

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 15,41 mg dekstrometorfāna (*dextrometorphenum*), un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna (*quinidinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 119,1 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Ķieģeļsarkana želatīna kapsula, 1. izmērs, uz kapsulas ir baltas tīnes uzdruka "DMQ/20-10".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NUEDEXTA ir indicētas pseidobulbāra sindroma (PBS) simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitāte ir pētīta vienīgi pacientiem, kuri slimo ar amiotrofo laterālo sklerozi vai multiplo sklerozi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākumdeva ir NUEDEXTA 15 mg/9 mg vienreiz dienā. Ieteicamā devas titrēšanas shēma ir norādīta turpmāk:

- 1. nedēļa (1.–7. diena)
Pacientam pirmās septiņas dienas jālieto viena NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula vienreiz dienā no rīta.
- 2.–4. nedēļa (8.–28. diena)
Pacientam 21 dienu ar 12 stundu starplaiku jālieto viena NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula divreiz dienā – viena no rīta un viena vakarā.
- No 4. nedēļas
Ja klīniskā atbildes reakcija uz NUEDEXTA 15 mg/9 mg ir atbilstoša, jāturpina lietot 2.–4. nedēļas laikā lietoto devu.

Ja klīniskā atbildes reakcija uz NUEDEXTA 15 mg/9 mg nav atbilstoša, jānozīmē NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ko ar 12 stundu starplaiku lieto divreiz dienā – viena kapsula no rīta un viena vakarā.

Maksimālā dienas deva, sākot ar 4. nedēļu, ir NUEDEXTA 23 mg/9 mg divreiz dienā.

Ja ir izlaista deva, pacienti nedrīkst lietot papildu devu, bet viņiem jālieto nākamā nozīmētā deva parastajā laikā. 24 stundu laikā nedrīkst lietot vairāk par divām kapsulām, ievērojot 12 stundu starplaiku starp devas lietošanas reizēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits ≥ 65 gadus vecu pacientu, lai viennozīmīgi noteiktu, vērtējot efektivitāti un drošumu, vai viņi reaģē uz ārstēšanu savādāk. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka farmakokinētika < 65 gadus un ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir līdzīga (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr, tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nosliece uz palielinātu nevēlamo blakusparādību sastopamību, šiem pacientiem ieteicams veikt nevēlamo blakusparādību papildu uzraudzību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m²) iespējama ar šo zāļu lietošanu saistītais risks jāvērtē, ņemot vērā medicīnisko vajadzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP2D6 genotips

Pacientiem ar nefunkcionējošu CYP2D6 enzīmu, kurus dēvē par vājiem metabolizētājiem (*poor metabolisers; PMs*), deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar pastiprinātu CYP2D6 darbību, kurus dēvē par ļoti straujiem metabolizētājiem (*ultra-rapid metabolisers; UM*), deva nav jāpielāgo, skatīt 5.2. apakšpunktu. Ja klīniskā atbildes reakcija nav atbilstoša, skat. ieteikto devas titrēšanas shēmu.

Pediatriskā populācija

NUEDEXTA nav piemērotas lietošanai pediatriskā populācijā pseidobulbāra sindroma simptomātiskai ārstēšanai.

Lietošanas veids

Kapsulas jālieto iekšķīgi aptuveni vienā laikā katru dienu. Lietojot divas kapsulas 24 stundu laikā, ieteicamais devu lietošanas starplaiks ir 12 stundas. Kapsulu var lietot vai nu kopā ar uzturu, vai neatkarīgi no ēdienreizes.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kuriem anamnēzē ir hinidīna, hinīna, meflohīna izraisīta trombocitopēnija, hepatīts, kaulu smadzeņu nomākums vai vilkēdei līdzīgs sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kurus vienlaikus ārstē ar hinidīnu, hinīnu vai meflohīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir pagarināts QT intervāls, iedzimts gara QT sindroms vai anamnēze, kas liecina par *torsades de pointes* kambaru tahikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kurus vienlaikus ārstē ar tioridazīnu. Tās ir zāles, kas nozīmīgi pagarina QT intervālu un ko galvenokārt metabolizē CYP2D6. Mijiedarbība ar NUEDEXTA var pastiprināt ietekmi uz QT intervālu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir pilnīga atrioventrikulāra (AV) blokāde un nav implantēti elektrokardiostimulatori, vai pacientiem, kuriem ir augsts pilnīgas AV blokādes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI) vai kuri ir lietojuši MAOI iepriekšējo 14 dienu laikā, jo ir nopietnas un, iespējams, letālas zāļu mijiedarbības, tostarp arī serotonīna sindroma risks. Ārstēšanu ar MAOI nedrīkst uzsākt vismaz 14 dienas pēc NUEDEXTA lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

NUEDEXTA ir piemērotas vienīgi PBS, nevis cita veida emocionālās labilitātes cēloņu ārstēšanai. PBS ir galvas smadzenes skarošu neiroloģisku slimību vai galvas smadzeņu traumas sekas un to definē kā patvaļīgu, nekontrolējamu emocionālu izpausmju epizodes smiešanās un/vai raudāšanas veidā, kas ir neatbilstošas vai neproporcionālas pacienta emocionālajam stāvoklim vai garastāvoklim. Pirms ārstēšanas ar *NUEDEXTA* uzsākšanas pacienti pilnībā jānovērtē, lai apstiprinātu PBS diagnozi. Diagnoze balstās uz neiroloģiskas pamatslimības esamību, par kuru zināms, ka tā izraisa PBS, un uz apstiprinājumu, ka emocionālo izpausmju epizodes ir neatbilstošas vai neproporcionālas pacienta emocionālajam stāvoklim vai garastāvoklim.

Trombocitopēnija

Hinidīns lielākās devās, nekā NUEDEXTA sastāvā, var izraisīt imūnmediētu trombocitopēniju, kas var būt smaga vai letāla. Trombocitopēnijas risks saistībā ar mazāko NUEDEXTA sastāvā esošo hinidīna devu nav zināms. Pirms trombocitopēnijas vai tās laikā var rasties nespecifiski simptomi, piemēram, neskaidra sajūta galvā, drebuļi, drudzis, slikta dūša un vemšana. Ja rodas trombocitopēnija, NUEDEXTA lietošana nekavējoties jāpārtrauc, izņemot gadījumus, kad trombocitopēnija viennozīmīgi nav saistīta ar zāļu lietošanu. Īpaši šo zāļu lietošanu nedrīkst atsākt sensibilizētiem pacientiem, jo trombocitopēnija var rasties daudz straujāk un būt smagāka nekā pirmajā reizē. Šīs zāles nedrīkst lietot, ja ir aizdomas par imūnmediētu trombocitopēniju, ko izraisījušas strukturāli radniecīgas aktīvās vielas, to vidū hinidīns un meflohīns, jo var rasties krusteniska jutība. Ar hinidīnu saistīta trombocitopēnija parasti, bet ne vienmēr, izzūd dažu dienu laikā pēc sensibilizējošo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Citas paaugstinātas jutības reakcijas

Hinidīns lielākās devās ir bijis saistīts arī ar vilkēdei līdzīgu sindromu, kas ietver poliartrītu, dažkārt ar pozitīvu antinukleāro antivielu testa rezultātu. Citas saistītās izpausmes ir izsitumi, bronhu spazmas, limfadenopātija, hemolītiska anēmija, vaskulīts, uveīts, angioneirotiska tūska, agranulocitoze, saussais sindroms, mialģija, skeleta-muskuļu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās serumā un pneimonīts. Dekstrometorfāns var būt saistīts arī ar paaugstinātas jutības reakcijām, to vidū var būt nātrene, angioneirotiska tūska un elpas trūkums.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri lieto hinidīnu, parasti dažu pirmo terapijas nedēļu laikā ziņots par hepatītu, tostarp arī granulomatozu hepatītu. Var būt drudzis un trombocitopēnija vai arī citas paaugstinātas jutības pazīmes. Ja rodas hepatīts, *NUEDEXTA* lietošana jāpārtrauc, izņemot gadījumus, kad hepatīts viennozīmīgi nav saistīts ar ārstēšanu. Vairumā gadījumu, pārtraucot hinidīna lietošanu, iestājas remisija.

Ietekme uz sirdi

NUEDEXTA var izraisīt QTc pagarināšanos un līdz ar to arī *torsades de pointes* veida kambaru tahikardiju. Pirms terapijas uzsākšanas jānovērs hipokaliēmija un hipomagnēmija un, ja klīniski indicēts, ārstēšanas laikā jākontrolē kālija un magnija līmenis serumā. Uzsākot ārstēšanu ar

NUEDEXTA pacientiem ar QT pagarināšanās risku, terapijas sākumā un divas stundas pēc pirmās devas lietošanas tukšā dūšā (kas aptuveni atbilst hinidīna T_{max}) elektrokardiogrāfiski (EKG) jānovērtē QT intervāls. Tas attiecas uz pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir QT patoloģija, kuri vienlaikus lieto QT intervālu pagarinājošas zāles, un uz pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju (KKH) un/vai kreisā kambara disfunkciju (KKD). KKH un KKD iespējamība lielāka ir pacientiem ar hronisku hipertensiju, diagnosticētu koronāro artēriju slimību vai insultu anamnēzē.

Īpaši lielas bažas rada vienlaikus lietotās zāles, kuras pagarina QT intervālu un kuras galvenokārt metabolizē CYP2D6 (skatīt turpmāk). Tioridazīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot NUEDEXTA kombinācijā ar flekainīdu, hlorpromazīnu un haloperidolu, ieteicams ievērot piesardzību. Kombinācijas ietekme uz pacienta QT intervālu jānovērtē, pirms un pēc zāļu devas lietošanas veicot EKG.

EKG jānovērtē atkārtoti, ja ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA būtiski mainās QT_c pagarināšanās riska faktori. Ja pacientiem rodas simptomi, kas var liecināt par sirds aritmiju rašanos, piemēram, ģībonis vai sirdsklauves, NUEDEXTA lietošana jāpārtrauc, līdz ir veikta turpmāka pacienta stāvokļa novērtēšana.

CYP2D6 substrātu/inhibitoru vienlaikus lietošana

NUEDEXTA sastāvā esošais hinidīns nomāc CYP2D6 pacientiem, kuriem nav CYP2D6 ģenētisks deficīts vai zema tā aktivitāte ("Vāji CYP2D6 metabolizētāji", skatīt "Farmakogenomika" 5.2. apakšpunktā). Šīs ietekmes dēļ uz CYP2D6 pamatsavienojumu uzkrāšanās un/vai aktīvā metabolīta neveidošanās var ietekmēt vienlaikus ar NUEDEXTA lietoto CYP2D6 metabolizēto zāļu drošumu un/vai efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA kopumā jāizvairās lietot zāles, kuru metabolisms ir atkarīgs no CYP2D6, īpaši zāles, kurām ir salīdzinoši neliels terapeitiskais indekss, un pacientiem jāsniedz atbilstoši norādījumi. Ja uzskata, ka CYP2D6 substrāta vienlaikus lietošana ir nepieciešama, CYP2D6 substrāta deva atbilstoši jāsamazina, ņemot vērā iesaistītā substrāta farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Novērtējot pacientus, kuriem ierosināts veikt ārstēšanu ar NUEDEXTA, svarīgi ir pārskatīt pacienta pašlaik lietotās zāles.

Serotonīna sindroms

Lietojot NUEDEXTA kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm, farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ var būt paaugstināts "serotonīna sindroma" risks. Serotonīna sindroma simptomi ir garīgā stāvokļa izmaiņas, hipertensija, nemiers, mioklonuss, hipertermija, hiperrefleksija, diaforēze, drebuļi un trīce. Ja rodas šādi simptomi, ārstēšana jāpārtrauc. Lietošana kombinācijā ar MAOI ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tricikliskos antidepresantus (TCA, piemēram, dezipramīnu, nortriptilīnu, imipramīnu, amitriptilīnu) metabolizē CYP2D6 un tādēļ iespējama arī to farmakokinētiska mijiedarbība ar hinidīnu. ņemot vērā farmakodinamisko un farmakokinētisko mijiedarbību, NUEDEXTA nav ieteicams lietot vienlaikus ar TCA, jo ir paaugstināts serotonīna sindroma risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja pacientus vienlaikus ārstē ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), jāievēro piesardzība.

Reibonis

NUEDEXTA var izraisīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāveic piesardzības pasākumi kritienu riska mazināšanai, īpaši pacientiem, kuriem ir gaitu ietekmējoši motoriski traucējumi vai kritieni anamnēzē.

Hinidīna antiholīnērgiskā ietekme

Jānovēro, vai pacientiem ar *myasthenia gravis* un citiem traucējumiem nepasliktinās klīniskais stāvoklis, ko var nelabvēlīgi ietekmēt antiholīnērgiskā iedarbība.

Ļaunprātīga zāļu lietošana un atkarība

Dekstrometorfāns ir zemas afinitātes nekonkurējošs NMDA antagonists un sigma-1 receptoru agonists, kas nav sistemātiski pētīts dzīvniekiem vai cilvēkiem attiecībā uz iespējamu ļaunprātīgu lietošanu, pierašanu vai fiziskas atkarības veidošanos. Tomēr ir ziņots par deksrometorfāna ļaunprātīgas lietošanas gadījumiem, galvenokārt pusaudžiem.

Tā kā iespējama dekstrometorfāna ļaunprātīga lietošana, ārstiem jānovērtē, vai pacientiem anamnēzē nav datu par ļaunprātīgu zāļu lietošanu, un šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu zāļu nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas pazīmes (piemēram, pierašanas veidošanās, devas palielināšana, zāļu meklēšana).

Turklāt ilgtermiņā regulāri jākontrolē NUEDEXTA klīniskā efekta saglabāšanās pacientam salīdzinājumā ar panesību, lai pārliecinātos, ka zāles aizvien sniedz ieguvumu.

Brīdinājums par laktozi

NUEDEXTA satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

MAOI

NUEDEXTA nedrīkst lietot kopā ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), piemēram, fenelzīnu un moklobemīdu, vai pacientiem, kuri ir lietojuši MAOI iepriekšējo 14 dienu laikā, jo iespējams serotonīna sindroma risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Hinidīnu metabolizē CYP3A4. Paredzams, ka, lietojot vienlaikus ar zālēm, kas nomāc CYP3A4, paaugstināsies hinidīna līmenis plazmā, kas var palielināt ar QTc pagarināšanos saistīto risku. Ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA jāizvairās no spēcīgu un vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas. Pie šādām zālēm pieder, bet ne tikai, atazanavīrs, klaritromicīns, indinavīrs, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, telitromicīns, amprenavīrs, aprepitants, diltiazems, eritromicīns, flukonazols, fosamprenavīrs, greipfrūtu sula un verapamils. Ja uzskata, ka nepieciešama vienlaikus ārstēšana ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, pirms NUEDEXTA lietošanas un noteiktā brīdī (brīžos) pēc tam ieteicams elektrokardiogrammā (EKG) novērtēt QT intervālu.

Aknu enzīmu induktori

Hinidīnu metabolizē CYP3A4. Spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns, fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, divšķautņu asinszāle/*Hypericum perforatum*) var paātrināt hinidīna metabolismu, pazeminot koncentrāciju plazmā un tādējādi samazinot CYP2D6 inhibīciju. Tas var radīt zemāku, iespējams, subterapeitisku dekstrometorfāna koncentrāciju plazmā un samazināt NUEDEXTA efektivitāti.

CYP2D6 substrāti

Hinidīns ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors. Tādēļ ārstēšana ar NUEDEXTA var izraisīt paaugstinātu koncentrāciju plazmā un vienlaikus lietoto zāļu, kuras plaši metabolizē CYP2D6, uzkrāšanos. CYP2D6 substrātu vidū ir noteikti bēta blokatori, piemēram, metoprolols, tādi antipsihotiskie līdzekļi kā halopeidols, perfenazīns un aripiprazols, tādi antidepresanti kā nortriptilīns, imipramīns, amitriptilīns un dezipramīns, ķīmijterapeitiskais līdzeklis tamoksifēns un noradrenālā transportvielas inhibitors atomoksetīns. Tioridazīns, CYP2D6 substrāts, kas arī pagarina QT intervālu, ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Flekainīds, hlorpromazīns vai haloperidols, CYP2D6 substrāti, kas arī pagarina QT intervālu, vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot priekšzāles, kuru darbību mediē CYP2D6 veidoti metabolīti (piemēram, kodeīns un hidrokodons, kuru pretsāpju un pretklepus ietekmi mediē attiecīgi morfīns un hidromorfons), NUEDEXTA var būtiski samazināt to efektivitāti CYP2D6 inhibīcijas dēļ un līdz ar to arī traucētas aktīvā metabolīta veidošanās dēļ.

Zāļu mijiedarbība ar dezipramīnu un paroksetīnu ir pētīta kontrolētos klīniskos pētījumos ar dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas lielāku devu nekā šo zāļu sastāvā (23 mg

dekstrometorfāna/26 mg hinidīna); pētījuma rezultāti ir aprakstīti turpmāk. Cita veida zāļu mijiedarbība ar CYP2D6 substrātiem nav sistemātiski pētīta.

Dezipramīns (CYP2D6 substrāts)

Triciklisko antidepresantu dezipramīnu metabolizē galvenokārt CYP2D6. Zāļu mijiedarbības pētījumu veica ar dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas lielāku devu (23 mg dekstrometorfāna/26 mg hinidīna) un 25 mg dezipramīna. Dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas deva dezipramīna koncentrāciju līdzsvara apstākļos paaugstināja aptuveni astoņas reizes. NUEDEXTA un TCA vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paroksetīns (CYP2D6 inhibitors un substrāts)

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) paroksetīnu metabolizē galvenokārt CYP2D6, un tas ir arī spēcīgs CYP2D6 inhibitors. Zāļu mijiedarbības pētījumā paroksetīnam līdzsvara devā pievienoja lielāku dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas devu (23 mg dekstrometorfāna/26 mg hinidīna). Paroksetīna iedarbība (AUC_{0-24}) palielinājās 1,7 reizes, un C_{max} palielinājās 1,5 reizes. Nozīmējot NUEDEXTA vienlaikus ar paroksetīnu, jāsamazina paroksetīna sākotnējā deva. Pēc tam, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju, paroksetīna devu var pielāgot; tomēr nav ieteicams lietot par 35 mg dienā lielāku devu.

NMDA receptoru antagonisti (memantīns)

Gan dekstrometorfāns, gan memantīns ir *N*-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonisti, kas teorētiski var radīt papildu ietekmi uz NMDA receptoriem un, iespējams, palielināt nevēlamu blakusparādību sastopamību. Zāļu mijiedarbības pētījumu veica ar lielāku dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas devu (23 mg dekstrometorfāna/26 mg hinidīna) un 20 mg memantīna dienā.

Dekstrometorfāna un dekstrometorfāna koncentrācija plazmā pirms un pēc memantīna lietošanas būtiski neatšķīrās un ietekmi uz memantīna koncentrāciju plazmā pirms un pēc dekstrometorfāna/hinidīna lietošanas nekonstatēja. Pievienojot memantīnu, hinidīna koncentrācija plazmā paaugstinājās par 20–30 %. Farmakodinamisku mijiedarbību nekonstatēja.

Digoksīns un citi P-glikoproteīna substrāti

Hinidīns ir P-glikoproteīna inhibitors. Hinidīna lietošana vienlaikus ar digoksīnu, P-glikoproteīna substrātu, digoksīna koncentrāciju serumā var palielināt pat divas reizes. Pacienti, kuri vienlaikus lieto NUEDEXTA, rūpīgi jākontrolē digoksīna koncentrācija plazmā un nepieciešamības gadījumā jāsamazina digoksīna deva. Citi P-gp substrāti, kuriem var apsvērt devas samazināšanu, ir tikagrelors un dabigatransa eteksilāts.

Alkohols

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar alkoholu vai citām centrālas darbības zālēm, kas var palielināt nevēlamu blakusparādību, piemēram, miegainības un reiboņa, risku, jāievēro piesardzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par NUEDEXTA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām un trušiem) pierādīta toksiska ietekme uz attīstību, tostarp teratogenitāte un embrija bojāeja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Šīs zāles var kaitēt auglim, tādēļ tās nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams..

Barošana ar krūti

Hinidīns izdalās mātes pienā un nav zināms, vai dekstrometorfāns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar NUEDEXTA, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Preklīniskos pētījumos žurku tēviņiem un mātītēm nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NUEDEXTA neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka iespējamās ar CNS saistītās reakcijas, piemēram, miegainība, reibonis un ģībonis vai redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), un viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, ja rodas šādi simptomi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

NUEDEXTA drošumu pētīja dubultmaskētā, nejaušinātā, placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā 12 nedēļas 326 pacientiem ar PBA un ALS (60 %) vai MS (40 %) un atklātā novērošanas pagarinājuma fāzē šā pētījuma pacientu apakšgrupai (253 pacientiem) vēl 84 dienas.

Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi (piemēram, caureja, slikta dūša), nervu sistēmas traucējumi (piemēram, reibonis, galvassāpes, miegainība) un nespēks.

Lietojot NUEDEXTA, ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, tās ir muskuļu spasticitāte, elpošanas nomākums un samazināts skābekļa piesātinājums asinīs.

Desmit pacientu pārtrauca pētījuma terapiju zāļu nevēlamu blakusparādību dēļ, viens no šiem pacientiem – nopietnas zāļu nevēlamās blakusparādības dēļ (muskuļu spasticitātes pastiprināšanās).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Turpmāk atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras iepriekš minētā klīniskā pētījuma placebo kontrolētajā un atklātajā pagarinājuma fāzē uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar NUEDEXTA terapiju.

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)
- Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Samazināta ēstgriba
	Reti	Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Trauksme
	Reti	Bruksisms, apjukums, nomākts garastāvoklis, depresija, dezorientācija, mošanās agri no rīta, notrulinātas emocijas, halucinācijas, impulsīva uzvedība, vienaldzība, bezmiegs, nemiers, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis, galvassāpes, miegainība
	Retāk	Disgeizija, hipersomnija, muskuļu spasticitāte, sinkope, kritieni
	Reti	Līdzsvara traucējumi, koordinācijas traucējumi, dizartrijs, motora disfunkcija, parestēzijas, paraparēze, sedācija
Acu bojājumi	Reti	Diplopija, neskaidra redze
Ausu un labirinta	Retāk	Šūpes slimība, troksnis ausīs

bojājumi		
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls
	Reti	Miokarda infarkts, sirdsklauves, kambaru ekstrasistolē
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Reti	Deguna asiņošana, faringolaringeālas sāpes, elpošanas nomākums, rinoreja, žāvāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša
	Retāk	Vēdersāpes, aizcietējums, sausa mute, meteorisms, diskomforta sajūta vēderā, vemšana
	Reti	Patoloģiski izkārnījumi, dispepsija, gastrīts, mutes dobuma hipoestēzija, mutes dobuma parestēzija, proktalģija, sausa mēle
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu (GGT, ASAT, ALAT) līmenis
	Reti	Holelitiāze, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, patoloģisks aknu funkcionālā testa rezultāts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi
	Reti	Eritēma, hiperhidroze, sejas hipoestēzija, svīšana naktī
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
	Reti	Skeleta-muskuļu sāpums, mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti	Pollakiūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Reti	Sexuāla disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
	Retāk	Astēnija, aizkaitināmība
	Reti	Diskomforta sajūta krūtīs, sāpes krūtīs, drebuļi, karstuma sajūta, gaitas traucējumi, gripai līdzīga slimība, paaugstināta ķermeņa temperatūra, samazināts skābekļa piesātinājums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Reti	Skeleta bojājums

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Pēc zāļu reģistrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas novērtēšana un ārstēšana ir balstīta uz pieredzi, kas iegūta ar atsevišķām sastāvdaļām – deksstrometorfānu un hinidīnu. Hinidīns inhibē deksstrometorfāna metabolismu, tādēļ NUEDEXTA pārdozēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības var būt smagākas vai noturīgākas, nekā tikai deksstrometorfāna pārdozēšanas gadījumā.

Šo zāļu izstrādes laikā pētīja dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas, kas satur līdz sešām reizēm lielāku dekstrometorfāna devu un 12 reizi lielāku hinidīna devu. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija viegla līdz vidēji izteikta slikta dūša, reibonis un galvassāpes.

Dekstrometorfāns

Dekstrometorfāna pārdozēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, vemšana, stupors, koma, elpošanas nomākums, krampji, tahikardija, pārmērīga uzbudināmība un toksiska psihoze. Citas nevēlamās blakusparādības ir ataksija, nistagms, distonija, neskaidra redze un muskuļu refleksu pārmaiņas. Dekstrometorfāns var paaugstināt serotonīna sindroma risku, un šis risks palielinās pārdozēšanas gadījumā, jo īpaši, lietojot kopā ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, SSAI vai tricikliskiem antidepresantiem.

Hinidīns

Nozīmīgākās akūtas pārdozēšanas izraisītās reakcijas ir kambaru aritmija un hipotensija. Citas pārdozēšanas pazīmes un simptomi var būt vemšana, caureja, troksnis ausīs, augstfrekvences dzirdes zudums, vertigo, neskaidra redze, redzes dubultošanās, fotofobija, galvassāpes, apjukums un delīrijs.

Lai gan hinidīna terapeitiskās devas, ko izmanto sirds aritmijas vai malārijas ārstēšanai, parasti ir ≥ 10 reizi lielākas nekā hinidīna deva šo zāļu sastāvā, pārmērīgas hinidīna iedarbības gadījumā, kas ir iespējama, pārdozējot NUEDEXTA, var rasties iespējami letāla sirds aritmija, tostarp arī *torsades de pointes*.

Pārdozēšanas ārstēšana

Hinidīns

Ietekmi uz sirdi (hemodinamiski nestabilu polimorfisku kambaru tahikardiju, tostarp *torsades de pointes*) ārstē, nekavējoties veicot kardioversiju vai ritmu atjaunojošu stimulāciju. No citu I grupas (prokainamīda) vai III grupas antiaritmisko līdzekļu lietošanas (ja iespējams) jāizvairās. Hipotensijas un citu pazīmju un simptomu ārstēšana jāveic ar simptomātiskas terapijas un atbalstošiem pasākumiem. Hinidīna elimināciju no asinsrites var veicināt aktivētās ogles lietošana tradicionālā devā 1 g/kg, ko lieto ik pēc 2–6 stundām, sajaucot ar 8 ml/kg krāna ūdens; no šā līdzekļa lietošanas jāizvairās ileusa gadījumā. Tādām metodēm kā urīna paskābināšana un dialīze nav pierādīts ieguvums. Hinidīna elimināciju aizkavējošu zāļu (cimetidīna, karboanhidrāzes inhibitoru, tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu) lietošana jāpārtrauc, izņemot gadījumus, kad tie ir absolūti nepieciešami.

Dekstrometorfāns

Dekstrometorfāna pārdozēšanas ārstēšana jāveic ar simptomātiskiem un atbalstošiem pasākumiem. Var veikt kuņģa skalošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas nervu sistēmas zāles; ATĶ kods: N07XX59

Dekstrometorfāna hidrobromīds ir farmakoloģiski aktīva sastāvdaļa, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu (CNS). Hinidīna sulfāts ir specifisks no CYP2D6 atkarīga oksidatīvā metabolisma inhibitors, ko izmanto dekstrometorfāna sistēmiskās biopieejamības palielināšanai.

Darbības mehānisms

Precīzs dekstrometorfāna terapeitiskās darbības mehānisms pacientiem ar pseidobulbāru afektu nav zināms. Hinidīns palielina dekstrometorfāna līmeni plazmā, konkurējot nomācot citohromu P450 2D6 (CYP2D6), kas katalizē dekstrometorfāna galveno biotransformācijas ceļu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dekstrometorfāns ir sigma-1 receptoru agonists un nekonkurējošs NMDA receptoru antagonists. Turklāt tam piemīt afinitāte pret serotonīna transportvielu (SERT) un 5-HT1B/D receptoru. Uzskata, ka, piesaistoties pie NMDA, sigma-1, SERT un 5-HT1B/D receptoriem, dekstrometorfāns rada modulējošu ietekmi uz neurotransmisiju, ietverot glutamātu, monoamīnus (arī serotonīnu), kā arī uz jonu kanālu funkciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dekstrometorfāna/hinidīna efektivitāti PBA ārstēšanā pierādīja trīs nejaušinātos, kontrolētos, dubultmaskētos daudzcentru klīniskos pētījumos pētāmām personām ar PBA un amiotrofo laterālo sklerozi (ALS) vai multiplo sklerozi (MS). Piemēroti bija pacienti ar PBA diagnozi, kas definēta kā patvaļīgu, nekontrolējamu emocionālu izpausmju epizodes smiešanās un/vai raudāšanas veidā, kas ir neatbilstošas vai neproporcionālas pacientu emocionālajam stāvoklim vai garastāvoklim.

Visos pētījumos efektivitātes mērķa kritēriji bija “Smiešanās un raudāšanas epizožu skaits” (PBA epizodes) un pētāmās personas punktu skaits pēc Neuroloģijas pētījumu centra labilitātes skalas (CNS-LS), kas ir validēta septiņu punktu pašapildāma anketa, kas sniedz PBA biežuma un smaguma pakāpes kvantitatīvu raksturojumu. CNS-LS punktu skaits ir robežās no vismaz 7 (simptomu nav) līdz ne vairāk kā 35.

- Pivotāls pētījums (07-AVR-123)

Šajā placebo kontrolētajā 12 nedēļu pētījumā 326 pētāmās personas ar PBA un ALS vai MS nejaušināja ārstēšanai ar NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110), vai placebo (n=109) 12 nedēļas.

Pētāmās personas bija 25–80 gadus vecas, vidējais vecums bija aptuveni 51 gads. Aptuveni 74 % bija baltās rases pārstāvji, 4 % - melnās rases pārstāvji, 1 % - aziāti un 19 % - spāņu izcelsmes. 60 % pētāmo personu bija ALS, un 40 % pētāmo personu bija MS. Visām pētāmām personām bija klīniski nozīmīgi PBA simptomi, kas pēc CNS-LS skalas kvantitatīvi novērtēti ar 13 vai vairāk punktiem.

Vidējais PBA epizožu skaits dienā pētījuma sākumā (aprēķinot pēc kopējā epizožu skaita septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas) bija 4,7 NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupā, 6,8 NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupā un 4,5 placebo grupā.

Vidējais CNS-LS punktu skaits pētījuma sākumā bija 19,8 NUEDEXTA 23 mg /9 mg grupā, 21,0 NUEDEXTA 15 mg /9 mg grupā un 19,9 placebo grupā.

Lai novērtētu ilgtermiņa datus, 253 pētāmās personas, kas pabeidza dalību pētījuma dubultmaskētā fāzē, varēja iesaistīties atklātā pagarinājuma fāzē, lietojot NUEDEXTA 23 mg /9 mg vēl 84 dienas.

PBA epizožu biežums, vērtējot pēc rādītāja “Epizožu skaits” abās NUEDEXTA terapijas grupās pētījuma laikā nozīmīgi samazinājās, attiecīgi par 47 % un 49 %, salīdzinot ar placebo (p <0,0001 abiem salīdzinājumiem).

Vidējie CNS-LS rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes terapijas beigās abās ārstēšanas grupās, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi samazinājās (samazinājums par 8,2 punktiem, lietojot NUEDEXTA 23 mg/9 mg, samazinājums par 7,5 punktiem, lietojot NUEDEXTA 15 mg /9 mg, samazinājums par 5,7 punktiem, lietojot placebo). P vērtība NUEDEXTA 23 mg /9 mg salīdzinājumā ar placebo bija p=0,0002 un NUEDEXTA 15 mg /9 mg salīdzinājumā ar placebo – p=0,008.

Pētījuma 12 nedēļas ilgajā atklātajā fāzē (kuras laikā visas pētāmās personas saņēma NUEDEXTA 23 mg/9 mg) konstatēja placebo kontrolētā perioda laikā novērotās ietekmes saglabāšanos.

- Pētījumi ar lielākām deksstrometorfāna/hinidīna kombinācijas devām

Veica divus 3. fāzes papildu pētījumus, izmantojot deksstrometorfāna 23 mg/hinidīna 26 mg lielākas devas kombināciju. Šajos pētījumos izmantotā lielākā hinidīna deva izraisīja deksstrometorfāna iedarbības palielināšanos aptuveni 1,6 reizes, salīdzinot ar NUEDEXTA 23 mg/9 mg lietošanu.

Pirmais bija četras nedēļas ilgs pētījums pētāmām personām ar PBA un ALS, bet otrs bija 12 nedēļas ilgs pētījums pētāmām personām ar MS. Abos pētījumos deksstrometorfāna/hinidīna kombinācija statistiski ticami samazināja primāro iznākuma rādītāju, CNS-LS, un sekundāro iznākuma rādītāju, “smiešanās un raudāšanas epizožu skaits”.

12 mēnešus ilgā atklātā drošuma pētījumā, ko arī veica ar lielākas devas deksstrometorfāna 23 mg/hinidīna 26 mg kombināciju, piedalījās 553 pētāmās personas, kurām bija ar 34 dažādiem neiroloģiskiem traucējumiem saistīts PBA. Aptuveni 30 % pētījuma dalībnieku bija citas diagnozes, nevis ALS un MS, to vidū arī insults, traumatisks galvas smadzeņu bojājums, Parkinsona slimība, Alzheimerā slimība un cita veida demence, primāra laterālā skleroze, progresējoša bulbāra paralīze un progresējoša supranukleāra paralīze. Šajā pētījumā apkopoja tikai drošuma datus; jaunus ar drošumu saistītus faktus nekonstatēja.

- Pētījumi ietekmes uz sirdi novērtēšanai

NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg (lietojot septiņas devas pēc kārtas) ietekmi uz QTc pagarināšanos vērtēja nejaušinātā, dubultmaskētā (izņemot moksifloksacīna gadījumā), ar placebo un pozitīvu līdzekli (400 mg moksifloksacīna) kontrolētā krusteniskā detalizētā QT pētījumā tukšā dūšā 50 veseliem vīriešiem un sievietēm ar CYP2D6 plaša metabolizētāja (*extensive metabolizer; EM*) genotipu. QTcF vidējās pārmaiņas bija 6,8 ms, lietojot NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg, un 9,1 ms, lietojot atsaucei izmantoto pozitīvas kontroles līdzekli (moksifloksacīnu). Maksimālā vidējā atšķirība (95 % augšējā ticamības robeža), salīdzinot ar placebo, pēc korekcijas atbilstoši stāvoklim pētījuma sākumā bija 10,2 (12,6) ms. Šī pārbaudītā deva ir atbilstoša, lai atspoguļotu iedarbību līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar CYP2D6 plaša metabolizētāja fenotipu.

Supraterapeitisku deksstrometorfāna/hinidīna devu (23 mg /26 mg un 46 mg/53 mg, septiņas devas pēc kārtas) ietekmi uz QTc pagarināšanos vērtēja nejaušinātā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā, krusteniska plānojuma pētījumā ar papildu atklātu pozitīvas kontroles līdzekli (400 mg moksifloksacīna) grupu 36 veseliem brīvprātīgajiem. Maksimālā vidējā (95 % augšējā ticamības robeža) atšķirība, salīdzinot ar placebo, pēc koriģēšanas atbilstoši stāvoklim pētījuma sākumā, bija 10,2 (14,6) un 18,4 (22,7) ms pēc attiecīgi 23 mg /26 mg un 46 mg /53 mg lielas deksstrometorfāna/hinidīna devas lietošanas. Supraterapeitiskās devas ir atbilstošas, lai atspoguļotu hinidīna iedarbības pastiprināšanos zāļu mijiedarbības un orgānu disfunkcijas dēļ.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar NUEDEXTA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās PBA gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas un atkārtotas NUEDEXTA 23 mg/9 mg kombinācijas devu lietošanas pētāmām personām deksstrometorfāna iedarbība, salīdzinot ar pētāmām personām, kuras lietoja deksstrometorfānu bez hinidīna, palielinājās aptuveni 20 reizi.

Pēc NUEDEXTA 23 mg/9 mg un NUEDEXTA 15 mg/9 mg atkārtotu devu lietošanas deksstrometorfāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 3–4 stundas pēc zāļu lietošanas, un hinidīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni divas stundas pēc zāļu lietošanas.

Dekstrometorfāna devu palielinot no 15 mg līdz 23 mg, plašiem metabolizētājiem dekstrometorfāna un dekstrorfāna C_{max} un AUC_{0-12} vidējās vērtības palielinājās un hinidīna C_{max} un AUC_{0-12} vidējās vērtības bija līdzīgas.

Hinidīna vidējā C_{max} plazmā pēc NUEDEXTA 15 mg/9 mg lietošanas divreiz dienā pētāmām personām ar PBA bija 1 – 3 % no terapeitiskās koncentrācijas, kas saistīta ar antiaritmisko efektivitāti (2–5 µg/ml).

NUEDEXTA var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs nozīmīgi neietekmē dekstrometorfāna un hinidīna iedarbību.

Izkliede

Pēc kombinētā preparāta lietošanas saistīšanās ar olbaltumvielām paliek praktiski tāda pati, kā pēc atsevišķu sastāvdaļu lietošanas; ar olbaltumvielām saistās aptuveni 60–70 % dekstrometorfāna un aptuveni 80–89 % hinidīna.

Biotransformācija un eliminācija

Dekstrometorfānu strauji metabolizē CYP2D6 par tā primāro metabolītu, dekstrorfānu, kas tiek strauji glikuronidēts un izvadīts caur nierēm. NUEDEXTA hinidīna sastāvdaļa nodrošina selektīvu no CYP2D6 atkarīgā dekstrometorfāna metabolisma inhibīciju, tādējādi paaugstinot dekstrometorfāna koncentrāciju plazmā. Uzskata, ka hinidīna klātbūtnē no CYP3A4 atkarīgajam oksidatīvajam metabolismam ir lielāka loma dekstrometorfāna eliminācijā.

Pēc NUEDEXTA 23 mg/9 mg lietošanas 14 plašiem metabolizētājiem dekstrometorfāna eliminācijas pusperiods bija 18,8 stundas, bet hinidīna eliminācijas pusperiods bija 9,6 stundas.

Hinidīnu metabolizē CYP3A4. Hinidīnam ir vairāki hidroksilēti metabolīti. Galvenais metabolīts ir 3-hidroksihinidīns. Uzskata, ka tā farmakoloģiskā aktivitāte attiecībā uz iedarbību uz sirdi, piemēram, QT pagarināšanos, ir vismaz puse hinidīnam raksturīgās iedarbības. Dati par CYP3A4 inhibitoru ietekmes apjomu uz hinidīna un tā metabolītu farmakokinētikas parametriem, tostarp arī par uzkrāšanās iespējamību līdzsvara koncentrācijā pašlaik ir ierobežoti.

Ja urīna pH ir mazāks par 7, aptuveni 20 % lietotā hinidīna izdalās urīnā nemainītā veidā, bet šī frakcija samazinās līdz 5 %, ja urīns ir sārmains. Izdalīšanās caur nierēm ietver gan glomerulāro filtrāciju, gan aktīvu tubulāru sekrēciju, ko ietekmē (no pH atkarīgā) tubulārā reabsorbcija.

Linearitāte/nelinearitāte

Dekstrometorfāna un dekstrorfāna koncentrācija plazmā ir proporcionāla dekstrometorfāna devai fiksētas hinidīna devas klātbūtnē, piemēram, NUEDEXTA sastāvā esošās hinidīna devas klātbūtnē. Hinidīna koncentrācija plazmā ir proporcionāla hinidīna devai.

In vitro CYP P450 mijiedarbības pētījumi

Dekstrometorfāna un hinidīna spēju inhibēt vai inducēt citohromu P450 *in vitro* vērtēja cilvēka mikrosomās. Dekstrometorfāns neinhibēja (< 20 % inhibīcijas) nevienu no pārbaudītajiem izoenzīmiem: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4 cilvēka aknu mikrosomās koncentrācijā līdz 5 µM. Hinidīns neinhibēja (<30 % inhibīcijas) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 vai CYP3A4 cilvēka mikrosomās koncentrācijā līdz 5 µM. Hinidīns inhibēja CYP2D6 ar pusi no maksimālās inhibējošās koncentrācijas (IC_{50}), kas ir mazāka par 0,05 µM. Ne dekstrometorfāns, ne hinidīns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 cilvēka hepatocītos koncentrācijā līdz 4,8 µM.

In vitro transportvielu mijiedarbības pētījumi

Ņemot vērā transportvielu inhibīcijas pētījumu rezultātus, ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA nav gaidāma zāļu mijiedarbība, kas saistīta ar dekstrometorfāna izraisīto P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 vai BSEP inhibīciju. Pierādīts, ka dekstrometorfāns *in vitro* ir vājš/vidēji spēcīgs

OCT1 transportvielas inhibitors. Šī novērojuma klīniskā nozīme zālēm, kuras ir OCT1 substrāti, piemēram, metformīnam, nav zināma.

Pamatojoties uz literatūrā minētiem faktiem, zāļu mijiedarbība hinidīna izraisītas OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 un MATE2-K inhibīcijas dēļ nav gaidāma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dekstrometorfāna/hinidīna farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadus veciem) nav sistemātiski pētīta, lai gan šādas personas bija iekļautas klīniskajā programmā (14 % ≥65 gadus vecu pacientu, 2 % ≥75 gadus vecu pacientu).

Populācijas farmakokinētikas analīzē 170 pētāmām personām (148 pētāmās personas < 65 gadus vecas un 22 pētāmās personas ≥65 gadus vecas) lietoja 23 mg dekstrometorfāna/26 mg hinidīna un < 65 gadus vecām un ≥65 gadus vecām pētāmām personām konstatēja līdzīgu farmakokinētiku.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par 109 pētāmām personām (75 vīrieši; 34 sievietes), neliecināja par acīm redzamām dekstrometorfāna/hinidīna farmakokinētikas atšķirībām dažāda dzimumam personām.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīze, ņemot vērā rasi, 109 pētāmām personām (21 baltās rases pārstāvis, 71 spāņu izcelsmes, 18 melnās rases pārstāvji) neliecināja par acīm redzamām dekstrometorfāna/hinidīna farmakokinētikas atšķirībām dažādu rasu pārstāvjiem.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā 23 mg dekstrometorfāna/26 mg hinidīna kombinācijas devu lietojot divreiz dienā 12 pētāmām personām ar viegliem (CLCR 50-80 ml/min) vai vidēji smagiem (CLCR 30-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem (seši pacienti katrā grupā) un deviņām veselām pētāmām personām (pēc dzimuma, vecuma un ķermeņa masas atbilstošas pētāmām personām ar nieru darbības traucējumiem), pētāmām personām konstatēja nelielas hinidīna vai dekstrometorfāna farmakokinētikas atšķirības, salīdzinot ar veselām pētāmām personām. Tādēļ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dekstrometorfāns/hinidīns nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā 23 mg dekstrometorfāna/26 mg hinidīna kombinācijas devu lietojot divreiz dienā 12 pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; seši pacienti katrā grupā) un deviņām veselām pētāmām personām (pēc dzimuma, vecuma un ķermeņa masas atbilstošas pētāmām personām ar aknu darbības traucējumiem), pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem konstatēja līdzīgu dekstrometorfāna AUC un C_{max} un klīrensu kā veselām pētāmām personām. Viegli līdz vidēji smagi aknu darbības traucējumi nedaudz ietekmēja hinidīna farmakokinētiku. Hinidīna klīrenss nemainās, lai gan ir palielināts izkļiedes tilpums, kas izraisa eliminācijas pusperioda palielināšanos. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem biežāk konstatēja nevēlamas blakusparādības. Tādēļ pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, lai gan pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāapsver nevēlamo blakusparādību papildu uzraudzība. Ja nepieciešams, deva šiem pacientiem jāpalielina piesardzīgi. Ne atsevišķi lietots dekstrometorfāns, ne dekstrometorfāna/hinidīna kombinācija nav vērtēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Farmakogenomika

Hinidīna komponente ir pievienota, lai inhibētu CYP2D6, lai varētu sasniegt lielāku dekstrometorfāna iedarbību nekā tā atsevišķas lietošanas gadījumos. Aptuveni 7–8 % baltās rases pārstāvju, 3–6 %

Āfrikas melnādaino, 2–3 % arābu izcelsmes cilvēku un 1–2 % aziātu parasti nespēj metabolizēt CYP2D6 substrātus un viņus klasificē kā vājus metabolizētājus (**PM**). Nav paredzēts, ka hinidīna komponente veicinās NUEDEXTA efektivitāti vājiem metabolizētājiem, bet aizvien var rasties hinidīna komponentes izraisītās nevēlamās blakusparādības.

Aptuveni 1–10 % baltās rases pārstāvju, 5–30 % Āfrikas melnādaino, 12–40 % arābu izcelsmes cilvēku un 1 % aziātu piemīt palielināta metaboliskā aktivitāte attiecībā uz CYP2D6 substrātiem un tos klasificē par ļoti straujiem metabolizētājiem (UM). Šādi ļoti straujie metabolizētāji dekstrometorfānu metabolizē strauji, kas rada zemāku, iespējams, subterapeitisku koncentrāciju.

Pediatriskā populācija

Dekstrometorfāna/hinidīna farmakokinētika nav pētīta pediatriskiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati neliecina par īpašu genotoksicitātes, kancerogēnēzes vai fertilitātes traucējumu risku.

Embriju/augļu un attīstības toksicitātes pētījumos (žurkām un trušiem) ar dekstrometorfāna hidrobromīdu/hinidīna sulfātu, lietojot vidēji lielas un lielas devas, novēroja patoloģijas, un tās ietvēra samazinātu pārkaulošanos, lietojot mazāko devu žurkām, kas ir attiecīgi aptuveni 1 un 50 reižu lielāka par cilvēkam lietoto devu 30/18 mg dienā, aprēķinot kā mg/m². Deva, kas nerada ietekmi, trušiem ir 2 un 60 reizes lielāka nekā RHD.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā, lietojot vidēji lielas un lielas devas, pēcnācējiem konstatēja nedaudz aizkavētu attīstību. Lietojot mazāko devu, kas atbilst aptuveni 1 un 50 reižu lielākai cilvēkiem ieteicamajai 30/18 mg/kg devai uz mg/m², attiecīgi dekstrometorfāna hidrobromīda un hinidīna sulfāta gadījumā nedaudz samazinājās mazulī dzīvildze un ķermeņa masa.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Kroskarmelozes nātrija sāls
Mikrokristāliska celuloze
Koloidāls bezūdens silīcijs dioksīds
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellakas glazūra (20 % esterificēta)
Propilēnglikols
Titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Katra pudele ir iepakota kastītē.

Iepakojuma lielums: 60 kapsulu.

Blisters ar PVH caurspīdīgu plēvi un alumīnija folijas pārsegumu. Katrs blisters ir iepakots apvalkā.

Iepakojuma lielums: 13 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 23,11 mg dekstrometorfāna (*dextrometorphenum*), un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna (*quinidinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 109,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Ķieģeļsarkana želatīna kapsula, 1. izmērs, uz kapsulas ir baltas tintes uzdruka "DMQ/30-10" un pa perimetru to apņem trīs baltas joslas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NUEDEXTA ir indicētas pseidobulbāra sindroma (PBS) simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitāte ir pētīta vienīgi pacientiem, kuri slimo ar amiotrofo laterālo sklerozi vai multiplo sklerozi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākumdeva ir NUEDEXTA 15 mg/9 mg vienreiz dienā. Ieteicamā devas titrēšanas shēma ir norādīta turpmāk:

- 1. nedēļa (1.–7. diena)
Pacientam pirmās septiņas dienas jālieto viena NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula vienreiz dienā no rīta.
- 2.–4. nedēļa (8.–28. diena)
Pacientam 21 dienu ar 12 stundu starplaiku jālieto viena NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula divreiz dienā – viena no rīta un viena vakarā.
- No 4. nedēļas

Ja klīniskā atbildes reakcija uz NUEDEXTA 15 mg/9 mg ir atbilstoša, jāturpina lietot 2.–4. nedēļas laikā lietoto devu.

Ja klīniskā atbildes reakcija uz NUEDEXTA 15 mg/9 mg nav atbilstoša, jānozīmē NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ko ar 12 stundu starplaiku lieto divreiz dienā – viena kapsula no rīta un viena vakarā.

Maksimālā dienas deva, sākot ar 4. nedēļu, ir NUEDEXTA 23 mg/9 mg divreiz dienā.

Ja ir izlaista deva, pacienti nedrīkst lietot papildu devu, bet viņiem jālieto nākamā nozīmētā deva parastajā laikā. 24 stundu laikā nedrīkst lietot vairāk par divām kapsulām, ievērojot 12 stundu starplaiku starp devas lietošanas reizēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits ≥ 65 gadus vecu pacientu, lai viennozīmīgi noteiktu, vērtējot efektivitāti un drošumu, vai viņi reaģē uz ārstēšanu savādāk. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka farmakokinētika < 65 gadus un ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir līdzīga (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr, tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija nosliece uz palielinātu nevēlamo blakusparādību sastopamību, šiem pacientiem ieteicams veikt nevēlamo blakusparādību papildu uzraudzību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m²) iespējama ar šo zāļu lietošanu saistītais risks jāvērtē, ņemot vērā medicīnisko vajadzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP2D6 genotips

Pacientiem ar nefunkcionējošu CYP2D6 enzīmu, kurus dēvē par vājiem metabolizētājiem (*poor metabolisers; PMs*), deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar pastiprinātu CYP2D6 darbību, kurus dēvē par ļoti straujiem metabolizētājiem (*ultra-rapid metabolisers; UM*), deva nav jāpielāgo, skatīt 5.2. apakšpunktu. Ja klīniskā atbildes reakcija nav atbilstoša, skat. ieteikto devas titrēšanas shēmu.

Pediatriskā populācija

NUEDEXTA nav pierādīta lietošanai pediatrikā populācijā pseidobulbāra sindroma simptomātiskai ārstēšanai.

Lietošanas veids

Kapsulas jālieto iekšķīgi aptuveni vienā laikā katru dienu. Lietojot divas kapsulas 24 stundu laikā, ieteicamais devu lietošanas starplaiks ir 12 stundas. Kapsulu var lietot vai nu kopā ar uzturu, vai neatkarīgi no ēdienreizes.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kuriem anamnēzē ir hinidīna, hinīna, meflohīna izraisīta trombocitopēnija, hepatīts, kaulu smadzeņu nomākums vai vilkēdei līdzīgs sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kurus vienlaikus ārstē ar hinidīnu, hinīnu vai meflohīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir pagarināts QT intervāls, iedzimts gara QT sindroms vai anamnēze, kas liecina par *torsades de pointes* kambaru tahikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kurus vienlaikus ārstē ar tioridazīnu. Tās ir zāles, kas nozīmīgi pagarina QT intervālu un ko galvenokārt metabolizē CYP2D6. Mijiedarbība ar NUEDEXTA var pastiprināt ietekmi uz QT intervālu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir pilnīga atrioventrikulāra (AV) blokāde un nav implantēti elektrokardiostimulatori, vai pacientiem, kuriem ir augsts pilnīgas AV blokādes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI) vai kuri ir lietojuši MAOI iepriekšējo 14 dienu laikā, jo ir nopietnas un, iespējams, letālas zāļu mijiedarbības, tostarp arī serotonīna sindroma risks. Ārstēšanu ar MAOI nedrīkst uzsākt vismaz 14 dienas pēc NUEDEXTA lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

NUEDEXTA ir piemērotas vienīgi PBS, nevis cita veida emocionālās labilitātes ārstēšanai. PBS ir galvas smadzenes skarošu neiroloģisku slimību vai galvas smadzeņu traumas sekas un to definē kā patvaļīgu, nekontrolējamu emocionālu izpausmju epizodes smiešanās un/vai raudāšanas veidā, kas ir neatbilstošas vai neproporcionālas pacienta emocionālajam stāvoklim vai garastāvoklim. Pirms ārstēšanas ar NUEDEXTA uzsākšanas pacienti pilnībā jānovērtē, lai apstiprinātu PBS diagnozi. Diagnoze balstās uz neiroloģiskas pamatslimības esamību, par kuru zināms, ka tā izraisa PBS, un uz apstiprinājumu, ka emocionālo izpausmju epizodes ir neatbilstošas vai neproporcionālas pacienta emocionālajam stāvoklim vai garastāvoklim.

Trombocitopēnija

Hinidīns lielākās devās, nekā NUEDEXTA sastāvā, var izraisīt imūnmediētu trombocitopēniju, kas var būt smaga vai letāla. Trombocitopēnijas risks saistībā ar mazāko NUEDEXTA sastāvā esošo hinidīna devu nav zināms. Pirms trombocitopēnijas vai tās laikā var rasties nespecifiski simptomi, piemēram, neskaidra sajūta galvā, drebuļi, drudzis, slikta dūša un vemšana. Ja rodas trombocitopēnija, NUEDEXTA lietošana nekavējoties jāpārtrauc, izņemot gadījumus, kad trombocitopēnija viennozīmīgi nav saistīta ar zāļu lietošanu. Tāpat šo zāļu lietošanu nedrīkst atsākt sensibilizētiem pacientiem, jo trombocitopēnija var rasties daudz straujāk un būt smagāka nekā pirmajā reizē. Šīs zāles nedrīkst lietot, ja ir aizdomas par imūnmediētu trombocitopēniju, ko izraisījušas strukturāli radniecīgas aktīvās vielas, to vidū hinīns un meflohīns, jo var rasties krusteniska jutība. Ar hinidīnu saistīta trombocitopēnija parasti, bet ne vienmēr, izzūd dažu dienu laikā pēc sensibilizējošo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Citas paaugstinātas jutības reakcijas

Hinidīns lielākās devās ir bijis saistīts arī ar vilkēdei līdzīgu sindromu, kas ietver poliartrītu, dažkārt ar pozitīvu antinukleāro antivielu testa rezultātu. Citas saistītās izpausmes ir izsitumi, bronhu spazmas, limfadenopātija, hemolītiska anēmija, vaskulīts, uveīts, angioneirotiska tūska, agranulocitoze, sausais sindroms, mialģija, skeleta-muskuļu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās serumā un pneimonīts. Dekstrometorfāns var būt saistīts arī ar paaugstinātas jutības reakcijām, to vidū var būt nātrene, angioneirotiska tūska un elpas trūkums.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri lieto hinidīnu, parasti dažu pirmo terapijas nedēļu laikā ziņots par hepatītu, tostarp arī granulomatozu hepatītu. Var būt drudzis un trombocitopēnija vai arī citas paaugstinātas jutības pazīmes. Ja rodas hepatīts, NUEDEXTA lietošana jāpārtrauc, izņemot gadījumus, kad hepatīts viennozīmīgi nav saistīts ar ārstēšanu. Vairumā gadījumu, pārtraucot hinidīna lietošanu, iestājas remisija.

Ietekme uz sirdi

NUEDEXTA var izraisīt QTc pagarināšanos un līdz ar to arī *torsades de pointes* veida kambaru tahikardiju. Pirms terapijas uzsākšanas jānovērš hipokaliēmija un hipomagnēmija un, ja klīniski indicēts, ārstēšanas laikā jākontrolē kālija un magnija līmenis serumā. Uzsākot ārstēšanu ar NUEDEXTA pacientiem ar QT pagarināšanās risku, terapijas sākumā un divas stundas pēc pirmās devas lietošanas tukšā dūšā (kas aptuveni atbilst hinidīna T_{max}) elektrokardiogrāfiski (EKG) jānovērtē QT intervāls. Tas attiecas uz pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir QT patoloģija, kuri vienlaikus lieto QT intervālu pagarinošas zāles, un uz pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju (KKH) un/vai kreisā kambara disfunkciju (KKD). KKH un KKD iespējamība lielāka ir pacientiem ar hronisku hipertensiju, diagnosticētu koronāro artēriju slimību vai insultu anamnēzē.

Īpaši lielas bažas rada vienlaikus lietotās zāles, kuras pagarina QT intervālu un kuras galvenokārt metabolizē CYP2D6 (skatīt turpmāk). Tioridazīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot NUEDEXTA kombinācijā ar flekainīdu, hlorpromazīnu un haloperidolu, ieteicams ievērot piesardzību. Kombinācijas ietekme uz pacienta QT intervālu jānovērtē, pirms un pēc zāļu devas lietošanas veicot EKG.

EKG jānovērtē atkārtoti, ja ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA būtiski mainās QT_c pagarināšanās riska faktori. Ja pacientiem rodas simptomi, kas var liecināt par sirds aritmiju rašanos, piemēram, ģībonis vai sirdsklauves, NUEDEXTA lietošana jāpārtrauc, līdz ir veikta turpmāka pacienta stāvokļa novērtēšana.

CYP2D6 substrātu/inhibitoru vienlaikus lietošana

NUEDEXTA sastāvā esošais hinidīns nomāc CYP2D6 pacientiem, kuriem nav CYP2D6 ģenētisks deficīts vai zema tā aktivitāte ("Vāji CYP2D6 metabolizētāji", skatīt "Farmakogenomika" 5.2. apakšpunktā). Šīs ietekmes dēļ uz CYP2D6 pamatsavienojumu uzkrāšanās un/vai aktīvā metabolīta neveidošanās var ietekmēt vienlaikus ar NUEDEXTA lietoto CYP2D6 metabolizēto zāļu drošumu un/vai efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA kopumā jāizvairās lietot zāles, kuru metabolisms ir atkarīgs no CYP2D6, īpaši zāles, kurām ir salīdzinoši neliels terapeitiskais indekss, un pacientiem jāspēj atbilstoši norādījumi. Ja uzskata, ka CYP2D6 substrāta vienlaikus lietošana ir nepieciešama, CYP2D6 substrāta deva atbilstoši jāsamazina, ņemot vērā iesaistītā substrāta farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Novērtējot pacientus, kuriem ierosināts veikt ārstēšanu ar NUEDEXTA, svarīgi ir pārskatīt pacienta pašlaik lietotās zāles.

Serotonīna sindroms

Lietojot NUEDEXTA kopā ar citām serotonīnerģiskām zālēm, farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ var būt paaugstināts "serotonīna sindroma" risks. Serotonīna sindroma simptomi ir garīgā stāvokļa izmaiņas, hipertensija, nemiers, mioklonuss, hipertermija, hiperrefleksija, diaforēze, drebuļi un trīce. Ja rodas šādi simptomi, ārstēšana jāpārtrauc. Lietošana kombinācijā ar MAOI ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tricikliskos antidepresantus (TCA, piemēram, dezipramīnu, nortriptilīnu, imipramīnu, amitriptilīnu) metabolizē CYP2D6 un tādēļ iespējama arī to farmakokinētiska mijiedarbība ar hinidīnu. Ņemot vērā farmakodinamisko un farmakokinētisko mijiedarbību, NUEDEXTA nav ieteicams lietot vienlaikus ar TCA, jo ir paaugstināts serotonīna sindroma risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja pacientus vienlaikus ārstē ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), jāievēro piesardzība.

Reibonis

NUEDEXTA var izraisīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāveic piesardzības pasākumi kritienu riska mazināšanai, īpaši pacientiem, kuriem ir gaitu ietekmējoši motoriski traucējumi vai kritieni anamnēzē.

Hinidīna antiholīnerģiskā ietekme

Jānovēro, vai pacientiem ar *myasthenia gravis* un citiem traucējumiem nepasliktinās klīniskais stāvoklis, ko var nelabvēlīgi ietekmēt antiholīnerģiskā iedarbība.

Ļaunprātīga zāļu lietošana un atkarība

Dekstrometorfāns ir zemas afinitātes nekonkurējošs NMDA antagonists un sigma-1 receptoru agonists, kas nav sistemātiski pētīts dzīvniekiem vai cilvēkiem attiecībā uz iespējamu ļaunprātīgu

lietošanu, pierašanu vai fiziskas atkarības veidošanos. Tomēr ir ziņots par dekstrometorfāna ļaunprātīgas lietošanas gadījumiem, galvenokārt pusaudžiem.

Tā kā iespējama dekstrometorfāna ļaunprātīga lietošana, ārstiem jānovērtē, vai pacientiem anamnēzē nav datu par ļaunprātīgu zāļu lietošanu, un šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu zāļu nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas pazīmes (piemēram, pierašanas veidošanās, devas palielināšana, zāļu meklēšana).

Turklāt ilgtermiņā regulāri jākontrolē NUEDEXTA klīniskā efekta saglabāšanās pacientam salīdzinājumā ar panesību, lai pārliecinātos, ka zāles aizvien sniedz ieguvumu.

Brīdinājums par laktozi

NUEDEXTA satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

MAOI

NUEDEXTA nedrīkst lietot kopā ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), piemēram, fenelzīnu un moklobemīdu, vai pacientiem, kuri ir lietojuši MAOI iepriekšējo 14 dienu laikā, jo iespējams serotonīna sindroma risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Hinidīnu metabolizē CYP3A4. Paredzams, ka, lietojot vienlaikus ar zālēm, kas nomāc CYP3A4, paaugstināsies hinidīna līmenis plazmā, kas var palielināt ar QTc pagarināšanos saistīto risku. Ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA jāizvairās no spēcīgu un vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas. Pie šādām zālēm pieder, bet ne tikai, atazanavīrs, klaritromicīns, indinavīrs, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, telitromicīns, amprenavīrs, aprepitāns, diltiazems, eritromicīns, flukonazols, fosamprenavīrs, greipfrūtu sula un verapamils. Ja uzskata, ka nepieciešama vienlaikus ārstēšana ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, pirms NUEDEXTA lietošanas un noteiktā brīdī (brīžos) pēc tam ieteicams elektrokardiogrammā (EKG) novērtēt QT intervālu.

Aknu enzīmu induktori

Hinidīnu metabolizē CYP3A4. Spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns, fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, divšķautņņu asinszāle/*Hypericum perforatum*) var paātrināt hinidīna metabolismu, pazeminot koncentrāciju plazmā un tādējādi samazinot CYP2D6 inhibīciju. Tas var radīt zemāku, iespējams, subterapeitisku dekstrometorfāna koncentrāciju plazmā un samazināt NUEDEXTA efektivitāti.

CYP2D6 substrāti

Hinidīns ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors. Tādēļ ārstēšana ar NUEDEXTA var izraisīt paaugstinātu koncentrāciju plazmā un vienlaikus lietoto zāļu, kuras plaši metabolizē CYP2D6, uzkrāšanos. CYP2D6 substrātu vidū ir noteikti bēta blokatori, piemēram, metoprolols, tādi antipsihotiskie līdzekļi kā haloheidols, perfenazīns un aripirazols, tādi antidepresanti kā nortriptilīns, imipramīns, amitriptilīns un dezipramīns, ķīmijterapeitiskais līdzeklis tamoksifēns un noradrenalīna transportvielas inhibitors atomoksetīns. Tioridazīns, CYP2D6 substrāts, kas arī pagarina QT intervālu, ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Flekainīds, hlorpromazīns vai haloperidols, CYP2D6 substrāti, kas arī pagarina QT intervālu, vienlaikus jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot priekšzāles, kuru darbību mediē CYP2D6 veidoti metabolīti (piemēram, kodeīns un hidrokodeīns, kuru pretspāji un pretklepus ietekmi mediē attiecīgi morfīns un hidromorfons), NUEDEXTA var būtiski samazināt to efektivitāti CYP2D6 inhibīcijas dēļ un līdz ar to arī traucētas aktīvā metabolīta veidošanās dēļ.

Zāļu mijiedarbība ar dezipramīnu un paroksetīnu ir pētīta kontrolētos klīniskos pētījumos ar deksstrometorfāna/hinidīna kombinācijas lielāku devu nekā šo zāļu sastāvā (23 mg deksstrometorfāna/26 mg hinidīna); pētījuma rezultāti ir aprakstīti turpmāk. Cita veida zāļu mijiedarbība ar CYP2D6 substrātiem nav sistemātiski pētīta.

Dezipramīns (CYP2D6 substrāts)

Triciklisko antidepresantu dezipramīnu metabolizē galvenokārt CYP2D6. Zāļu mijiedarbības pētījumu veica ar deksstrometorfāna/hinidīna kombinācijas lielāku devu (23 mg deksstrometorfāna/26 mg hinidīna) un 25 mg dezipramīna. Dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas deva dezipramīna koncentrāciju līdzsvara apstākļos paaugstināja aptuveni astoņas reizes. NUEDEXTA un TCA vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paroksetīns (CYP2D6 inhibitors un substrāts)

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) paroksetīnu metabolizē galvenokārt CYP2D6, un tas ir arī spēcīgs CYP2D6 inhibitors. Zāļu mijiedarbības pētījumā paroksetīnam līdzsvara devā pievienoja lielāku deksstrometorfāna/hinidīna kombinācijas devu (23 mg deksstrometorfāna/26 mg hinidīna). Paroksetīna iedarbība (AUC_{0-24}) palielinājās 1,7 reizes, un C_{max} palielinājās 1,5 reizes. Nozīmējot NUEDEXTA vienlaikus ar paroksetīnu, jāsamazina paroksetīna sākotnējā deva. Pēc tam, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju, paroksetīna devu var pielāgot; tomēr nav ieteicams lietot par 35 mg dienā lielāku devu.

NMDA receptoru antagonisti (memantīns)

Gan deksstrometorfāns, gan memantīns ir *N*-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonisti, kas teorētiski var radīt papildu ietekmi uz NMDA receptoriem un, iespējams, palielināt nevēlamu blakusparādību sastopamību. Zāļu mijiedarbības pētījumā veica ar lielāku deksstrometorfāna/hinidīna kombinācijas devu (23 mg deksstrometorfāna/26 mg hinidīna) un 20 mg memantīna dienā. Dekstrometorfāna un deksstrometorfāna koncentrācija plazmā pirms un pēc memantīna lietošanas būtiski neatšķīrās un ietekmi uz memantīna koncentrāciju plazmā pirms un pēc deksstrometorfāna/hinidīna lietošanas nekonstatēja. Pievienojot memantīnu, hinidīna koncentrācija plazmā paaugstinājās par 20–30 %. Farmakodinamisku mijiedarbību nekonstatēja.

Digoksīns un citi P-glikoproteīna substrāti

Hinidīns ir P-glikoproteīna inhibitors. Hinidīna lietošana vienlaikus ar digoksīnu, P-glikoproteīna substrātu, digoksīna koncentrāciju serumā var palielināt pat divas reizes. Pacienti, kuri vienlaikus lieto NUEDEXTA, rūpīgi jākontrolē digoksīna koncentrācija plazmā un nepieciešamības gadījumā jāsamazina digoksīna deva. Citi P-gp substrāti, kuriem var apsvērt devas samazināšanu, ir tikagrelors un dabigatransa eteksilāts.

Alkohols

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar alkoholu vai citām centrālas darbības zālēm, kas var palielināt nevēlamu blakusparādību, piemēram, miegainības un reiboņa, risku, jāievēro piesardzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par NUEDEXTA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem (žurkām un trušiem) pierādīta toksiska ietekme uz attīstību, tostarp teratogenitāte un embrija bojāeja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Šīs zāles var kaitēt auglim, tādēļ tās nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams..

Barošana ar krūti

Hinidīns izdalās mātes pienā un nav zināms, vai deksstrometorfāns izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar NUEDEXTA, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Preklīniskos pētījumos žurku tēviņiem un mātītēm nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NUEDEXTA neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka iespējamās ar CNS saistītās reakcijas, piemēram, miegainība, reibonis un ģībonis vai redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), un viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, ja rodas šādi simptomi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

NUEDEXTA drošumu pētīja dubultmaskētā, nejaušinātā, placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā 12 nedēļas 326 pacientiem ar PBA un ALS (60 %) vai MS (40 %) un atklātā novērošanas pagarinājuma fāzē šā pētījuma pacientu apakšgrupai (253 pacientiem) vēl 84 dienas.

Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi (piemēram, caureja, slikta dūša), nervu sistēmas traucējumi (piemēram, reibonis, galvassāpes, miegainība) un nespēks.

Lietojot NUEDEXTA, ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, tās ir muskuļu spasticitāte, elpošanas nomākums un samazināts skābekļa piesātinājums asinīs.

Desmit pacientu pārtrauca pētījuma terapiju zāļu nevēlamu blakusparādību dēļ, viens no šiem pacientiem – nopietnas zāļu nevēlamās blakusparādības dēļ (muskuļu spasticitātes pastiprināšanās).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Turpmāk atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras iepriekš minētā klīniskā pētījuma placebo kontrolētajā un atklātajā pagarinājuma fāzē uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar NUEDEXTA terapiju.

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)
- Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Samazināta ēstgriba
	Reti	Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Retāk	Trauksme
	Reti	Bruksisms, apjukums, nomākts garastāvoklis, depresija, dezorientācija, mošanās agri no rīta, notrulinātas emocijas, halucinācijas, impulsīva uzvedība, vienaldzība, bezmiegs, nemiers, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis, galvassāpes, miegainība
	Retāk	Disgeizija, hypersomnija, muskuļu spasticitāte, sinkope, kritieni
	Reti	Līdzsvara traucējumi, koordinācijas traucējumi, dizartrijs,

		motora disfunkcija, parestēzijas, paraparēze, sedācija
Acu bojājumi	Reti	Diplopija, neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Šūpes slimība, troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, elektrokardiogrammā pagarināts QT intervāls
	Reti	Miokarda infarkts, sirdsklauves, kambaru ekstrasistolē
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Reti	Deguna asiņošana, faringolaringeālas sāpes, elpošanas nomākums, rinoreja, žāvāšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša
	Retāk	Vēdersāpes, aizcietējums, sausa mute, meteorisms, diskomforta sajūta vēderā, vemšana
	Reti	Patoloģiski izkārnījumi, dispepsija, gastrīts, mutes dobuma hipoestēzija, mutes dobuma parestēzija, proktalģija, sausa mēle
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu (GGT, ASAT, ALAT) līmenis
	Reti	Holelitiāze, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, patoloģisks aknu funkcionālā testa rezultāts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi
	Reti	Eritēma, hiperhidroze, sausas hipoestēzija, svīšana naktī
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
	Reti	Skeleta-muskuļu stīvums, mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti	Pollakiūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Reti	Seksuāla disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
	Retāk	Astēnija, aizkaitināmība
	Reti	Diskomforta sajūta krūtīs, sāpes krūtīs, drebuļi, karstuma sajūta, gaitas traucējumi, gripai līdzīga slimība, paaugstināta ķermeņa temperatūra, samazināts skābekļa piesātinājums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Reti	Skeleta bojājums

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Pēc zāļu reģistrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas novērtēšana un ārstēšana ir balstīta uz pieredzi, kas iegūta ar atsevišķām sastāvdaļām – dekstrometorfānu un hinidīnu. Hinidīns inhibē dekstrometorfāna metabolismu, tādēļ NUEDEXTA pārdozēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības var būt smagākas vai noturīgākas, nekā tikai dekstrometorfāna pārdozēšanas gadījumā.

Šo zāļu izstrādes laikā pētīja dekstrometorfāna/hinidīna kombinācijas, kas satur līdz sešām reizēm lielāku dekstrometorfāna devu un 12 reižu lielāku hinidīna devu. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija viegla līdz vidēji izteikta slikta dūša, reibonis un galvassāpes.

Dekstrometorfāns

Dekstrometorfāna pārdozēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, vemšana, stupors, koma, elpošanas nomākums, krampji, tahikardija, pārmērīga uzbudināmība un toksiska psihoze. Citas nevēlamās blakusparādības ir ataksija, nistagms, distonija, neskaidra redze un muskuļu refleksu pārmaiņas. Dekstrometorfāns var paaugstināt serotonīna sindroma risku, un šis risks palielinās pārdozēšanas gadījumā, jo īpaši, lietojot kopā ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem, SSAI vai tricikliskiem antidepresantiem.

Hinidīns

Nozīmīgākās akūtas pārdozēšanas izraisītās reakcijas ir kambaru aritmija un hipotensija. Citas pārdozēšanas pazīmes un simptomi var būt vemšana, caureja, troksnis ausīs, augstfrekvences dzirdes zudums, vertigo, neskaidra redze, redzes dubultošanās, fotofobija, galvassāpes, apjukums un delīrijs.

Lai gan hinidīna terapeitiskās devas, ko izmanto sirds aritmijas vai malārijas ārstēšanai, parasti ir ≥ 10 reižu lielākas nekā hinidīna deva šo zāļu sastāvā, pārmērīgas hinidīna iedarbības gadījumā, kas ir iespējama, pārdozējot NUEDEXTA, var rasties iespējami letāla sirds aritmija, tostarp arī *torsades de pointes*.

Pārdozēšanas ārstēšana

Hinidīns

Ietekmi uz sirdi (hemodinamiski nestabilu polimerisku kambaru tahikardiju, tostarp *torsades de pointes*) ārstē, nekavējoties veicot kardioversiju vai ritmu atjaunojošu stimulāciju. No citu I grupas (prokainamīda) vai III grupas antiaritmisko līdzekļu lietošanas (ja iespējams) jāizvairās. Hipotensijas un citu pazīmju un simptomu ārstēšana jāveic ar simptomātiskas terapijas un atbalstošiem pasākumiem. Hinidīna elimināciju no asinsrites var veicināt aktivētās ogles lietošana tradicionālā devā 1 g/kg, ko lieto ik pēc 2–6 stundām, sajaucot ar 8 ml/kg krāna ūdens; no šā līdzekļa lietošanas jāizvairās ileusa gadījumā. Tādām metodēm kā urīna paskābināšana un dialīze nav pierādīts ieguvums. Hinidīna elimināciju aizkavējošu zāļu (cimetidīna, karboanhidrāzes inhibitoru, tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu) lietošana jāpārtrauc, izņemot gadījumus, kad tie ir absolūti nepieciešami.

Dekstrometorfāns

Dekstrometorfāna pārdozēšanas ārstēšana jāveic ar simptomātiskiem un atbalstošiem pasākumiem. Var veikt kuņģa skalošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas nervu sistēmas zāles; ATKĶ kods: N07XX59

Dekstrometorfāna hidrobromīds ir farmakoloģiski aktīva sastāvdaļa, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu (CNS). Hinidīna sulfāts ir specifisks no CYP2D6 atkarīga oksidatīvā metabolisma inhibitors, ko izmanto dekstrometorfāna sistēmiskās biopieejamības palielināšanai.

Darbības mehānisms

Precīzs deksstrometorfāna terapeitiskās darbības mehānisms pacientiem ar pseidobulbāru afektu nav zināms. Hinidīns palielina deksstrometorfāna līmeni plazmā, konkurējot citohromu P450 2D6 (CYP2D6), kas katalizē deksstrometorfāna galveno biotransformācijas ceļu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Deksstrometorfāns ir sigma-1 receptoru agonists un nekonkurējošs NMDA receptoru antagonists. Turklāt tam piemīt afinitāte pret serotonīna transportvielu (SERT) un 5-HT1B/D receptoru. Uzskata, ka, piesaistoties pie NMDA, sigma-1, SERT un 5-HT1B/D receptoriem, deksstrometorfāns rada modulējošu ietekmi uz neirotransmisiju, ietverot glutamātu, monoamīnus (arī serotonīnu), kā arī uz jonu kanālu funkciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Deksstrometorfāna/hinidīna efektivitāti PBA ārstēšanā pierādīja trīs nejaušinātos, kontrolētos, dubultmaskētos daudzcentru klīniskos pētījumos pētāmām personām ar PBA un amiotrofo laterālo sklerozi (ALS) vai multiplo sklerozi (MS). Piemēroti bija pacienti ar PBA diagnozi, kas definēta kā patvaļīgu, nekontrolējamu emocionālu izpausmju epizodes smiešanās un/vai raudāšanas veidā, kas ir neatbilstošas vai neproporcionālas pacientu emocionālajam stāvoklim vai garastāvoklim.

Visos pētījumos efektivitātes mērķa kritēriji bija “Smiešanās un raudāšanas epizožu skaits” (PBA epizodes) un pētāmās personas punktu skaits pēc Neuroloģijas pētījumu centra stabilitātes skalas (CNS-LS), kas ir validēta septiņu punktu paš aizpildāma anketa, kas sniedz PBA biežuma un smaguma pakāpes kvantitatīvu raksturojumu. CNS-LS punktu skaits ir robežās no vismaz 7 (simptomu nav) līdz ne vairāk kā 35.

- Pivotāls pētījums (07-AVR-123)

Šajā placebo kontrolētajā 12 nedēļu pētījumā 326 pētāmās personas ar PBA un ALS vai MS nejaušināja ārstēšanai ar NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110), vai placebo (n=109) 12 nedēļas.

Pētāmās personas bija 25–80 gadus vecas, vidējais vecums bija aptuveni 51 gads. Aptuveni 74 % bija baltās rases pārstāvji, 4 % - melnās rases pārstāvji, 1 % - aziāti un 19 % - spāņu izcelsmes. 60 % pētāmo personu bija ALS, un 40 % pētāmo personu bija MS. Visām pētāmām personām bija klīniski nozīmīgi PBA simptomi, kas pēc CNS-LS skalas kvantitatīvi novērtēti ar 13 vai vairāk punktiem.

Vidējais PBA epizožu skaits dienā pētījuma sākumā (aprēķinot pēc kopējā epizožu skaita septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas) bija 4,7 NUEDEXTA 23 mg/9 mg grupā, 6,8 NUEDEXTA 15 mg/9 mg grupā un 4,5 placebo grupā.

Vidējais CNS-LS punktu skaits pētījuma sākumā bija 19,8 NUEDEXTA 23 mg /9 mg grupā, 21,0 NUEDEXTA 15 mg /9 mg grupā un 19,9 placebo grupā.

Lai novērtētu ilgtermiņa datus, 253 pētāmās personas, kas pabeidza dalību pētījuma dubultmaskētā fāzē, varēja iesaistīties atklātā pagarinājuma fāzē, lietojot NUEDEXTA 23 mg /9 mg vēl 84 dienas.

PBA epizožu biežums, vērtējot pēc rādītāja “Epizožu skaits” abās NUEDEXTA terapijas grupās pētījuma laikā nozīmīgi samazinājās, attiecīgi par 47 % un 49 %, salīdzinot ar placebo (p <0,0001 abiem salīdzinājumiem).

Vidējie CNS-LS rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes terapijas beigās abās ārstēšanas grupās, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi samazinājās (samazinājums par 8,2 punktiem, lietojot NUEDEXTA 23 mg/9 mg, samazinājums par 7,5 punktiem, lietojot NUEDEXTA 15 mg /9 mg, samazinājums par 5,7 punktiem, lietojot placebo). P vērtība NUEDEXTA 23 mg /9 mg salīdzinājumā ar placebo bija p=0,0002 un NUEDEXTA 15 mg /9 mg salīdzinājumā ar placebo – p=0,008.

Pētījuma 12 nedēļas ilgajā atklātajā fāzē (kuras laikā visas pētāmās personas saņēma NUEDEXTA 23 mg/9 mg) konstatēja placebo kontrolētā perioda laikā novērotās ietekmes saglabāšanos.

- Pētījumi ar lielākām dektrometorfāna/hinidīna kombinācijas devām

Veica divus 3. fāzes papildu pētījumus, izmantojot dektrometorfāna 23 mg/hinidīna 26 mg lielākas devas kombināciju. Šajos pētījumos izmantotā lielākā hinidīna deva izraisīja dektrometorfāna iedarbības palielināšanos aptuveni 1,6 reizes, salīdzinot ar NUEDEXTA 23 mg/9 mg lietošanu.

Pirmais bija četras nedēļas ilgs pētījums pētāmām personām ar PBA un ALS, bet otrs bija 12 nedēļas ilgs pētījums pētāmām personām ar MS. Abos pētījumos dektrometorfāna/hinidīna kombinācija statistiski ticami samazināja primāro iznākuma rādītāju, CNS-LS, un sekundāro iznākuma rādītāju, “smiešanās un raudāšanas epizožu skaits”.

12 mēnešus ilgā atklātā drošuma pētījumā, ko arī veica ar lielākas devas dektrometorfāna 23 mg/hinidīna 26 mg kombināciju, piedalījās 553 pētāmās personas, kurām bija ar 34 dažādiem neiroloģiskiem traucējumiem saistīts PBA. Aptuveni 30 % pētījuma dalībnieku bija citas diagnozes, nevis ALS un MS, to vidū arī insults, traumatisks galvas smadzeņu bojājums, Parkinsona slimība, Alcheimera slimība un cita veida demence, primāra laterālā skleroze, progresējoša bulbāra paralīze un progresējoša supranukleāra paralīze. Šajā pētījumā apkopojā tikai drošuma datus; jaunus ar drošumu saistītus faktus nekonstatēja.

- Pētījumi ietekmes uz sirdi novērtēšanai

NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg (lietojot septiņas devas pēc kārtas) ietekmi uz QTc pagarināšanos vērtēja nejaušinātā, dubultmaskētā (izņemot moksifloksacīna gadījumā), ar placebo un pozitīvu līdzekli (400 mg moksifloksacīna) kontrolētā krusteniskā detalizētā QT pētījumā tukšā dūšā 50 veseliem vīriešiem un sievietēm ar CYP2D6 plaša metabolizētāja (*extensive metabolizer; EM*) genotipu. QTcF vidējās pārmaiņas bija 6,8 ms, lietojot NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg, un 9,1 ms, lietojot atsaucei izmantoto pozitīvas kontroles līdzekli (moksifloksacīnu). Maksimālā vidējā atšķirība (95 % augšējā ticamības robeža), salīdzinot ar placebo, pēc korekcijas atbilstoši stāvoklim pētījuma sākumā bija 10,2 (12,6) ms. Šī pārbaudītā deva ir atbilstoša, lai atspoguļotu iedarbību līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar CYP2D6 plaša metabolizētāja fenotipu.

Supraterapeutisku dektrometorfāna/hinidīna devu (23 mg /26 mg un 46 mg/53 mg, septiņas devas pēc kārtas) ietekmi uz QTc pagarināšanos vērtēja nejaušinātā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā, krusteniska plānojuma pētījumā ar papildu atklātu pozitīvas kontroles līdzekli (400 mg moksifloksacīna) grupā 36 veseliem brīvprātīgajiem. Maksimālā vidējā (95 % augšējā ticamības robeža) atšķirība, salīdzinot ar placebo, pēc koriģēšanas atbilstoši stāvoklim pētījuma sākumā, bija 10,2 (14,6) un 18,4 (22,7) ms pēc attiecīgi 23 mg /26 mg un 46 mg /53 mg lielas dektrometorfāna/hinidīna devas lietošanas. Supraterapeutiskās devas ir atbilstošas, lai atspoguļotu hinidīna iedarbības pastiprināšanos zāļu mijiedarbības un orgānu disfunkcijas dēļ.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar NUEDEXTA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās PBA gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas un atkārtotas NUEDEXTA 23 mg/9 mg kombinācijas devu lietošanas pētāmām personām dektrometorfāna iedarbība, salīdzinot ar pētāmām personām, kuras lietoja dektrometorfānu bez hinidīna, palielinājās aptuveni 20 reižu.

Pēc NUEDEXTA 23 mg/9 mg un NUEDEXTA 15 mg/9 mg atkārtotu devu lietošanas dekstrometorfāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 3–4 stundas pēc zāļu lietošanas, un hinidīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni divas stundas pēc zāļu lietošanas.

Dekstrometorfāna devu palielinot no 15 mg līdz 23 mg, plašiem metabolizētājiem dekstrometorfāna un dekstrorfāna C_{max} un AUC_{0-12} vidējās vērtības palielinājās un hinidīna C_{max} un AUC_{0-12} vidējās vērtības bija līdzīgas.

Hinidīna vidējā C_{max} plazmā pēc NUEDEXTA 15 mg/9 mg lietošanas divreiz dienā pētāmām personām ar PBA bija 1 – 3 % no terapeitiskās koncentrācijas, kas saistīta ar antiaritmisko efektivitāti (2–5 µg/ml).

NUEDEXTA var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo uzturs nozīmīgi neietekmē dekstrometorfāna un hinidīna iedarbību.

Izkliede

Pēc kombinētā preparāta lietošanas saistīšanās ar olbaltumvielām paliek praktiski tāda pati, kā pēc atsevišķu sastāvdaļu lietošanas; ar olbaltumvielām saistās aptuveni 60–70 % dekstrometorfāna un aptuveni 80–89 % hinidīna.

Biotransformācija un eliminācija

Dekstrometorfānu strauji metabolizē CYP2D6 par tā primāro metabolītu, dekstrorfānu, kas tiek strauji glikuronidēts un izvadīts caur nierēm. NUEDEXTA hinidīna sastāvdaļa nodrošina selektīvu no CYP2D6 atkarīgā dekstrometorfāna metabolisma inhibīciju, tādējādi paaugstinot dekstrometorfāna koncentrāciju plazmā. Uzskata, ka hinidīna klātbūtnē no CYP3A4 atkarīgajam oksidatīvajam metabolismam ir lielāka loma dekstrometorfāna eliminācijā.

Pēc NUEDEXTA 23 mg/9 mg lietošanas 14 plašiem metabolizētājiem dekstrometorfāna eliminācijas pusperiods bija 18,8 stundas, bet hinidīna eliminācijas pusperiods bija 9,6 stundas.

Hinidīnu metabolizē CYP3A4. Hinidīnam ir vairāki hidroksilēti metabolīti. Galvenais metabolīts ir 3-hidroksihinidīns. Uzskata, ka tā farmakoloģiskā aktivitāte attiecībā uz iedarbību uz sirdi, piemēram, QT pagarināšanos, ir vismaz puse hinidīnam raksturīgās iedarbības. Dati par CYP3A4 inhibitoru ietekmes apjomu uz hinidīna un tā metabolītu farmakokinētikas parametriem, tostarp arī par uzkrāšanās iespējamību līdzsvara koncentrācijā pašlaik ir ierobežoti.

Ja urīna pH ir mazāks par 7, aptuveni 20 % lietotā hinidīna izdalās urīnā nemainītā veidā, bet šī frakcija samazinās līdz 5 %, ja urīns ir sārmains. Izdalīšanās caur nierēm ietver gan glomerulāro filtrāciju, gan aktīvu tubulāru sekrēciju, ko ietekmē (no pH atkarīgā) tubulārā reabsorbcija.

Linearitāte/nelinearitāte

Dekstrometorfāna un dekstrorfāna koncentrācija plazmā ir proporcionāla dekstrometorfāna devai fiksētas hinidīna devas klātbūtnē, piemēram, NUEDEXTA sastāvā esošās hinidīna devas klātbūtnē. Hinidīna koncentrācija plazmā ir proporcionāla hinidīna devai.

In vitro CYP P450 mijiedarbības pētījumi

Dekstrometorfāna un hinidīna spēju inhibēt vai inducēt citohromu P450 *in vitro* vērtēja cilvēka mikrosomās. Dekstrometorfāns neinhibēja (< 20 % inhibīcijas) nevienu no pārbaudītajiem izoenzīmiem: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4 cilvēka aknu mikrosomās koncentrācijā līdz 5 µM. Hinidīns neinhibēja (< 30 % inhibīcijas) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 vai CYP3A4 cilvēka mikrosomās koncentrācijā līdz 5 µM. Hinidīns inhibēja CYP2D6 ar pusi no maksimālās inhibējošās koncentrācijas (IC_{50}), kas ir mazāka par 0,05 µM. Ne dekstrometorfāns, ne hinidīns neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 cilvēka hepatocītos koncentrācijā līdz 4,8 µM.

In vitro transportvielu mijiedarbības pētījumi

Ņemot vērā transportvielu inhibīcijas pētījumu rezultātus, ārstēšanas laikā ar NUEDEXTA nav gaidāma zāļu mijiedarbība, kas saistīta ar deksametorfāna izraisīto P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 vai BSEP inhibīciju. Pierādīts, ka deksametorfāns *in vitro* ir vājš/vidēji spēcīgs OCT1 transportvielas inhibitors. Šī novērojuma klīniskā nozīme zālēm, kuras ir OCT1 substrāti, piemēram, metformīnam, nav zināma.

Pamatojoties uz literatūrā minētiem faktiem, zāļu mijiedarbība hinidīna izraisītas OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 un MATE2-K inhibīcijas dēļ nav gaidāma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Deksametorfāna/hinidīna farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadus veciem) nav sistemātiski pētīta, lai gan šādas personas bija iekļautas klīniskajā programmā (14 % ≥65 gadus vecu pacientu, 2 % ≥75 gadus vecu pacientu).

Populācijas farmakokinētikas analīzē 170 pētāmām personām (148 pētāmās personas < 65 gadus vecas un 22 pētāmās personas ≥65 gadus vecas) lietoja 23 mg deksametorfāna/26 mg hinidīna un < 65 gadus vecām un ≥65 gadus vecām pētāmām personām konstatēja līdzīgu farmakokinētiku.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par 109 pētāmām personām (75 vīrieši; 34 sievietes), nelielināja par acīm redzamām deksametorfāna/hinidīna farmakokinētikas atšķirībām dažāda dzimumam personām.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīze, ņemot vērā rasi, 109 pētāmām personām (21 baltās rases pārstāvis, 71 spāņu izcelsmes, 18 melnās rases pārstāvji) nelielināja par acīm redzamām deksametorfāna/hinidīna farmakokinētikas atšķirībām dažādu rasu pārstāvjiem.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā 23 mg deksametorfāna/26 mg hinidīna kombinācijas devu lietojot divreiz dienā 12 pētāmām personām ar viegliem (CLCR 50-80 ml/min) vai vidēji smagiem (CLCR 30-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem (seši pacienti katrā grupā) un deviņām veselām pētāmām personām (pēc dzimuma, vecuma un ķermeņa masas atbilstošas pētāmām personām ar nieru darbības traucējumiem), pētāmām personām konstatēja nelielas hinidīna vai deksametorfāna farmakokinētikas atšķirības, salīdzinot ar veselām pētāmām personām. Tādēļ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Deksametorfāns/hinidīns nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā 23 mg deksametorfāna/26 mg hinidīna kombinācijas devu lietojot divreiz dienā 12 pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; seši pacienti katrā grupā) un deviņām veselām pētāmām personām (pēc dzimuma, vecuma un ķermeņa masas atbilstošas pētāmām personām ar aknu darbības traucējumiem), pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem konstatēja līdzīgu deksametorfāna AUC un C_{max} un klīrensu kā veselām pētāmām personām. Viegli līdz vidēji smagi aknu darbības traucējumi nedaudz ietekmēja hinidīna farmakokinētiku. Hinidīna klīrenss nemainās, lai gan ir palielināts izkļiedes tilpums, kas izraisa eliminācijas pusperioda palielināšanos. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem biežāk konstatēja nevēlamas blakusparādības. Tādēļ pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, lai gan pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāapsver nevēlamo blakusparādību papildu uzraudzība. Ja nepieciešams, deva šiem pacientiem jāpalielina piesardzīgi. Ne atsevišķi lietots deksametorfāns, ne deksametorfāna/hinidīna kombinācija nav vērtēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Farmakogenomika

Hinidīna komponente ir pievienota, lai inhibētu CYP2D6, lai varētu sasniegt lielāku dekstrometorfāna iedarbību nekā tā atsevišķas lietošanas gadījumos. Aptuveni 7–8 % baltās rases pārstāvju, 3–6 % Āfrikas melnādaino, 2–3 % arābu izcelsmes cilvēku un 1–2 % aziātu parasti nespēj metabolizēt CYP2D6 substrātus un viņus klasificē kā vājus metabolizētājus (**PM**). Nav paredzēts, ka hinidīna komponente veicinās NUEDEXTA efektivitāti vājiem metabolizētājiem, bet aizvien var rasties hinidīna komponentes izraisītās nevēlamās blakusparādības.

Aptuveni 1–10 % baltās rases pārstāvju, 5–30 % Āfrikas melnādaino, 12–40 % arābu izcelsmes cilvēku un 1 % aziātu piemīt palielināta metaboliskā aktivitāte attiecībā uz CYP2D6 substrātiem un tos klasificē par ļoti straujiem metabolizētājiem (**UM**). Šādi ļoti straujie metabolizētāji dekstrometorfānu metabolizē strauji, kas rada zemāku, iespējams, subterapeitisku koncentrāciju.

Pediatriskā populācija

Dekstrometorfāna/hinidīna farmakokinētika nav pētīta pediatriskiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati neliecina pa īpašu genotoksicitātes, kancerogēneses vai fertilitātes traucējumu risku.

Embriju/augļu un attīstības toksicitātes pētījumos (žurkām un trušiem) ar dekstrometorfāna hidrobromīdu/hinidīna sulfātu, lietojot vidēji lielas un lielas devas, novēroja patoloģijas, un tās ietvēra samazinātu pārkaulošanos, lietojot mazāko devu žurkām, kas ir attiecīgi aptuveni 1 un 50 reižu lielāka par cilvēkam lietoto devu 30/18 mg dienā, aprēķinot kā mg/m². Deva, kas nerada ietekmi, trušiem ir 2 un 60 reizes lielāka nekā RHD.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā, lietojot vidēji lielas un lielas devas, pēcnācējiem konstatēja nedaudz aizkavētu attīstību. Lietojot mazāko devu, kas atbilst aptuveni 1 un 50 reižu lielākai cilvēkiem ieteicamajai 30/18 mg/kg devai uz mg/m², attiecīgi dekstrometorfāna hidrobromīda un hinidīna sulfāta gadījumā nedaudz samazinājās mazuļu dzīvildze un ķermeņa masa.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Kroskarmelozes nātrijs sāls
Mikrokristāliska celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellakas glazūra (20 % esterificēta)
Propilēnglikols
Titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Katra pudele ir iepakota kastītē.

Iepakojuma lielums: 60 kapsulas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/833/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums sešu mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam* (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Pirms laišanas apgrozībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar nacionālo kompetento iestādi jāsaskaņo izglītojoša programma.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai pēc apspriešanas un saskaņošanas ar valsts kompetentajām iestādēm katrā dalībvalstī, kurā tirgo NUEDEXTA, laižot šīs zāles apgrozībā un pēc tam, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu nozīmēt NUEDEXTA, būtu saņēmuši šādu informāciju:

- zāļu aprakstu (ZA);

- izglītojošu materiālu veselības aprūpes speciālistiem (VAS);
- pacientu brīdinājuma kartītes.

VAS domātajam izglītojošajam materiālam vajadzētu palīdzēt VAS pirms ārstēšanas uzsākšanas ar NUEDEXTA apkopot un novērtēt nozīmīgu informāciju par pacientiem, esošām blakusslimībām un vienlaikus lietotajām zālēm. Turklāt VAS paredzētajā izglītojošajā materiālā jāsniedz informācija par šādu drošuma apdraudējumu un pasākumiem, kas veicami riska samazināšanai:

- neapstiprināta izmantošana
- alerģijas
- ietekme uz sirdi (QT pagarināšanās), tai skaitā
- esoši kardiovaskulāri traucējumi un klīniski nozīmīgi elektrolītu līdzsvara traucējumi;
- zāļu mijiedarbība, kas ietver arī CYP2D6 substrātus un inhibitorus;
- serotonīna sindroms;
- spēcīga CYP3A4 inhibitora vienlaikus lietošana;
- zāļu nepareiza un ļaunprātīga lietošana;

Pacienta brīdinājuma kartīte jāizsniedz visiem pacientiem kopā ar norādījumu nēsāt to vienmēr līdz. Kartītē jāiekļauj informācija, lai brīdinātu pacientu ārstējošo VAS, ka pacients tiek ārstēts ar NUEDEXTA.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES KASTĪTE (60 cieto kapsulu) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulas****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 15,41 mg dekstrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cieto kapsulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDSI(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/833/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS (60 cieto kapsulu) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulas****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 15,41 mg dekstrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cieto kapsulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/13/833/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES KASTĪTE (60 cieto kapsulu) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulas****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 23,11 mg dekstrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cieto kapsulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/833/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS (60 cieto kapsulu) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulas****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 23,11 mg dekstrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cieto kapsulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDSI(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/13/833/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulas: 13 KAPSULU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur dekstrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 15,41 mg dekstrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

13 cieto kapsulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

Lai piekļūtu kapsulām:

1. Saspiest un turēt aiz augša un apakšā esošās mēlītes (▼▲)
2. Izvilkt blisteri uz labo pusi (➤)

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/833/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERA APVALKS (13 cieto kapsulu) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

1.–7. DIENA

- 1. diena
- 2. diena
- 3. diena
- 4. diena
- 5. diena
- 6. diena
- 7. diena

SĀKOT AR 8. DIENU

- 8. diena
- 9. diena
- 10. diena

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cietās kapsulas

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cietās kapsulas

dextromethorphanum/quinidinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NUEDEXTA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NUEDEXTA lietošanas
3. Kā lietot NUEDEXTA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NUEDEXTA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NUEDEXTA un kādam nolūkam to lieto

NUEDEXTA ir divu aktīvo vielu kombinācija:

- dekstrometorfāns iedarbojas uz galvas smadzenēm;
- hinidīns palielina dekstrometorfāna daudzumu organismā, bloķējot dekstrometorfāna sadalīšanos aknās.

NUEDEXTA lieto pseidobulbāra sindroma (PBS) ārstēšanai pieaugušajiem. PBS ir neiroloģisks stāvoklis, kam raksturīgas patvaļīgas un nekontrolējamās smiešanās un/vai raudāšanas epizodes, kas neatbilst Jūsu emocionālajam stāvoklim vai noskaņojumam.

NUEDEXTA var palīdzēt mazināt PBA epizožu biežumu.

2. Kas Jums jāzina pirms NUEDEXTA lietošanas

Nelietojiet NUEDEXTA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dekstrometorfānu, hinidīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums anamnēzē ir hinidīna, hinīna vai meflohīna izraisīts mazs asins šūnu skaits (tas var izraisīt noslieci uz asiņošanu vai vieglāku zilumu veidošanos, nekā parasti);
- ja Jums anamnēzē ir hinidīna izraisīta aknu slimība (hepatīts);
- ja Jums anamnēzē ir hinidīna izraisīts traucējums, ko dēvē par vilkēdei līdzīgu sindromu (tas var izraisīt sāpes locītavās, izsitumus uz ādas, pārmērīgu ādas jutīgumu pret sauli un vispārēji sliktu pašsajūtu);
- ja Jūs jau lietojat hinidīnu, hinīnu vai meflohīnu saturošas zāles. Šīs ir zāles, kuras lieto malārijas vai sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējums, ko dēvē par “pilnīgu sirds blokādi” vai “gara QT sindromu” vai Jums ir bijis sirdsdarbības traucējums, ko dēvē par “torsades de pointes”;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras dēvē par tioridazīnu un lieto garīgas slimības ārstēšanai, bet tās var ietekmēt arī sirdi;
- ja Jūs lietojat vai pēdējo divu nedēļu laikā esat lietojis noteiktas zāles depresijas ārstēšanai, kuras dēvē par monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), piemēram, fenelazīnu un moklobemīdu.

Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms un pēc NUEDEXTA lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- jums vai kādam Jūsu ģimenes loceklim pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi kāda sirds slimība vai sirds funkcijas traucējumi. Šīs zāles var izraisīt sirds ritma pārmaiņas. Ja Jums ir noteikti sirds funkcijas traucējumi vai Jūs pašlaik lietojat citas zāles, NUEDEXTA var nebūt Jums piemērots, vai arī Jūsu ārsts var vēlēties kontrolēt Jūsu sirdsdarbību, uzsākot NUEDEXTA lietošanu;
- jums rodas tādi simptomi kā sirdsklauves vai ģibonis, kas var liecināt par sirds funkcijas traucējumiem;
- jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, piemēram, rīkles vai mēles tūska, apgrūtināta elpošana, reibonis, drudzis, izsitumi vai nātrene, pēc šo zāļu lietošanas;
- jums rodas tādi simptomi kā zilumi, asiņošana zem ādas, deguna asiņošana un/vai asiņojošas smaganas, jo tas var liecināt par mazu asins šūnu trombocītu skaitu (trombocitopēniju);
- jums rodas tādi simptomi kā dzeltena āda vai acis, tumšs urīns, slikta dūša vai vemšana, ēstgribas zudums, vēdersāpes un drudzis, jo tas var liecināt par zāļu izraisītu hepatītu (aknu iekaisumu);
- jums ir slimība, ko dēvē par *myasthenia gravis* (autoimūna neiromuskulāra slimība, kas izraisa muskuļu vājumu un nogurdināmību);
- jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi. Atkarībā no traucējumu smaguma Jūsu ārsts var rūpīgi apsvērt, vai šīs zāles ir Jums piemērotas, un uzraudzīt Jūs rūpīgāk, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības;
- jums ir nosliece uz kritieniem. Šīs zāles var izraisīt reiboni un Jūsu ārstam var būt ar Jums jāpārrunā piemērotie piesardzības pasākumi kritienu riska mazināšanai;
- jums kādreiz ir bijis nopietns traucējums, ko dēvē par “serotonīna sindromu”, ko var izraisīt noteiktas zāles, piemēram, antidepresanti. Serotonīna sindroma simptomi ir uzbudinājums, paaugstināts asinsspiediens, nemiers, muskuļu spazmas un raustīšanās, paaugstināta ķermeņa temperatūra, pārmērīga svīšana, drebuļi un trīce;
- jums anamnēzē ir ļaunprātīga zāļu lietošana. Jūsu ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai konstatētu NUEDEXTA nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas pazīmes.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet NUEDEXTA lietošanu un meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bērni un pusaudži

NUEDEXTA nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un NUEDEXTA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo šīs zāles nekādā gadījumā nedrīkst lietot vienlaikus ar NUEDEXTA:

- hinidīnu, hinīnu vai meflohīnu saturošas zāles. Šīs ir zāles, kuras lieto malārijas vai sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai;
- tioridazīnu, zāles, kuras lieto šizofrēnijas un psihozes ārstēšanai un kuras var ietekmēt sirdi;
- noteiktas zāles depresijas ārstēšanai, kuras dēvē par monoamīnoksīdāzes inhibitoriem (MAOI – piemēram, fenelazīnu un moklobemīdu). Nelietojiet NUEDEXTA, ja esat lietojis kādus no šiem antidepresantiem pēdējo divu nedēļu laikā, un pēc NUEDEXTA lietošanas pārtraukšanas MAOI sāciet lietot ne ātrāk kā pēc 14 dienām.

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, jo Jūsu ārsts veiks rūpīgu uzraudzību, lai konstatētu nevēlamās blakusparādības:

- zāles sēnīšinfekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, flukonazols;
- zāles HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai, piemēram, atazanavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, amprenavīrs, fosamprenavīrs;
- klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu un rifampicīnu saturošas zāles bakteriālu infekciju, to vidū arī tuberkulozes ārstēšanai;
- zāles, kuras lieto dažādu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai, piemēram, diltiazems, verapamils, digoksīns, flekainīds un bēta blokatori (piemēram, metoprolols);
- zāles, kuras lieto sliktas dūšas un vemšanas novēršanai ķīmijterapijas laikā un pēc operācijas, piemēram, aprepitāns;
- noteiktas zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai, to vidū nortriptilīns, dezipramīns, paroksetīns, imipramīns, amitriptilīns un nefazodons;
- divšķautņu asinszāles, augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- zāles, kuras lieto šizofrēnijas un citu psihotisku traucējumu ārstēšanai, piemēram, haloperidols, prefenazīns, aripiprazols un hlorpromazīns;
- noteiktas zāles, kuras lieto asins recekļu veidošanās novēršanai pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem un tiem, kam ir insulta risks, piemēram, tikagrelors un dabigatrāna eteksilāts;
- tamoksifēns, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai vai profilaksei;
- atomoksetīns, ko lieto uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS) ārstēšanai;
- zāles sāpju un/vai klepus mazināšanai, piemēram, kodeīns un hidrokodons;
- zāles epilepsijas vai krampju lēkmju ārstēšanai, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls.

Jūsu ārsts rūpīgi uzraudzīs, vai Jums nerodas nevēlamās blakusparādības un/vai viņam var būt jāpielāgo citu lietoto zāļu vai NUEDEXTA deva.

NUEDEXTA kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Jūs nedrīkstat dzert greipfrūtu sulu vai ēst greipfrūtas NUEDEXTA lietošanas laikā, jo tie var palielināt nopietnu nevēlamu blakusparādību iespējamību.

Ievērojiet piesardzību, ja NUEDEXTA lietošanas laikā lietojat alkoholu, jo tas var paaugstināt nevēlamu blakusparādību, piemēram, reiboņa un miegainības, risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, plānojat grūtniecību vai nelietojat uzticamu kontracepciju, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. NUEDEXTA var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, tādēļ to nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai ja Jūs esat reproduktīvā vecuma sieviete un nelietojat kontracepciju. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums risku un ieguvumus, ko sniedz šo zāļu lietošana minētajās situācijās.

Nav zināms, vai NUEDEXTA aktīvā viela izdalās mātes pienā. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs drīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

NUEDEXTA var izraisīt reiboni. Ja Jums rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

NUEDEXTA satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot NUEDEXTA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšanas sākums (pirmās četras nedēļas)

Ārsts Jūsu ārstēšanu sāks ar NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulām, kas Jums jālieto šādā veidā:

- pirmās septiņas ārstēšanas dienas: viena kapsula dienā, no rīta;
- sākot ar astoto ārstēšanas dienu: divas kapsulas dienā ar 12 stundu starplaiku – viena no rīta, otra vakarā.

Pēc četrām nedēļām

Ārsts Jūs rūpīgi novērtēs. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu, Jūsu ārsts var nolemt vai nu

- turpināt ārstēšanu ar NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsulām, vai
- dot Jums lielāku devu un nozīmēt NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsulas.

Neatkarīgi no tā, kāds NUEDEXTA stiprums Jums ir parakstīts:

- turpiniet ārstēšanu ar divām kapsulām dienā (vienu kapsulu ik pēc 12 stundām).

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Gados vecākiem cilvēkiem īpaša NUEDEXTA devas pielāgošana nav nepieciešama.

Kā lietot NUEDEXTA

Kapsula jālieto perorāli (iekšķīgi) kopā ar uzturu vai neatkarīgi no ēdienreizes aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Lietojot divas kapsulas 24 stundu laikā, starp devu lietošanu jābūt aptuveni 12 stundu ilgam starplaikam.

Ja esat lietojis NUEDEXTA vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot šīs zāles, var rasties biežāk vai var pastiprināties, un Jūsu ārsts var veikt dažas pārbaudes un uzraudzīt Jūs rūpīgāk.

Dekstrometorfāna pārdozēšanas simptomi ir slikta dūša, vemšana, stupors, koma, elpošanas nomākums, krampji, paātrināta sirdsdarbība, pārmērīga uzbudināmība un toksiska psihoze. Cita ietekme ietver koordinētu kustību zudumu (ataksiju), patvaļīgas acu kustības (nistagmu), pārmērīgu muskuļu sasprindzinājumu (distoniju), neskaidru redzi un muskuļu refleksu pārmaiņas. Dekstrometorfāns var palielināt serotonīna sindroma risku (*skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā" un "Iespējamās blakusparādības"*).

Hinidīna pārdozēšanas simptomi ir neregulāra sirdsdarbība un pazemināts asinsspiediens, kā arī var būt vemšana, caureja, troksnis ausīs, augstfrekvences dzirdes zudums, vertigo, neskaidra redze, redzes dubultošanās, pastiprināta acu jutība pret gaismu, galvassāpes, apjukums un delīrijs (kam raksturīgs uzmanības zudums, slikta atmiņa, dezorientācija, runas traucējumi).

Ja esat aizmirsis lietot NUEDEXTA

Ja esat aizmirsis lietot vienu vai vairākas kapsulas, Jūs nedrīkstat lietot dubultu devu, lai kompensētu izlaistās devas. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā un pārliecinieties, ka starp devu lietošanu ir aptuveni 12 stundu ilgs starplaiks.

Ja pārtraucat lietot NUEDEXTA

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vispirms neesat konsultējies ar ārstu, pat ja sākat justies labāk. Ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt simptomu atjaunošanos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību ir vieglas līdz vidēji smagas. Tomēr dažas nevēlamās blakusparādības var būt nopietnas, un tās var būt jāārstē.

Ja Jums rodas smagi simptomi, to vidū uzbudinājums, paaugstināts asinsspiediens, nemiers, muskuļu spazmas un raustīšanās, paaugstināta ķermeņa temperatūra, pārmērīga svīšana, drebuļi un trīce, nekavējoties informējiet ārstu. Tās var būt nopietna stāvokļa, ko dēvē par “serotonīna sindromu”, pazīmes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm reakcijām:

- pārmērīgs muskuļu stīvums (spasticitāte);
- pārmērīgi lēna vai sekla elpošana (elpošanas nomākums) un/vai ādas iekrāsošanās zilā krāsā.

Visbiežāk aprakstītās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi (piemēram, caureja, slikta dūša), nervu sistēmas traucējumi (piemēram, reibonis, galvassāpes, miegainība) un nespēks.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet kapsulu lietošanu un informējiet savu ārstu.

Citu blakusparādību saraksts ir sniegts turpmāk:

Bieži sastopamas blakusparādības:

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja, slikta dūša;
- reibonis, galvassāpes, miegainība;
- nespēks.

Retāk sastopamas blakusparādības:

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- samazināta ēstgriba;
- trauksme;
- garšas sajūtas traucējumi (disgeīzija), miegainība (hipersomnija), muskuļu spasticitāte, ģībonis (sinkope), kritieni;
- šūpes slimība, zvanīšana ausīs (troksnis ausīs);
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, lēna, ātra vai neregulāra sirdsdarbība vai izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG – QT pagarināšanās);
- vēdersāpes, aizcietējums, sausa mute, meteorisms (vēdera uzpūšanās), nepatīkama sajūta vēderā, vemšana;
- paaugstināts aknu enzīmu (GGT, ASAT, ALAT) līmenis;
- izsitumi;
- muskuļu spazmas;
- vājums (astēnija), aizkaitināmība.

Reti

(var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- ēstgribas zudums (anoreksija);
- zobu griešana (bruksisms), apjukums, nomākts garastāvoklis, depresija, dezorientācija (piemēram, apgrūtināta laika un virziena izjūta, spēja atpazīt cilvēkus un vietas), agra pamošanās no rīta, pavājinātas emocionālās izpausmes (notrulinātas emocijas), halucinācijas, impulsīva uzvedība, vienaldzība, bezmiegs, nemiers, miega traucējumi;
- līdzsvara traucējumi, koordinācijas traucējumi, apgrūtināta spēja runāt (dizartrijs), kustību traucējumi, dirstīšanas vai notirpuma sajūta (parestēzija), jušanas vai funkcijas zudums apakšējās ekstremitātēs (paraparēze), sedācija;
- redzes dubultošanās, neskaidra redze;

- sirdslēkme (miokarda infarkts), sirdsklauves;
- deguna asiņošana, rīkles sāpes, pārmērīgi lēna vai sekla elpošana (elpošanas nomākums), izdalījumi no deguna, žāvāšanās;
- patoloģiski izkārnījumi, gremošanas traucējumi, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts), nejūtīgums vai patoloģiska sajūta mutē, sāpes taisnajā zarnā, sausa mēle;
- žultsakmeņi, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, patoloģisks aknu funkcionālā testa rezultāts;
- ādas apsārtums (eritēma), pārmērīga svīšana (hiperhidroze), jušanas zudums vai notirpums sejā, svīšana naktī;
- skeleta-muskuļu stīvums, muskuļu sāpes (mialģija), kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs;
- patoloģiski bieža urinēšana dienas laikā;
- seksuāla disfunkcija;
- nepatīkama sajūta krūtīs, sāpes krūtīs, drebuļi, karstuma sajūta, gaitas traucējumi (apgrūtināta staigāšana), gripai līdzīga slimība, drudzis, pazemināts skābekļa līmenis asinīs;
- kaulu lūzumi (skeleta bojājumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NUEDEXTA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles, blistera un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādīta mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NUEDEXTA satur

- Aktīvās vielas:
Katra NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsula satur dekskrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 15,41 mg dekskrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

Katra NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsula satur dekskrometorfāna hidrobromīda monohidrātu, kas atbilst 23,11 mg dekskrometorfāna, un hinidīna sulfāta dihidrātu, kas atbilst 8,69 mg hinidīna.

- Citas sastāvdaļas ir kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliska celuloze, koloidāls silīcijs dioksīds, laktozes monohidrāts, magnija stearāts un želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), apdrukas tinte (šellakas glazūra, propilēnglikols, titāna dioksīds (E171)).

NUEDEXTA ārējais izskats un iepakojums

Katra pudele ir izgatavota no augsta blīvuma polietilēna (ABPE), tai ir bērniem neatverams polipropilēna vāciņš un tajā ir 60 cieto kapsulu. Katra pudele ir ievietota kastītē.

Tikai NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Blisteri ir izgatavoti no PVH saturošas caurspīdīgas plēves un alumīnija folijas pārklājuma, tajos ir pa 13 cietajām kapsulām katrā. Katrs blisters ir iepakots apvalkā. Šo iepakojumu paredzēts izmantot pirmās 10 ārstēšanas dienas.

Apraksts

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg ir ķieģeļsarkana želatīna kapsula, 1. izmērs, uz kapsulas ir baltas tintes uzdruka “DMQ/20-10”.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg ir ķieģeļsarkana želatīna kapsula, 1. izmērs, uz kapsulas ir baltas tintes uzdruka “DMQ/30-10” un pa perimetru to apņem trīs baltas joslas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>