhibitorius. Atliekant vaistų tarpusavio sąveikos tyrimą, pusiausvyrinėje būsenoje prie paroksetino buvo pridėta didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino) derinys. Paroksetino ekspozicija (plotas po kreive per 24 valandas, AUC_{0-24}) padidėjo 1,7 karto, o didžiausia koncentracija (C_{max}) – 1,5 karto. Jeigu NUEDEXTA ir paroksetinas skiriami tuo pat metu, pradinę paroksetino dozę reikia sumažinti. Vėliau paroksetino dozę galima koreguoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką; tačiau vartoti daugiau kaip 35 mg per parą nerekomenduojama.

NMDA receptorių antagonistai (memantinas)

Ir dekstrometorfanas, ir memantinas yra NMDA receptorių antagonistai, todėl teoriškai galėtų pasireikšti didesnis poveikis NMDA receptoriams ir padidėti nepageidaujamų reakcijų. Atliktas didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino) derinio tarpusavio sąveikos su memantino 20 mg per parą doze tyrimas. Reikšmingų dekstrometorfano ir dekstrometorfano koncentracijos plazmoje skirtumų prieš išgeriant ir išgėrus memantino nenustatyta; poveikio memantino koncentracijai plazmoje prieš išgeriant ir išgėrus dekstrometorfano ir chinidino derinio taip pat nenustatyta. Išgėrus memantino, chinidino koncentracija plazmoje padidėjo 20–30 %. Farmakodinaminės sąveikos nenustatyta.

Digoksinas ir kiti P-glikoproteino substratai

Chinidinas yra P-glikoproteino inhibitorius. Tuo pat metu vartojant chinidiną ir P-glikoproteino substratą digoksiną, pastarojo koncentracija serume gali padidėti dvigubai. Reikia atidžiai stebėti digoksino koncentraciją tuo pat metu NUEDEXTA vartojančių pacientų plazmoje ir prireikus sumažinti digoksino dozę. Taip pat galima svarstyti galimybę sumažinti kitų P-gp substratų, pvz., tikagreloro ir dabigatrano eteksilato, dozes.

Alkoholis

Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su alkoholiu ar kitais centrinę nervų sistemą (CNS) veikiančiais vaistiniais preparatais, dėl kurių gali padidėti nepageidaujamų reakcijų, kaip antai mieguistumo ir galvos svaigimo, rizika, reikia imtis atsargumo priemonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie NUEDEXTA vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais (žiurkėmis ir triušiais) atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį vystymuisi, įskaitant teratogeniškumą ir mirtiną poveikį embrionui (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi šis vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiui, NUEDEXTA nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Chinidinas išsiskiria į motinos pieną, o ar dekstrometorfanas išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo NUEDEXTA.

Vaisingumas

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, NUEDEXTA poveikio žiurkių patinėlių ir patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

NUEDEXTA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientus reikia įspėti apie galimą su CNS susijusį poveikį, kaip antai mieguistumą, galvos svaigimą ir sinkopę arba sutrikusį regėjimą (žr. 4.8 skyrių) ir patarti pajutus šiuos simptomus nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

NUEDEXTA saugumas buvo tiriamas 12 savaičių trukmės abipusiai koduotame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame, daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 326 ŠAS (60 %) arba IS (40 %) sergantys pacientais, kuriems diagnozuotas PA, ir atvirame tęsiniame tyrime, kuriame dar 84 dienas dalyvavo pagrindinio tyrimo pacientų pogrupis (253 pacientai).

Dažniausiai užregistruotos nepageidaujamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai (pvz., viduriavimas, pykinimas), nervų sistemos sutrikimai (pvz., galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas) ir nuovargis.

Gauta pranešimų apie sunkias NUEDEXTA sukeltas nepageidaujamas reakcijas: raumenų spastiškumą, kvėpavimo slopinimą ir sumažėjusią deguonies saturaciją kraujyje.

Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymas nutrauktas 10 tyrime dalyvavusių pacientų, iš kurių vienam pasireiškė sunki nepageidaujama reakcija (sustiprėjęs raumenų spastiškumas).

Lentelės forma išdėstyta nepageidaujamų reakcijų suvestinė

Toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios bent tikėtinais galėjo būti susijusios su gydymu NUEDEXTA, taikytu pirmiau minėto placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo ir atviro šio tyrimo tęsinio metu.

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)
- Labai reti ($< 1/10\,000$)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Sumažėjęs apetitas
	Reti	Anoreksija
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nerimas
	Reti	Bruksizmas, sumišimas, depresinė nuotaika, depresija, dezorientacija, pernelyg ankstyvas prabudimas ryte, jausminės išraiškos skurdumas, haliucinacijos, impulsyvus elgesys, abejingumas, nemiga, nerimastingumas, miego sutrikimas

Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas
	Nedažni	Dizgeuzija, hipersomnija, raumenų spastiškumas, sinkopė, kritimai
	Reti	Pusiausvyros sutrikimas, koordinacijos sutrikimai, dizartrijs, motorinės funkcijos sutrikimas, parestezija, paraparezė, sedacija
Akių sutrikimai	Reti	Dvejinimasis akyse, miglotas regėjimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Judėjimo sukeltas pykinimas, spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	Nedažni	Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada, elektrokardiogramoje matomas QT intervalo pailgėjimas
	Reti	Miokardo infarktas, palpitacijos, skilvelių ekstrasistolės
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Reti	Epistaksė, laringofaringinis skausmas, kvėpavimo slopinimas, rinorėja, žiovavimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Viduriavimas, pykinimas
	Nedažni	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, dujų kaupimasis žarnyne, nemalonūs pojūtis skrandyje, vėmimas
	Reti	Neįprastos konsistencijos išmatos, dispepsija, gastritas, burnos hipestezija, burnos parastezija, proktalgija, džiūstantis liežuvis
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažni	Padidėjęs kepenų fermentų kiekis (GGT, AST, ALT)
	Reti	Cholelitiazė, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kepenų veiklos rodiklių nukrypimai nuo normos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Išbėrimas
	Reti	Eritema, hipėhidrozė, veido hipestezija, naktinis prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų spazmai
	Reti	Skeleto raumenų sustingimas, mialgija, kaklo skausmas, galūnių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti	Polakiurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Reti	Lytinės funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Nuovargis
	Nedažni	Astenija, dirglumas
	Reti	Nemalonūs pojūtis krūtinėje, krūtinės skausmas, šaltkrėtis, karščio bangos, eisenos sutrikimas, į gripą panašūs simptomai, karščiavimas, sumažėjusi deguonies saturacija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Reti	Skeleto sužalojimas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai padeda nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo vertinimas ir gydymas pagrįstas su pavienėmis sudedamosiomis dalimis, dekstrometorfanu ir chinidinu, susijusia patirtimi. Chinidinas slopina dekstrometorfano metabolizmą taip, kad NUEDEXTA perdozavimo sukeltos nepageidaujamos reakcijos gali būti sunkesnės arba trukti ilgiau, nei perdozavus vieno dekstrometorfano.

Kuriant šį vaistinį preparatą, buvo tiriami dekstrometorfano ir chinidino deriniai, kuriuose buvo iki 6 kartų didesnė dekstrometorfano ir 12 kartų didesnė chinidino dozė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nestiprus arba vidutinio stiprumo pykinimas, galvos svaigimas ir galvos skausmas.

Dekstrometorfanas

Perdozavimas dekstrometorfanu sukelia šias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, vėmimą, stuporą, komą, hipoventiliaciją, traukulius, tachikardiją, perdėtai didelį emocinį ir fizinį jautrumą ir toksinę psichozę. Taip pat gali pasireikšti ataksija, nistagmas, distonija, miglotas regėjimas ir raumenų refleksų pakitimai. Dekstrometorfanas gali padidinti serotonino sindromo pavojų, o perdozavus vaisto, ši rizika gali padidėti, ypač jei kartu vartojami kiti serotonerginiai vaistai, SSRI arba trisikliai antidepresantai.

Chinidinas

Svarbiausi ūmaus perdozavimo chinidinu sukelti reiškiniai yra skilvelių aritmijos ir hipotenzija. Taip pat perdozavimas gali sukelti šiuos požymius ir simptomus: vėmimą, viduriavimą, spengimą ausyse, gebėjimo girdėti aukštus dažnius praradimą, galvos svaigimą, miglotą regėjimą, dvejinimąsi akyse, padidėjusį jautrumą šviesai, galvos skausmą, sumišimą ir klaidesius.

Nors širdies aritmijai ar maliarijai gydyti skiriamos terapinės chinidino dozės paprastai ≥ 10 kartų didesnės už šiame vaistiniame preparate esančią chinidino dozę, chinidino poveikis perdozavus NUEDEXTA gali sukelti širdies aritmiją (įskaitant verpstinę skilvelių tachikardiją), kuri gali būti mirtina.

Perdozavimo gydymas

Chinidinas

Perdozavimo chinidinu poveikis širdžiai (hemodinamiškai nestabili polimorfinė skilvelių tachikardija, įskaitant verpstinę) gydomas nedešiant atliekant kardioversiją arba dažninančią stimuliaciją. Kitų I klasės (prokainamido) ar III vėsinimo klasės vaistų nuo aritmijos reikėtų vengti (jei galima). Hipotenzija ir kiti požymiai bei simptomai turi būti gydomi simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis. Kas 2–6 valandas vartojama įprastinė aktyvintos anglies dozė (1 g/kg), iš kurios ruošama 8 ml/kg vandens iš čiaupo suspensija, galėtų paskatinti chinidino sisteminę eliminaciją; esant žarnų nepraeinamumui, šios priemonės reikėtų vengti. Šlapimo rūgštinimo priemonių ir dializės nauda neįrodyta. Vaistų, kurie lėtina chinidino eliminaciją (cimetidino, anglies anhidrazės inhibitorių, tiazido diuretikų), vartojimą reikia nutraukti, nebent jie pacientui būtini.

Dekstrometorfanas

Perdozavimas dekstrometorfanu gydomas simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis. Galima išplauti paciento skrandį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX59.

Dekstrometorfano hidrobromidas yra farmakologiškai aktyvi medžiaga, veikianti CNS. Chinidino sulfatas yra specifinis nuo CYP2D6 priklausomo oksidacinio metabolizmo inhibitorius, naudojamas sisteminiam dekstrometorfano biologiniam prieinamumui padidinti.

Veikimo mechanizmas

Dekstrometorfano veikimo mechanizmas, dėl kurio pasireiškia šio vaisto gydymasis poveikis PA sergantiems pacientams, nežinomas. Chinidinas didina dekstrometorfano koncentraciją plazmoje konkurencingai slopindamas citochromą P450 2D6 (CYP2D6), kuris yra pagrindinis dekstrometorfano biotransformacijos mechanizmo katalizatorius.

Farmakodinaminis poveikis

Dekstrometorfanas yra sigma-1 receptorių agonistas ir nekonkurencingas NMDA receptorių antagonistas. Be to, jis jungiasi prie serotonino transporterio (SERT) ir 5-HT1B/D receptorių. Manoma, kad jungdamasis prie NMDA, sigma-1, SERT ir 5-HT1B/D receptorių, dekstrometorfanas moduliuoja neurotransmisiją, kurioje dalyvauja gliutamas, monoaminai (įskaitant serotoniną), ir jonų kanalų funkciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dekstrometorfano ir chinidino derinio veiksmingumas gydant PA įrodytas atlikus tris atsitiktinių imčių, kontroliuojamus, abipusiai koduotus, daugiacentrinius klinikinius tyrimus su amiotrofine lateraline skleroze (ŠAS) arba išsėtine skleroze (IS) sergančiais pacientais, kuriems buvo diagnozuota PA. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems PA buvo diagnozuotas atsižvelgiant į nevalingos ir nekontroliuojamos emocinės išraiškos – juoko ir (arba) verkimo – epizodus, kurie neatitiko paciento emocinės būsenos ar nuotaikos arba buvo jai neproporcingi.

Visuose tyrimuose buvo naudojamos šios veiksmingumo vertinamosios baigtys: „Juoko ir verkimo epizodų skaičius“ (PA epizodai) ir tiriamųjų vertinimo balų skaičius pagal Neurologijos tyrimų centro labilumo skalę (angl. *Center for Neurologic Studies - Lability Scale*, CNS-LS) – patvirtintą 7 punktų savarankiškai pildomą klausimyną, kuriame pateikta kiekvieno PA dažnio ir sunkumo vertinimo priemonė. Vertinimo balų skaičius pagal CNS-LS svyravo nuo ne mažiau kaip 7 (simptomų nepasireiškia) iki daugiausiai 35 balų.

• Pagrindinis tyrimas (07-AVR-123)

Atliekant šį placebo kontroliuojamą 12 savaičių trukmės tyrimą, 326 ŠAS arba IS sergantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota PA, atsitiktinės atrankos būdu paskirtas 12 savaičių trukmės gydymas NUEDEXTA 15 mg / 9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) arba placebo (n=109).

Tyrime dalyvavo pacientai nuo 25 iki 80 metų, jų amžiaus vidurkis buvo maždaug 51 metai. Apytiksliai 74 % pacientų buvo europidai, 4 % – juodaodžiai, 1 % – azijiečiai, 19 % – ispanų kilmės. Šešiasdešimt procentų tiriamųjų sirgo ŠAS, kiti 40 % – IS. Visiems pacientams nustatyti kliniškai svarbūs PA simptomai, kuriuos pagal CNS-LS buvo galima įvertinti 13 ir daugiau balų.

Vidutinis PA epizodų skaičius per parą (apskaičiuotas pagal bendrą ne daugiau kaip 7 parengiamojo etapo dienas registruotų epizodų skaičių) gydymo pradžioje buvo: NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupėje – 4,7; NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupėje – 6,8, o placebo grupėje – 4,5.

Vidutinis vertinimo pagal CNS-LS skalę balų skaičius gydymo pradžioje buvo: NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupėje – 19,8; NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupėje – 21, o placebo grupėje – 19,9.

Siekiant įvertinti ilgalaikius duomenis, 253 tiriamieji, kurie užbaigė abipusiai koduoto tyrimo etapą, galėjo toliau dalyvauti atviraime tyrimo tęsinyje, kurio metu dar 84 dienas vartojo NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Per visą tyrimo laikotarpį PA epizodų dažnis, matuotas pagal epizodų skaičių, abiejose NUEDEXTA gydymo grupėse reikšmingai sumažėjo: jis buvo atitinkamai 47 % ir 49 % mažesnis, lyginant su placebo (lyginant abiem atvejais, $p < 0,0001$).

Gydymo pabaigoje abiejose gydymo grupėse vertinimo pagal CNS-LS balų skaičiaus mažiausiųjų kvadratų vidurkis buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su placebo grupe (NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupėje sumažėjo 8,2 balo, NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupėje – 7,5 balo, placebo grupėje – 5,7 balo). NUEDEXTA 23 mg /9 mg lyginant su placebo, p reikšmė buvo 0,0002, o NUEDEXTA 15 mg /9 mg su placebo – 0,008.

Atvirame 12 savaičių trukmės tyrimo etape (kuriame visi tiriamieji vartojo NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) nustatyta, kad placebo kontroliuojamu laikotarpiu nustatytas poveikis išliko.

- Didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių derinių tyrimai

Buvo atlikti du papildomi III fazės tyrimai su didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių deriniu (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino). Vartojant šiuose tyrimuose naudotą didesnę chinidino dozę, dekstrometorfano ekspozicija būtų maždaug 1,6 kartus didesnė, nei vartojant NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

Pirmasis tyrimas buvo 4 savaičių trukmės tyrimas su ŠAS sergančiais tiriamaisiais, kuriems diagnozuotas PA, o antrasis – 12 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo IS sergantys tiriamieji. Abiejų tyrimų metu, vartojant dekstrometorfano ir chinidino derinį, pirminis gydymo rezultatų vertinimo rodiklis (balų skaičius pagal CNS-LS) ir antrinis gydymo rezultatų vertinimo rodiklis („juoko ir verkimo epizodų skaičius“) sumažėjo statistiškai reikšmingai.

Dvylikos mėnesių trukmės atvirame saugumo tyrime, kurį atliekant taip pat naudotas didesnių dekstrometorfano ir chinidino dozių derinys (23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino), dalyvavo 553 tiriamieji, kuriems buvo diagnozuotas su 34 skirtingomis neurologinėmis ligomis susijęs PA. Maždaug 30 % dalyvių buvo diagnozuota ne ŠAS ar IS, o kitos ligos, įskaitant insultą, galvos smegenų traumą, Parkinsono ligą, Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją, pirminę lateralinę sklerozę, progresuojantį bulbarinį paralyžį ir progresuojantį supranuklearinį paralyžį. Šio tyrimo metu buvo renkami tik saugumo duomenys; jokių naujų pavojų saugumui keliančių požymių nenustatyta.

- Tyrimai, kuriais vertintas poveikis širdžiai

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (7 dozių iš eilės) poveikis QTc intervalo pailgėjimui buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, abipusiai koduotą (išskyrus moksifloksacinui, kuriam kodavimas netaikytas), placebo ir preparatą su veikliąja medžiaga (400 mg morifloksacino) kontroliuojamą, persikryžiuojantį, išsamų QT intervalo tyrimą su 50 nevalgusių normalios sveikatos vyrų ir moterų, kuriems buvo nustatytas stipraus CYP2D6 metabolizuotojų genotipas. Vidutinis pagal *Fridericia* metodą koreguoto QT (QTcF) intervalo pokytis NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg grupėje buvo 6,8 ms, o palyginamojo veikliojo kontrolinio vaisto (moksifloksacino) grupėje – 9,1 ms. Lyginant su placebo, didžiausias vidutinis skirtumas (esant 95 % viršutinei pasikliautinajai ribai), pakoreguotas pagal gydymo pradžios duomenis, buvo 10,2 (12,6) ms. Pagal šią tiriamąją dozę galima vertinti vaisto ekspoziciją pusiausvyrinėje būsenoje, kai ją vartoja stipraus CYP2D6 metabolizuotojo fenotipo pacientai.

Didesnių nei terapinių dekstrometorfano ir chinidino dozių (23 mg /26 mg ir 46 mg / 53 mg, 7 dozių iš eilės) poveikis QTc intervalo pailgėjimui buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą, abipusiai koduotą, persikryžiuojančio modelio tyrimą su 36 sveikais savanoriais, kuriame buvo suformuota papildoma atvira veikliojo kontrolinio vaisto (400 mg moksifloksacino) atšaka. Išgėrus 23 mg /26 mg ir 46 mg /53 mg dekstrometorfano/chinidino dozes, lyginant su placebo, didžiausi vidutiniai skirtumai (esant 95 % viršutinei pasikliautinajai ribai), pakoreguoti pagal gydymo pradžios duomenis, buvo atitinkamai 10,2 (14,6) ms ir 18,4 (22,7) ms. Pagal didesnes nei terapines dozes galima vertinti chinidino ekspozicijos padidėjimą dėl vaistų tarpusavio sąveikos ir organų veiklos sutrikimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti NUEDEXTA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis PA indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienos ir kartotinių NUEDEXTA 23 mg / 9 mg dozių vartojimo dekstrometorfano ekspozicija buvo maždaug 20 kartų didesnė už dekstrometorfano ekspoziciją, kai jis vartojamas be chinidino.

Po kartotinių NUEDEXTA 23 mg / 9 mg ir NUEDEXTA 15 mg / 9 mg dozių vartojimo didžiausia dekstrometorfano koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) susidaro praėjus maždaug 3–4 valandoms, o chinidino – po maždaug 2 valandų.

Didinant dekstrometorfano dozes nuo 15 iki 23 g, stiprių metabolizuotojų organizme vidutinės dekstrometorfano ir dekstrorfano $C_{\max}$ ir AUC_{0-12} reikšmės didėjo, o chinidino $C_{\max}$ ir AUC_{0-12} reikšmės buvo panašios.

Tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas PA, vartojant NUEDEXTA 15 mg / 9 mg du kartus per parą, vidutinė chinidino $C_{\max}$ plazmoje prilygo 1–3 % terapinės koncentracijos, susijusios su antiaritminiu veiksmingumu (2–5 µg/ml).

NUEDEXTA galima vartoti nepaisant valgymo laiko, nes maistas neturi didelės įtakos dekstrometorfano ar chinidino ekspozicijai.

Pasiskirstymas

Išgėrus šio sudėtinio preparato, jo jungimasis su baltymais išlieka iš esmės toks pat, kaip vartojant pavienes jo sudedamąsias dalis; prie baltymų prisijungia maždaug 60–70 % dekstrometorfano ir maždaug 80–89 % chinidino.

Biotransformacija ir eliminacija

CYP2D6 labai greitai metabolizuoja dekstrometorfaną į jo pirminį metabolitą dekstrorfaną, prie kurio greitai prijungiama gliukurono rūgštis ir jis pašalinamas pro inkstus. NUEDEXTA sudėtyje esantis chinidinas selektyviai slopina nuo CYP2D6 priklausomą oksidacinį dekstrometorfano metabolizmą, taip didindamas dekstrometorfano koncentraciją plazmoje. Manoma, kad esant chinidinui, nuo CYP3A4 priklausomas oksidacinis metabolizmas stipriau veikia dekstrometorfano eliminaciją.

Keturiolikai stiprių metabolizuotojų išgėrus NUEDEXTA 23 mg/9 mg, dekstrometorfano pusinės eliminacijos laikas buvo 18,8 valandos, o chinidino – 9,6 valandos.

Chinidiną metabolizuoja fermentas CYP3A4. Yra keletas hidroksilintų chinidino metabolitų. Pagrindinis metabolitas yra 3-hidroksichinidinas, kuris, manoma, pasižymi ne mažiau kaip puse chinidino farmakologinio aktyvumo, kuris pasireiškia poveikiu širdžiai, kaip antai QT intervalo pailgėjimui. Šiuo metu turima labai nedaug duomenų apie CYP3A4 inhibitorių poveikio farmakokinetiniams chinidino ir jo metabolitų rodikliams, įskaitant kaupimosi potencialą pusiausvyrinėje būsenoje, dydį.

Kai šlapimo pH yra mažesnis nei 7, maždaug 20 % suvartoto chinidino patenka į šlapimą nepakitusio, bet jei šlapimas šarminesnis, ši dalis sumažėja net iki 5 %. Inkstų klirensas apima ir glomerulų filtraciją, ir aktyvią tubulinę sekreciją, kurią apriboja (nuo pH priklausoma) tubulinė reabsorbcija.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dekstrometorfano ir dekstrorfano koncentracija plazmoje yra proporcinga dekstrometorfano dozei, jei chinidino dozė nesikeičia, kaip, pvz., NUEDEXTA atveju. Chinidino koncentracija plazmoje proporcinga chinidino dozei.

In vitro CYP P450 sąveikos tyrimai

Dekstrometorfano ir chinidino potencialas slopinti arba indukuoti citochromą P450 *in vitro* buvo vertinamas analizuojant žmogaus mikrosomas. Dekstrometorfaną, esant ne didesnei kaip 5 µM koncentracijai, nė vieno iš tirtų izofermentų: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4 žmogaus mikrosomose neslopino (inhibicija mažesnė nei 20 %). Chinidinas, esant ne didesnei kaip 5 µM koncentracijai, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ar CYP3A4 žmogaus mikrosomose neslopino (inhibicija mažesnė nei 30 %). Chinidinas slopino CYP2D6 esant pusei didžiausios slopinamosios koncentracijos (IC₅₀), t. y. mažiau nei 0,05 µM. Esant ne didesnei kaip 4,8 µM koncentracijai, nei dekstrometorfaną, nei chinidinas CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 žmogaus hepatocituose neindukavo.

In vitro transporterių sąveikos tyrimai

Transporterių slopinimo tyrimų rezultatai rodo, kad gydymas NUEDEXTA neturėtų sukelti su dekstrometorfano slopinamuoju poveikiu P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ir BSEP susijusios vaistų tarpusavio sąveikos. Nustatyta, kad *in vivo* dekstrometorfaną transporteriai OCT1 slopina nestipriai arba vidutiniškai. Kokia šio pastebėjimo klinikinė reikšmė vaistams, kurie yra OCT1 substratai, pvz., metforminui, nežinoma.

Remiantis moksline literatūra, chinidino slopinamasis poveikis OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 ir MATE2-K vaistų tarpusavio sąveikos neturėtų sukelti.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Sisteminių dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos tyrimų su senyvais (vyresniais kaip 65 metų) tiriamaisiais neatlikta, nors tokie tiriamieji buvo įtraukti į klinikinių tyrimų programą (14 % ≥65 metų, 2% ≥75 metų).

Atlikus populiacinę farmakokinetinę analizę, pagrįstą 170 tiriamųjų (148 tiriamųjų iki 65 metų bei dvidešimt dviejų 65 metų ir vyresnių tiriamųjų), kurie vartojo 23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino derinį, nustatyta, kad šio derinio farmakokinetika gydant tiriamuosius iki 65 metų ir tiriamuosius nuo 65 metų yra panaši.

Lytis

Atlikus 109 tiriamųjų (75 vyrų ir 34 moterų) duomenimis pagrįstą populiacinę farmakokinetinę analizę, akivaizdžių dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Rasė

Atlikus 109 tiriamųjų (21 europido, 71 ispanų kilmės, 18 juodaodžių) duomenimis pagrįstą populiacinę farmakokinetinę analizę, akivaizdžių dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos skirtumų tarp skirtingos rasinės kilmės atstovų nenustatyta.

Inkstų veiklos sutrikimas

Atlikus tyrimą, kuriame 12 tiriamųjų, turinčių nesunkių (kreatinino klirensas (KK): 50–80 ml/min) ar vidutinio sunkumo (KK: 30–50 ml/min) inkstų veiklos sutrikimų (po 6 kiekvienoje grupėje), du kartus per parą vartojo 23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino derinį ir jų rezultatai buvo lyginami su 9 sveikų tiriamųjų duomenimis (jų lytis, amžius ir svorio intervalas atitiko tiriamųjų su inkstų veiklos sutrikimais rodiklius), nustatyta nedidelių chinidino ar dekstrometorfano farmakokinetikos skirtumų tarp inkstų veiklos sutrikimų turinčių ir sveikų tiriamųjų. Todėl koreguoti vaisto dozės turint nesunkių ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų nereikia. Dekstrometorfano ir chinidino derinio tyrimų su pacientais, turinčiais sunkių inkstų veiklos sutrikimų, neatlikta.

Kepenų veiklos sutrikimas

Atlikus tyrimą, kuriame 12 tiriamųjų, turinčių nesunkių ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų (nustatyta pagal *Child-Pugh* metodą; po 6 kiekvienoje grupėje) du kartus per parą vartojo

23 mg dekstrometorfano ir 26 mg chinidino derinį ir jų rezultatai buvo lyginami su 9 sveikų tiriamųjų duomenimis (jų lytis, amžius ir svorio intervalas atitiko tiriamųjų su kepenų veiklos sutrikimais rodiklius), nustatyta, kad vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčių tiriamųjų dekstrometorfano AUC ir $C_{\max}$ bei klirensas buvo panašūs į sveikų tiriamųjų. Nesunkūs ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimai neturėjo didelės įtakos chinidino farmakokinetikai. Chinidino klirensas nepasikeitė, tačiau pasiskirstymo tūris padidėjo, todėl pusinės eliminacijos laikas taip pat pailgėjo. Vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams padažnėjo nepageidaujamų reakcijų. Todėl koreguoti vaisto dozės turint nesunkių ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų nereikia, tačiau vertėtų apsvarstyti galimybę papildomai stebėti vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turinčius pacientus dėl nepageidaujamų reakcijų. Jei yra pagrindas, galima didinti šiems pacientams paskirtą vaisto dozę, bet tai reiktų daryti atsargiai. Nei vien dekstrometorfano, nei dekstrometorfano ir chinidino derinio tyrimų su pacientais, turinčiais sunkių kepenų veiklos sutrikimų, neatlikta.

Farmakogenomika

NUEDEXTA sudėtyje esančiu chinidinu numatyta slopinti CYP2D6, kad vartojant šį vaistų derinį dekstrometorfano ekspozicija būtų didesnė, nei tuomet, kai dekstrometorfaną vartoja vienas. Maždaug 7–8 % europidų, 3–6 % juodaodžių afrikiečių, 2–3 % arabų ir 1–2 % azijiečių kilmės žmonių negali metabolizuoti CYP2D6 substratų ir yra priskiriami prie silpnų metabolizuojujų. Žinoma, kad NUEDEXTA sudėtyje esantis chinidinas negali padidinti NUEDEXTA veiksmingumo gydant silpnus metabolizuojujus, bet vis tiek gali sukelti nepageidaujamąs reakcijas.

Maždaug 1–10 % europidų, 5–30 % juodaodžių afrikiečių, 12–40 % arabų kilmės ir 1 % azijiečių kilmės žmonių pasireiškia padidėjęs metabolinis aktyvumas CYP2D6 substratų atžvilgiu, todėl jie priskiriami prie ypač greitų metabolizuojujų. Tokių pacientų organizme dekstrometorfaną greitai metabolizuoja, todėl susidaro mažesnė ir galimai subterapinė jo koncentracija.

Vaikų populiacija

Dekstrometorfano ir chinidino derinio farmakokinetikos tyrimų su vaikais neatlikta (žr. 5.1 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant dekstrometorfano hidrobromido ir chinidino sulfato derinio toksinio poveikio (žiurkių ir triušių) embrionui, vaisiui ir vystymuisi tyrimus, nukrypimų nuo normos nustatyta tiriant vidutinio dydžio ir didelę dozę: taip pat nustatyta sumažėjusi osifikacija, kurią sukėlė mažiausia žiurkėms skiriama dozė, kuri apskaičiuavus pagal mg/m^2 žmonėms skiriamą 30/18 mg paros dozę viršija 1 ir 50 kartų. Poveikio triušiams nesukelianti dozė yra 2 ir 60 kartų didesnė už rekomenduojamą didžiausią dozę žmogui.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, tiriant vidutinio dydžio ir dideles dozes, nustatytas nedidelis palikuonių vystymosi atsilikimas. Naudojant mažiausią dekstrometorfano hidrobromido ir chinidino sulfato dozę, kuri apskaičiuavus pagal mg/m^2 žmonėms skiriamą 30/18 mg/kg dozę viršija maždaug 1 ir 50 kartų, šuniukų išgyvenamumas ir svoris šiek tiek sumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Kapsulės turinys

kroskarmeliozės natrio druska
mikrokristalinė celiuliozė

bevandenį koloidinis silicio dioksidas
laktozės monohidratas
magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

želatina
titano dioksidas (E171)
raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

šelakas (esterintas, 20 %)
propilenglikolis
titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno dangteliu.
Kiekvienas buteliukas supakuotas į dėžutę.
Pakuotės dydis: 60 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekamam tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/003

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF London
JUNGTINĖ KARALYSTĖ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas vaistinį preparatą kiekvienos valstybės narės rinkai, rinkodaros teisės turėtojas šviečiamąją programą privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija.

Rinkodaros teisės turėtojas privalo užtikrinti, kad pasitarus ir susitarus su kiekvienos valstybės narės, kur prekiaujama NUEDEXTA, nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, pateikiant ir pateikus vaistą rinkai visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galbūt skirs NUEDEXTA savo pacientams, gautų:

- preparato charakteristikų santrauką;

- šviečiamąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams;
- pacientų įspėjamas korteles.

Sveikatos priežiūros specialistams skirta šviečiamoji medžiaga turėtų padėti jiems prieš pradėdant gydymą NUEDEXTA surinkti ir įvertinti atitinkamus paciento duomenis apie kitas ligas, kuriomis pacientas sirgo anksčiau, ir kartu vartojamus vaistus. Be to, sveikatos priežiūros specialistams skirtoje šviečiamajoje medžiagoje turėtų būti informacija apie toliau nurodytus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus bei priemones, kurių reikia imtis siekiant sumažinti riziką:

- vaisto vartojimą pagal nepatvirtintas indikacijas
- alergines reakcijas
- poveikį širdžiai (QT intervalo pailgėjimą), įskaitant širdies ir kraujagyslių sistemos ligas, kuriomis sirgta anksčiau ir kliniškai reikšmingus elektrolitų pusiausvyros sutrikimus;
- vaistų tarpusavio sąveiką, įskaitant CYP2D6 substratų ir inhibitorių įtaką;
- serotonino sindromą;
- stipraus CYP3A4 inhibitoriaus vartojimą kartu su NUEDEXTA;
- netinkamą vaistų vartojimą ir piktnaudžiavimą vaistais;

Paciento įspėjamąją kortelę turi gauti visi pacientai, kuriems kartu reikia nurodyti visada nešiotis šią kortelę su savimi. Kortelėje turi būti pateikta išsami informacija, kad bet kuris pacientą gydantis sveikatos priežiūros specialistas žinotų, kad šis pacientas gydomas Nuedexta:

- Ir apie galimą vaistų sąveiką, kai Nuedexta gydomam pacientui skiriamas papildomas gydymas kitais vaistais.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO DĖŽUTĖ (60 kietųjų kapsulių) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 15,41 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-Ų) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ (60 kietųjų kapsulių) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 15,41 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DĖŽUTĖ (60 kietųjų kapsulių) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 23,11 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ (60 kietųjų kapsulių) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

2. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 23,11 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-Ų) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulės: 13 KAPSULIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 15,41 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

13 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Norėdami išimti kapsulę:

1. Paspauskite ir laikykite paspaudę mygtukus iš viršaus ir apačios (▼▲)
2. Ištraukite kortelę per dešinę pusę (➤)

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/833/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RASTU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ĮMAUTĖ (13 kietųjų kapsulių) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1–7-a dienos

1-a diena

2-a diena

3-ia diena

4-a diena

5-a diena

6-a diena

7-a diena

NUO 8-OS DIENOS

8-a diena

9-a diena

10-a diena

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kietosios kapsulės

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kietosios kapsulės

dekstrometorfanas / chinidinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra NUEDEXTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NUEDEXTA
3. Kaip vartoti NUEDEXTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NUEDEXTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra NUEDEXTA ir kam jis vartojamas

NUEDEXTA yra dviejų veikliųjų medžiagų derinys

- Dekstrometorfanas veikia galvos smegenis.
- Chinidinas didina dekstrometorfano kiekį jūsų organizme, trikdydamas dekstrometorfano skilimą kepenyse.

NUEDEXTA skirtas pseudobulbariniam afektui gydyti suaugusiems. Pseudobulbarinis afektas (PA) – tai neurologinė liga, pasireiškianti nevalingais ir nekontroliuojamais juoko ir (arba) verkimo epizodais, kurie neatitinka žmogaus emocinės būsenos ar nuotaikos.

NUEDEXTA gali padėti sumažinti PA epizodų skaičių.

2. Kas žinotina prieš vartojant NUEDEXTA

NUEDEXTA vartoti negalima:

- jeigu yra alergija dekstrometorfalui, chinidinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jei išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums jau buvo nustatytas chinidino, chinino arba meflokvino sukeltas kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (tai gali paskatinti polinkį kraujuoti arba dažnesnį nei įprasta kraujosruvų susidarymą);
- jeigu sirgote chinidino sukelta kepenų liga (hepatitu);
- jeigu sirgote chinidino sukelta liga, vadinama į vilkligę panašiu sindromu (tai gali sukelti sąnarių skausmą, išbėrimą, padidėjusį odos jautrumą saulės šviesai ir bendrą prastą savijautą);
- jeigu jau vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra chinidino, chinino ar meflokvino. Tai vaistai, kuriais gydoma maliarija arba širdies ritmo sutrikimai;
- jeigu Jums nustatytas širdies sutrikimas, vadinamas visiška širdies blokada arba ilgo QT intervalo sindromu, arba Jums nustatytas širdies veiklos sutrikimas, vadinamas verpstine skilvelių tachikardija;
- jeigu vartojate vaistą tioridaziną, kuris skirtas psichikos ligai gydyti, bet taip pat gali paveikti širdį;

- jeigu vartojate arba per pastarąsias dvi savaites vartojote tam tikrus vaistus nuo depresijos, vadinamus monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI), kaip antai fenelziną ir moklobemidą. Jeigu nesate tikras (-a), ar Jums taikytinas bent vienas iš šių teiginių, teiraukitės savo gydytojo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami ir pradėję vartoti NUEDEXTA, jeigu:

- Jums arba Jūsų šeimos nariui šiuo metu yra arba kada nors buvo diagnozuota širdies liga ar sutrikimas. Šis vaistas gali sukelti širdies ritmo pakitimus. Jeigu turite tam tikrų širdies veiklos sutrikimų arba šiuo metu vartojate tam tikrus kitus vaistus, NUEDEXTA gali Jums netikti, arba Jūsų gydytojas gali pageidauti pradėjus gydymą NUEDEXTA stebėti jūsų širdies veiklą;
- Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip širdies plakimas arba alpuls, kurie gali būti širdies veiklos sutrikimų požymis;
- išgėrus šio vaisto, Jums pasireiškia alerginės reakcijos simptomai, kaip antai gerklės arba liežuvio patinimas, sunkus kvėpavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, išbėrimas arba dilgėlinė;
- Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip kraujosruvos, poodinis kraujavimas, kraujavimas iš nosies ir (arba) kraujuojančios dantenos, kadangi tai gali būti sumažėjusio kraujo ląstelių trombocitų kiekio (trombocitopenijos) požymis;
- Jums pasireiškia tokie simptomai, kaip odos arba akių pageltimas, šlapimo patamsėjimas, pykinimas arba vėmimas, sumažėjęs apetitas, pilvo skausmas ir karščiavimas, nes tai gali būti vaistų sukulto hepatito (kepenų uždegimo) požymis;
- sergate liga, vadinama generalizuotąja miastenija (tai autoimuninė nervų ir raumenų liga, kuri sukelia raumenų silpnumą ir polinkį greitai pavargti);
- turite kepenų arba inkstų veiklos sutrikimų. Atsižvelgdamas į šių sutrikimų sunkumą, Jūsų gydytojas gali atidžiai apsvarstyti, ar šis vaistas Jums tinka, ir nuspręsti atidžiau stebėti Jūsų būklę dėl galimo šalutinio poveikio;
- dažnai griūnate. Šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą ir gydytojui gali tekti aptarti atitinkamas atsargumo priemonės kritimų riziką sumažinti;
- Jums kažkada buvo diagnozuota sunki liga, vadinama serotonininio sindromu, kurią gali sukelti tam tikri vaistai, pvz., antidepresantai. Prie serotonininio sindromo simptomų priskiriama sujaudinimas, padidėjęs kraujospūdis, nerimastingumas, raumenų spazmai ir trūkčiojimas, pakilusi kūno temperatūra, itin gausus prakaitavimas, drebulys ir tremoras;
- praeityje esate piktnaudžiavęs (-usi) vaistais. Jūsų gydytojas įdėmiai stebės, ar Jums nepasireiškia netinkamo NUEDEXTA vartojimo ar piktnaudžiavimo šiuo vaistu požymių.

Pasireiškus bent vienam iš pirmiau minėtų simptomų, nebegerkite NUEDEXTA ir nedelsdamas (-a) kreipkitės pagalbos į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

NUEDEXTA negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir NUEDEXTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu, kad savo gydytojui pasakytumėte, jeigu vartojate bent vieną iš toliau išvardytų vaistų, kadangi vartoti šių vaistų gydymosi NUEDEXTA niekada negalima:

- vaistai, kurių sudėtyje yra chinidino, chinino arba meflokvino. Tai vaistai, kuriais gydoma maliarija arba širdies ritmo sutrikimai;
- tioridazinas – vaistas, kuriuo gydoma šizofrenija bei psichozė ir kuris gali paveikti širdį;
- tam tikri vaistai nuo depresijos, vadinami monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI), pvz., fenelzinas ir moklobemidas. Negerkite NUEDEXTA, jeigu vartojote šių antidepresantų pastarąsias dvi savaites; gydymą MAOI galima pradėti praėjus ne mažiau kaip 14 dienų po gydymo NUEDEXTA nutraukimo.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų, nes gydytojas atidžiai stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis:

- vaistus, kuriais gydamos grybelinės infekcijos, kaip antai ketokonazolą, itrakonazolą, flukonazolą;
- vaistus, kuriais gydoma ŽIV infekcija ir AIDS, kaip antai atazanavirą, indinavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, amprenavirą, fosamprenavirą;
- vaistus, kuriais gydamos bakterinės infekcijos, įskaitant tuberkuliozę, kurių sudėtyje yra klaritromicino, telitromicino, eritromicino ir rifampicino;
- vaistus, kuriais gydamos įvairios širdies ligos, kaip antai diltiazemą, verapamilį, digoksiną, flekainidą, bei beta blokatorius (kaip antai metoprololį);
- vaistus nuo pykinimo ir vėmimo chemoterapijos metu ir po operacijos, pvz., aprepitantą;
- tam tikrus vaistus, kuriais gydoma depresija, įskaitant nortriptiliną, dezipraminą, paroksetiną, imipraminą ir amitriptiliną, nefezodoną;
- jonažolės preparatus, t. y. augalinį vaistą, kuriuo gydoma depresija;
- vaistus, kuriais gydoma šizofrenija ir kiti psichikos sutrikimai, kaip antai haloperidolį, perfenaziną, aripiprazolą ir chlorpromaziną;
- tam tikrus vaistus nuo krešulių susidarymo, skiriamus pacientams, kurie serga širdies ligomis ir kuriems iškilusi insulto rizika, kaip antai tikagrelorą ir dabigatrano eteksilatą;
- tamoksifeną, kuris vartojamas kaip kai kurių rūšių vėžio gydymo arba profilaktikos priemonė;
- atomoksetiną, kuriuo gydomas dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas;
- vaistus nuo skausmo ir (arba) kosulio, kaip antai kodeiną ir hidrokodoną;
- vaistus nuo epilepsijos ar priepuolių, kaip antai fenitoiną, karbamazepiną ir fenobarbitalį.

Jūsų gydytojas atidžiai stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis, ir (arba) galės pakoreguoti Jums paskirto kito vaisto arba NUEDEXTA dozę.

NUEDEXTA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Vartojant NUEDEXTA, negalima gerti greipfrutų sulčių ar valgyti greipfrutų, nes tai gali padidinti sunkaus šalutinio poveikio tikimybę.

Jeigu vartodamas (-a) NUEDEXTA, vartojate alkoholį, būkite atidus (-i), nes gali padidėti tokio šalutinio poveikio, kaip galvos svaigimas ir mieguistumas, rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, arba jeigu nenaudojate patikimų kontracepcijos priemonių, prieš pradėdama vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kadangi NUEDEXTA gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Jūsų gydytojas su Jumis aptars šio vaisto vartojimo riziką ir naudą šiomis aplinkybėmis.

Ar NUEDEXTA veikliosios medžiagos išsiskiria į motinos pieną, nežinoma. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą žindymo laikotarpiu, ar ne.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

NUEDEXTA gali sukelti galvos svaigimą. Jei Jums taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

NUEDEXTA sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti NUEDEXTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymo pradžia (pirmos 4 savaitės):

Jūsų gydymą gydytojas pradės nuo NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulių, kurias reikia vartoti taip:

- pirmas septynias gydymo dienas: po vieną kapsulę per parą, kurią reikia išgerti iš ryto;
- nuo aštuntos gydymo dienos: po dvi kapsules per parą, po vieną iš ryto ir vakare, 12 valandų intervalu.

Po 4 savaičių:

Jūsų gydytojas atidžiai įvertins Jūsų sveikatą. Atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą, gydytojas gali nuspręsti:

- tęsti gydymą NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulėmis arba
- skirti Jums didesnę dozę ir išrašyti NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Nepaisydami to, kokio stiprumo NUEDEXTA Jums buvo išrašytas:

- toliau vartokite po dvi kapsules per parą (po vieną kapsulę kas 12 valandų).

Vartojimas senyviems asmenims

Specialiai koreguoti NUEDEXTA dozės senyviems pacientams nereikia.

Kaip vartoti NUEDEXTA

Kapsulę nevalgius arba su maistu reikia išgerti kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Jeigu per parą reikia suvartoti dvi šio vaisto kapsules, jas reikia gerti po vieną kas maždaug 12 valandų.

Ką daryti pavartojus per didelę NUEDEXTA dozę?

Išgėrus per daug kapsulių, reikia nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

Nepageidaujamos reakcijos į šį vaistą gali pasireikšti dažniau arba pasunkėti ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti keletą tyrimų ir stebėti Jus atidžiau.

Perdozavimas dekstrometorfanu sukelia pykinimą, vėmimą, stuporą, komą, kvėpavimo slopinimą, traukulius, širdies ritmo pagreitinimą, perdėtai didelį emocinį ir fizinį jautrumą ir toksinę psichozę. Taip pat gali pasireikšti judesių koordinacijos sutrikimai (ataksija), nevalingi akių judesiai (nistagmas), pernelyg stiprus raumenų susitraukimas (distonija), miglotas regėjimas ir raumenų refleksų pakitimai. Dekstrometorfanas gali padidinti serotonino sindromo pavojų (žr. „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Galimas šalutinis poveikis“).

Perdozavimas chinidinu sukelia širdies ritmo sutrikimus ir kraujospūdžio sumažėjimą, taip pat gali pasireikšti vėmimu, viduriavimu, spengimu ausyse, gebėjimo girdėti aukštus dažnius praradimu, galvos svaigimu, miglotu regėjimu, dvejinimusi akyse, padidėjusiu akių jautrumu šviesai, galvos skausmu, sumišimu ir kliesiais (žmogus nesugeba sutelkti dėmesio, suprastėja jo atmintis, jis nesiorientuoja aplinkoje ir sutrinka jo kalba).

Pamiršus pavartoti NUEDEXTA

Pamiršus išgerti 1 ar daugiau kapsulių, negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistąją. Kitą vaisto dozę išgerkite įprastu metu įsitikinę, kad nuo vienos iki kitos dozės išgėrimo laiko praėjo maždaug 12 valandų.

Nustojus vartoti NUEDEXTA

Nenustokite vartoti šio vaisto prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, net jei pasijustumėte geriau. Nutraukus gydymą, Jums pasireiškiantys simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma šalutinių reiškinių yra nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Tačiau kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs ir turi būti gydomi.

Jeigu Jums pasireikštų sunkūs simptomai, įskaitant sujaudinimą, padidėjusį kraujospūdį, nerimastingumą, raumenų spazmus ir trūkčiojimą, pakilusią kūno temperatūrą, itin gausų prakaitavimą, drebulį ir tremorą, nedelsdamas (-a) praneškite apie tai savo gydytojui. Tai gali būti rimtos ligos, vadinamojo serotonininio sindromo, požymis.

Nedelsdamas (-a) praneškite savo gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų:

- itin stiprus raumenų sustingimas (spastiškumas)
- labai sulėtėjęs arba negilus kvėpavimas (kvėpavimo slopinimas) ir (arba) odos pamėlynavimas.

Dažniausiai užregistruoti nepageidaujami reiškiniai yra virškinimo trakto sutrikimai (pvz., viduriavimas, pykinimas), nervų sistemos sutrikimai (pvz., galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas) ir nuovargis.

Pasireiškus bent vienam iš anksčiau minėtų šalutinių reiškinių, nebegerkite kapsulių ir nedelsdamas (-a) praneškite apie tai savo gydytojui.

Toliau pateikiamas visų kitų šalutinių reiškinių sąrašas:

Dažni šalutiniai reiškiniai

(gali pasireikšti ne daugiau kaip vienam žmogui iš 10)

- viduriavimas, pykinimas;
- galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas;
- nuovargis.

Nedažni šalutiniai reiškiniai

(gali pasireikšti ne daugiau kaip vienam žmogui iš 100)

- sumažėjęs apetitas;
- nerimas;
- sutrikęs skonio pojūtis (dizgeuzija), mieguistumas (hipersomnija), raumenų spastiškumas, alpulis (sinkopė), kritimai;
- judėjimo sukeltas pykinimas, spengimas ausyse;
- širdies veiklos sutrikimai, pvz., sulėtėjęs, pagreitejęs ar netolygus širdies plakimo dažnis, arba pakitę elektrokardiogramos rezultatai (elektrokardiogramoje matomas QT intervalo pailgėjimas);
- pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, džiūstanti burna, dujų kaupimasis žarnyne, nemalonūs pojūtis skrandyje, vėmimas;
- padidėjęs kepenų fermentų (GGT, AST, ALT) kiekis;
- išbėrimas;
- raumenų spazmai;
- silpnumas (astenija), dirglumas

Reti šalutiniai reiškiniai

(gali pasireikšti ne daugiau kaip vienam žmogui iš 1 000)

- apetito sumažėjimas (anoreksija);
- griežimas dantimis (bruksizmas), sumišimas, depresinė nuotaika, depresija, nesiorientavimas (pvz., nuovokos apie laiką ir erdvę praradimas, sutrikęs gebėjimas atpažinti žmones ir vietas), pernelyg ankstyvas prabudimas ryte, jausminės išraiškos skurdumas, haliucinacijos, impulsyvus elgesys, abejingumas, nemiga, nerimastingumas, miego sutrikimas;

- pusiausvyros sutrikimas, koordinacijos sutrikimai, artikuliacijos sutrikimas (dizartrija), judėjimo funkcijos sutrikimas, dilgčiojimas arba nutirpimas (parestezija), pojūčių apatinėse galūnėse ar gebėjimo jas valdyti praradimas (paraparezė), sedacija;
- dvejinimasis akyse, miglotas regėjimas;
- širdies smūgis (miokardo infarktas), širdies plakimas;
- kraujavimas iš nosies, gerklės skausmas, labai sulėtėjęs arba negilus kvėpavimas (kvėpavimo slopinimas), varvanti nosis, žiovavimas;
- neįprastos konsistencijos išmatos, nevirškinimas, skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas), burnos nutirpimas arba neįprasti pojūčiai burnoje, tiesiosios žarnos skausmas, džiūstantis liežuvis;
- tulžies pūslės akmenligė, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, kepenų veiklos rodiklių nukrypimai nuo normos;
- odos paraudimas (eritema), itin gausus prakaitavimas (hiperhidrozė), sumažėjęs veido jautrumas arba veido nutirpimas, naktinis prakaitavimas;
- skeleto raumenų sustingimas, raumenų skausmas (mialgija), kaklo skausmas, galūnių skausmas;
- neįprastai dažnas šlapinimasis dienos metu;
- lytinės funkcijos sutrikimas
- nemalonūs pojūtis krūtinėje, krūtinės skausmas, šaltkrėtis, karščio bangos, eisenos sutrikimas, į gripą panašūs simptomai, karščiavimas, sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje;
- kaulų lūžiai (skeleto sužalojimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite tai gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį padėsite mums sukaupti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti NUEDEXTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

NUEDEXTA sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra:
Vienoje NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 15,41 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

Vienoje NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulėje yra dekstrometorfano hidrobromido monohidrato, kurio kiekis atitinka 23,11 mg dekstrometorfano, ir chinidino sulfato dihidrato, kurio kiekis atitinka 8,69 mg chinidino.

- Pagalbinės medžiagos yra kroskarmeliozės natrio druska, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, laktozės monohidratas, magnio stearatas ir želatina, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), spausdinimo rašalas (šelakas, propilenglikolis, titano dioksidas (E171)).

NUEDEXTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno dangteliu, kuriame yra 60 kietųjų kapsulių. Kiekvienas buteliukas supakuotas į dėžutę.

Tik NUEDEXTA 15 mg/9 mg: PVC/Aluminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 13 kietųjų kapsulių. Kiekviena lizdinė plokštelė supakuota į įmautę. Ši pakuotė skirta pirmoms 10 gydymo dienų.

Aprašymas:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg yra 1-o dydžio plytos raudonumo želatinos kapsulė, ant kurios baltai užrašyta „DMQ / 20-10“.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg yra 1-o dydžio plytos raudonumo želatinos kapsulė, ant kurios baltai užrašyta „DMQ / 30-10“, apjuosta trimis baltomis juostelėmis.
-

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Jungtinė Karalystė

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.