

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera dekstrometorfanu bromowoderek jednowodny, co odpowiada 15,41 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 119,1 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Ceglastoczerwona kapsułka żelatynowa, rozmiar 1, z napisem „DMQ / 20-10” nadrukowanym białym tuszem na kapsułce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NUEDEXTA jest wskazany do objawowego leczenia nietrzymania afektu (ang. pseudobulbar affect, PBA) u osób dorosłych (patrz punkt 4.4). Skuteczność produktu badano wyłącznie u pacjentów z chorobami zasadniczymi stwardnieniem zanikowym bocznym lub stwardnieniem rozsianym (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu NUEDEXTA wynosi 15 mg/9 mg raz na dobę. Poniżej przedstawiono zalecany schemat dostosowania dawki:

- Tydzień 1 (dni 1–7):
Pacjent powinien przyjmować jedną kapsułkę produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg raz na dobę rano przez pierwsze 7 dni.
- Tygodnie 2–4 (dni 8–28):
Pacjent powinien przyjmować jedną kapsułkę produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg dwa razy na dobę, jedną rano i jedną wieczorem, w odstępie 12 godzin, przez 21 dni.
- Od tygodnia 4:
W przypadku wystąpienia wystarczającej odpowiedzi klinicznej na produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg należy kontynuować podawanie dawek z tygodni 2–4.

W przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg należy przepisać pacjentowi kapsułki NUEDEXTA 23 mg/9 mg do podawania dwa razy na dobę, jedną rano i jedną wieczorem, w odstępie 12 godzin.

Maksymalna dobową dawką produktu od tygodnia 4. to kapsułki NUEDEXTA 23 mg/9 mg podawane dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci nie powinni przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną przepisaną dawkę o zwykłej porze. W okresie 24 godzin nie należy przyjmować więcej niż 2 kapsułek z zachowaniem 12 godzinnego odstępu między dawkami.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie uwzględniono wystarczającej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat, aby możliwe było ostateczne ustalenie, czy występuje u nich inna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała podobną farmakokinetykę produktu u pacjentów w wieku <65 lat i ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.4). Jednak ponieważ u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym zaobserwowano tendencję do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, zaleca się dodatkowe monitorowanie działań niepożądanych u tych pacjentów. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min/1,73 m² pc.) potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem tego leku należy oceniać, uwzględniając potrzeby medyczne (patrz punkt 5.2).

Genotyp CYP2D6

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niefunkcyjnym enzymem CYP2D6, zwanych osobami z wolnym metabolizmem (ang. poor metabolisers, PM). Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymu CYP2D6, zwanych osobami z ultraszybkim metabolizmem (ang. ultra-rapid metabolisers, UM), patrz punkt 5.2. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej należy zapoznać się z zalecanym schematem dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Brak jest istotnych zastosowań dla produktu NUEDEXTA u dzieci i młodzieży w celu objawowego leczenia nietrzymania afektu.

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować doustnie w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. W przypadku przyjmowania dwóch kapsułek w ciągu 24 godzin zalecany odstęp między dawkami wynosi 12 godzin. Kapsułki mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z trombocytopenią wywołaną stosowaniem chinidyny, chininy lub meflochiny, zapaleniem wątroby, zahamowaniem czynności szpiku kostnego lub zespołem toczniopodobnym w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie chinidynę, chininę lub meflochinę (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wydłużeniem odstępu QT, wrodzonym zespołem wydłużonego QT lub podejrzeniem wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie tiorydazynę, produkt leczniczy istotnie wydłużający odstęg QT i metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2D6. Interakcja z produktem NUEDEXTA może prowadzić do zwiększonego wpływu na odstęg QT (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym bez wszczepionego rozrusznika serca lub pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO) lub przyjmujący IMAO w ciągu poprzednich 14 dni ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych i potencjalnie śmiertelnych interakcji z tymi lekami, w tym zespołu serotoninowego. Leczenia IMAO nie można rozpocząć przez co najmniej 14 dni po zakończeniu stosowania produktu NUEDEXTA (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Nuedexta jest odpowiedni wyłącznie w leczeniu PBA, a nie w leczeniu innych przyczyn labilności emocjonalnej. PBA jest wywoływane przez choroby neurologiczne wpływające na czynność mózgu lub urazy mózgu i obejmuje epizody niezamierzonego, niekontrolowanego wyrażania emocji w postaci śmiechu i (lub) płaczu, które są niestosowne lub nieproporcjonalne do stanu emocjonalnego bądź nastroju pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Nuedexta pacjentów należy kompleksowo przebadac w celu potwierdzenia rozpoznania PBA. Kluczowa dla rozpoznania jest obecność neurologicznej choroby zasadniczej, znanej z wywoływania PBA, oraz potwierdzenie, że epizody obejmujące wyrażanie emocji są niestosowne lub nieproporcjonalne do stanu emocjonalnego lub nastroju pacjenta.

Trombocytopenia

Chinidyna w dawkach większych niż w produkcie NUEDEXTA może powodować ciężką lub śmiertelną małopłytkowość immunologiczną. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii związanej z mniejszymi dawkami chinidyny zawartej w produkcie NUEDEXTA nie jest znane. Przed wystąpieniem trombocytopenii lub w jej trakcie mogą pojawić się objawy nieswoiste, takie jak zawroty głowy, dreszcze, gorączka, nudności i wymioty. W razie wystąpienia trombocytopenii należy natychmiast przerwać stosowanie produktu NUEDEXTA, chyba że przyczyna wystąpienia trombocytopenii jest wyraźnie niezwiązana z lekiem. Podobnie nie należy ponownie rozpoczynać podawania produktu pacjentom z nadwrażliwością, gdyż trombocytopenia może pojawić się szybciej i w cięższej postaci niż jej pierwszy epizod. Leku nie należy stosować, gdy występuje podejrzenie małopłytkowości immunologicznej wywołanej przez strukturalnie podobne substancje czynne, w tym chininę i meflochinę, ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej. Trombocytopenia związana ze stosowaniem chinidyny zwykle, choć nie zawsze, ustępuje w ciągu kilku dni od przerwania stosowania produktu leczniczego powodującego nadwrażliwość.

Inne reakcje nadwrażliwości

Stosowanie chinidyny w większych dawkach jest również związane z zespołem toczniopodobnym obejmującym zapalenie wielostawowe, niekiedy wraz z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych. Inne powiązania to wysypka, skurcz oskrzeli, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie naczyń, zapalenie błony naczyniowej, obrzęk naczynioruchowy, agranulocytoza, zespół Sjögrena, ból mięśni, zwiększona aktywność enzymów mięśni szkieletowych w surowicy krwi oraz choroba zapalna płuc. Dekstrometorfan można również powiązać z reakcjami nadwrażliwości, w tym pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym i dusznościami.

Hepatotoksyczność

U pacjentów przyjmujących chinidynę zgłaszano zapalenie wątroby, w tym ziarniniakowe zapalenie wątroby, zwykle w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia. Objawami mogą być gorączka, a także trombocytopenia i inne oznaki nadwrażliwości. W razie wystąpienia zapalenia wątroby należy przerwać stosowanie produktu NUEDEXTA, chyba że przyczyna zapalenia nie jest wyraźnie związana z leczeniem. W większości przypadków objawy ustępują po przerwaniu stosowania chinidyny.

Wpływ na serce

Produkt NUEDEXTA może powodować wydłużenie QTc, i w związku z tym wielokształtny częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes. Przed rozpoczęciem leczenia należy wyleczyć hipokaliemię i hipomagnezemię, a w przypadku wskazania klinicznego w trakcie leczenia należy monitorować stężenie potasu i magnezu w surowicy. Rozpoczynając leczenie produktem NUEDEXTA u pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT, należy przeprowadzić ocenę elektrokardiograficzną (EKG) odstępu QT w punkcie początkowym i po upływie 2 godzin od podania pierwszej dawki leku na czczo (co w przybliżeniu odpowiada parametrowi T_{max} chinidyny). Dotyczy to pacjentów z nieprawidłowościami QT w wywiadzie rodzinnym, pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub pacjentów z przerostem lewej komory serca (ang. left ventricular hypertrophy, LVH) i (lub) zaburzeniami czynności lewej komory (ang. left ventricular dysfunction, LVD). Wystąpienie LVH i LVD jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem, rozpoznaną chorobą wieńcową lub udarem w wywiadzie.

Szczególne obawy budzą przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT i są metabolizowane głównie przez cytochrom CYP2D6 (patrz poniżej). Jednoczesne stosowanie tiorydazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W trakcie podawania produktu NUEDEXTA jednocześnie z flekainidem, chloropromazyną i haloperydołem należy zachować ostrożność. Wpływ skojarzenia leków na odstęp QT u pacjenta należy monitorować za pomocą EKG przed podaniem i po podaniu dawki leku.

Badanie EKG należy przeprowadzić ponownie, jeśli w trakcie leczenia produktem NUEDEXTA istotnie zmieniły się czynniki ryzyka wydłużenia QTc. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, np. omdlenia lub kołatanie serca, należy przerwać stosowanie produktu NUEDEXTA i dalej monitorować stan pacjenta.

Jednoczesne stosowanie substratów/inhibitorów cytochromu CYP2D6

Chinidyna zawarta w produkcie NUEDEXTA hamuje aktywność cytochromu CYP2D6 u pacjentów, u których nie stwierdzono braku lub niskiej aktywności cytochromu CYP2D6 o uwarunkowaniach genetycznych („osób z wolnym metabolizmem CYP2D6”, patrz podpunkt „Farmakogenomika” w punkcie 5.2). Ze względu na taki wpływ na cytochrom CYP2D6 gromadzenie się substancji leku macierzystego i (lub) niepowodzenie utworzenia czynnego metabolitu może wpłynąć na bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem NUEDEXTA, metabolizowanych przez cytochrom CYP2D6 (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia produktem NUEDEXTA należy ogólnie unikać produktów leczniczych, których metabolizm zależy od cytochromu CYP2D6, zwłaszcza tych ze stosunkowo wąskim indeksem terapeutycznym, o czym należy w stosowny sposób poinformować pacjentów. Jeśli jednoczesne stosowanie leku będącego substratem cytochromu CYP2D6 uznano za konieczne, dawkę tego leku należy zmniejszyć odpowiednio do farmakokinetyki tego substratu (patrz punkt 4.5). Przegląd leków przyjmowanych w danej chwili jest wymaganą częścią badań pacjenta, któremu zaproponowano leczenie produktem NUEDEXTA.

Zespół serotoninowy

W trakcie stosowania produktu NUEDEXTA z innymi lekami serotoninergicznymi może zwiększyć się ryzyko wystąpienia „zespołu serotoninowego” z powodu interakcji farmakodynamicznych. Objawy zespołu serotoninowego obejmują zmiany stanu psychicznego, nadciśnienie, niepokój ruchowy, mioklonie, hipertermię, wzmożenie odruchów (hiperrefleksję), obfite pocenie się, dreszcze i drżenie. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać leczenie. Skojarzenie produktu z IMAO

jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. tricyclic antidepressants, TCA; np. dezypramina, nortryptylina, imipramina, amitryptylina) są metabolizowane przez CYP2D6 i w związku z tym również wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z chinidyną. Ze względu na interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne jednoczesne stosowanie produktu NUEDEXTA i leków z grupy TCA nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent jest jednocześnie leczony selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotonininy (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), należy zachować ostrożność.

Zawroty głowy

Produkt NUEDEXTA może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Należy podjąć środki ostrożności mające na celu zmniejszenie ryzyka upadków, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami ruchowymi wpływającym na chód lub z upadkami w wywiadzie.

Działanie przeciwocholinergiczne chinidyny

Pacjentów należy monitorować pod kątem pogorszenia stanu klinicznego w przebiegu miastenii i innych chorób, których objawy mogłyby ulec nasileniu w wyniku działania przeciwocholinergicznego.

Nadużywanie i uzależnienie od leku

Dekstrometorfan jest niekompetycyjnym antagonistą receptorów NMDA o małym powinowactwie oraz agonistą receptorów sigma-1, który nie był systematycznie badany u zwierząt ani ludzi pod kątem potencjalnego nadużywania, tolerancji lub fizycznego uzależnienia. Jednak zgłoszono przypadki nadużywania dektrometorfanu, głównie wśród nastolatków.

Ze względu na możliwość nadużywania dektrometorfanu lekarze powinni zbadać przypadki nadużywania przez pacjentów leków w wywiadzie oraz ściśle obserwować takich pacjenta, czy nie występują u nich oznaki niewłaściwego stosowania lub nadużywania leku (np. rozwoju tolerancji na lek, zwiększenia dawki, zachowania świadczącego o poszukiwaniu środka uzależniającego).

Dodatkowo należy regularnie monitorować utrzymanie się u pacjenta działania leczniczego produktu leczniczego NUEDEXTA stosowanego długotrwale, czy nie występuje tolerancja na lek, w celu dopilnowania, że stosowanie produktu jest wciąż korzystne.

Ostrzeżenie dotyczące laktozy

Produkt NUEDEXTA zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

IMAO

Produkt NUEDEXTA nie wolno stosować z inhibitorami oksydazy monoaminowej (IMAO), takimi jak fenelzyna lub moklobemid, lub u pacjentów, którzy przyjmowali IMAO w ciągu poprzednich 14 dni, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Inhibitory CYP3A4

Chinidyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie leków hamujących aktywność cytochromu CYP3A4 może zwiększyć stężenie chinidyny w osoczu, co mogłoby zwiększyć ryzyko związane z wydłużeniem QTc. W trakcie leczenia produktem NUEDEXTA należy unikać stosowania silnych i umiarkowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4. Są wśród nich m.in. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nefinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, sok grejpfrutowy oraz werapamil. Jeśli jednoczesne leczenie silnymi lub umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 uznano za konieczne,

zaleca się przeprowadzenie oceny elektrokardiograficznej (EKG) odstępu QT, zanim nastąpi podanie produktu NUEDEXTA oraz w kolejnym punkcie czasowym lub punktach czasowych podania leku.

Induktory enzymów wątrobowych

Chinidyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4. Silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny/*Hypericum perforatum*) mogą przyspieszać metabolizm chinidyny, co wywołuje zmniejszenie stężenia leku w osoczu i osłabienie hamowania aktywności cytochromu CYP2D6. Może to prowadzić do wystąpienia mniejszego, potencjalnie subterapeutycznego stężenia dekstrometorfanu w osoczu i zmniejszenia skuteczności produktu NUEDEXTA.

Substraty cytochromu CYP2D6

Chinidyna jest silnym inhibitorem cytochromu CYP2D6. Leczenie produktem NUEDEXTA może w związku z tym powodować zwiększenie stężenia w osoczu i gromadzeniem się podawanych jednocześnie produktów leczniczych, które są w znacznym stopniu metabolizowane przez cytochrom CYP2D6. Substratami cytochromu CYP2D6 są niektóre leki beta-adrenolityczne, takie jak metoprolol, leki przeciwpsychotyczne, takie jak haloperydol, perfenazyna i aripiprazol, leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, imipramina, amitryptylina i dezypramina, chemioterapeutyk tamoksyfen, a także inhibitor transportera noradrenaliny atomoksetyna. Stosowanie tiorydazyny, substratu cytochromu CYP2D6 również powodującego wydłużenie odstępu QT, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania flekainidu, chloropromazyny lub haloperydolu, substratów cytochromu CYP2D6 również powodujących wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

W przypadku proleków, których działanie wynika z aktywności metabolitów wytwarzanych przez cytochrom CYP2D6 (na przykład kodeiny i hydrokodonu, których działanie przeciwbólowe i przeciwkaszlowe występuje po ich przekształceniu odpowiednio w morfinę i hydromorfon), może nastąpić znaczne zmniejszenie skuteczności przez produkt NUEDEXTA ze względu na hamowanie aktywności cytochromu CYP2D6 i w związku z tym zaburzeniami powstawania czynnych metabolitów.

Interakcje z dezypraminą i paroksetyną badano w badaniach klinicznych z udziałem grupy kontrolnej i z zastosowaniem skojarzenia dekstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) niż w tym produkcie leczniczym. Wyniki badania opisano poniżej. Nie prowadzono systematycznych badań żadnych innych interakcji leku z substratami cytochromu CYP2D6.

Dezypramina (substrat cytochromu CYP2D6)

Trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny dezypramina jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2D6. Badanie interakcji między lekami zostało przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia dekstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) oraz dezypraminy 25 mg. Dawka łączona dekstrometorfanu/chinidyny około 8-krotnie zwiększyła stężenie dezypraminy w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie produktu NUEDEXTA i leków z grupy TCA nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Paroksetyna (inhibitor i substrat cytochromu CYP2D6)

Selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) paroksetyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom CYP2D6, a także jest silnym inhibitorem cytochromu CYP2D6. W badaniu interakcji między lekami zastosowano skojarzenie dekstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) jako dodatku do paroksetyny w stanie stacjonarnym. Narażenie na paroksetynę (AUC_{0-24}) zwiększyło się 1,7 raza, a wartość C_{max} zwiększyła się 1,5 raza. W przypadku jednoczesnego przepisania produktu NUEDEXTA i paroksetyny początkową dawkę paroksetyny należy zmniejszyć. Dawkę paroksetyny można dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej, jednak nie zaleca się przekraczania dawki 35 mg/dobę.

Antagoniści receptora NMDA (memantyna)

Zarówno deksztrometorfan, jak i memantyna, są antagonistami receptorów *N*-metylo-D-asparagianu (NMDA), co może teoretycznie prowadzić do skojarzonego działania na receptory NMDA i potencjalnie zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Badanie interakcji między lekami zostało przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia deksztrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (deksztrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) oraz memantyny 20 mg/dobę. Nie wykryto istotnej różnicy w osoczymym stężeniu deksztrometorfanu i deksztrofanu przed podaniem i po podaniu memantyny, nie wykazano też wpływu na stężenie memantyny w osoczu przed podaniem i po podaniu deksztrometorfanu/chinidyny. Po dodaniu memantyny stężenie chinidyny w osoczu zwiększyło się o 20–30%. Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakodynamicznych.

Digoksyna i inne substraty glikoproteiny P

Chinidyna jest inhibitorem glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie chinidyny i digoksyny, substratu glikoproteiny P, skutkuje nawet dwukrotnym zwiększeniem stężenia digoksyny w surowicy krwi. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt NUEDEXTA należy ściśle monitorować stężenie digoksyny w osoczu i zmniejszyć jej dawkę, jeśli to konieczne. Inne substraty glikoproteiny P, w przypadku których należy rozważyć zmniejszenie dawki, to tikagrelor i eteksylan dabigatranu.

Alkohol

Jeśli produkt leczniczy jest przyjmowany z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, które mogą zwiększyć ryzyko takich działań niepożądanych, jak senność i zawroty głowy, należy zachować ostrożność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu NUEDEXTA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach (u szczurów i królików) wykazały toksyczny wpływ na rozwój, w tym teratogenność i śmiertelność płodu (patrz punkt 5.3).

Ponieważ produkt leczniczy może uszkadzać płód, nie zaleca się jego stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Chinidyna jest wydalana z mlekiem ludzkim, natomiast nie wiadomo, czy deksztrometorfan przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu NUEDEXTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt NUEDEXTA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów przed potencjalnymi działaniami produktu związanymi z OUN, takim jak senność, zawroty głowy i omdlenia lub zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8), a także przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w razie występowania tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu NUEDEXTA badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo przez

12 tygodni z udziałem 326 pacjentów z PBA i chorobą zasadniczą ALS (60%) lub MS (40%), a także w otwartej, przedłużonej fazie kontrolnej z udziałem podgrupy pacjentów z tego badania (253 osób) przez dodatkowe 84 dni.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit (takie jak biegunka, nudności), zaburzenia układu nerwowego (takie jak zawroty głowy, ból głowy, senność) oraz zmęczenie.

Wśród ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu NUEDEXTA są spastyczność mięśni, depresja oddechowa oraz zmniejszone nasycenie krwi tlenem.

Dziesięciu pacjentów wycofało się z leczenia w ramach badania ze względu na działania niepożądane, jeden z nich z powodu ciężkiego działania niepożądanego (nasilającej się spastyczności mięśni).

Tabelaryczne podsumowanie dotyczące działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane uznane za przynajmniej potencjalnie związane z leczeniem produktem NUEDEXTA we wspomnianym badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz w otwartej fazie przedłużonej tego badania, pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
	Rzadko	Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	• Tek
	Rzadko	• Bruksizm, stan dezorientacji, pogorszenie nastroju, depresja, dezorientacja, wczesne przebudzenia, spłaszczenie afektu, omamy, impulsywne zachowania, zubożenie, bezsennosc, niepokój ruchowy, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, senność
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, nadmierna senność, spastyczność mięśni, omdlenia, upadki
	Rzadko	Zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, dyzartria, zaburzenia ruchowe, parestezja, parapareza, sedacja
Zaburzenia oka	Rzadko	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Choroba lokomocyjna, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Blok przedsionkowo komorowy I stopnia, wydłużenie odstępu QT w EKG
	Rzadko	• Zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, skurcze dodatkowe komorowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	• Krwawienie z nosa, ból gardła i krtani, depresja oddechowa, wodnista wydzielina z nosa, ziewanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, nudności

	Niezbyt często	Ból brzucha, zaparcie, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, dyskomfort w żołądku, wymioty
	Rzadko	Nieprawidłowe stolce, dyspepsja, zapalenie żołądka, osłabienie czucia w jamie ustnej, parestezja w jamie ustnej, ból odbytu, suchość języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (GGT, AspAT, AlAT)
	Rzadko	Kamienie żółciowe, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Rumień, nadmierna potliwość, osłabienie czucia na twarzy, nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
	Rzadko	Sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból mięśni, ból szyi i ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Zaburzenia seksualne
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Astenia, drażliwość
	Rzadko	Dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie gorąca, zaburzenia chodu, choroba grypopodobna, gorączka, zmniejszone nasycenie krwi tlenem
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko	Urazy kostne

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ocena i leczenie przedawkowania są oparte na doświadczeniu z poszczególnymi składnikami produktu — dekstrometorfanem i chinidyną. Chinidyna hamuje metabolizm dekstrometofanu, w związku z tym działania niepożądane wywołane przedawkowaniem produktu NUEDEXTA mogą być cięższe lub utrzymywać się dłużej niż w przypadku przedawkowania samego dekstrometofanu.

Podczas opracowywania tego produktu leczniczego badano skojarzenie dawek dekstrometofanu/chinidyny zawierające maksymalnie 6-krotnie większą dawkę dekstrometofanu i 12-krotnie większą dawkę chinidyny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, zawroty głowy i ból głowy o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Dekstrometorfan

Działania niepożądane w przypadku przedawkowania dekstrometofanu to nudności, wymioty, osłupienie, śpiączka, depresja oddechowa, napady padaczkowe, tachykardia, nadpobudliwość oraz psychoza toksyczna. Inne działania niepożądane to ataksja, oczopląs, dystonia, niewyraźne widzenie

oraz zmiany w odruchach mięśniowych. Dekstrometorfan może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, które jest jeszcze większe w przypadku przedawkowania, zwłaszcza jeśli jest on przyjmowany z innymi lekami serotoninergicznymi, SSRI lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Chinidyna

Najpoważniejszymi działaniami w przypadku ostrego przedawkowania są arytmia komorowa i niedociśnienie. Innymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania mogą być wymioty, biegunka, szumy uszne, utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, fotofobia, ból głowy, dezorientacja i majaczenie.

Choć lecznicze dawki chinidyny stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub malarii są ogólnie ≥ 10 -krotnie większe od dawki chinidyny w tym produkcie leczniczym, poziom narażenia na chinidynę w następstwie przedawkowania produktu NUEDEXTA może być przyczyną wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, w tym wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes.

Leczenie w razie przedawkowania

Chinidyna

Leczenie działań związanych z sercem (hemodynamicznie niestabilnego wielokształtnego częstoskurczu komorowego, w tym torsades de pointes) polega na natychmiastowej kardiowersji lub natychmiastowej stymulacji wymuszonej. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania innych leków przeciwaritmicznych klasy I (prokainamid) lub klasy III. Leczenie niedociśnienia oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych powinno być skupione na łagodzeniu tych objawów oraz zapewnieniu wsparcia pacjentowi. Podawanie węgla aktywnego w standardowej dawce 1 g/kg w odstępach od 2 do 6 godzin w postaci zawiesiny 8 mL/kg wody z kranu może zwiększyć eliminację chinidyny z organizmu; środka tego należy unikać w przypadku niedrożności jelit. Nie wykazano korzystnego działania sposobów opartych na zakwaszaniu moczu i dializach. Należy przerwać stosowanie leków spowalniających eliminację chinidyny (cymetydyna, inhibitory anhidrazy węglanowej, diuretyki tiazydowe), chyba że jest to bezwzględnie wymagane.

Dekstrometorfan

Leczenie w przypadku przedawkowania dekstrometorfanu powinno być skupione na łagodzeniu objawów i zapewnieniu wsparcia pacjentowi. Przydatne może być płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy; kod ATC: N07XX59

Bromowodorek dekstrometorfanu jest składnikiem farmakologicznie czynnym wpływającym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Siarczan chinidyny jest swoistym inhibitorem metabolizmu oksydacyjnego zależnego od cytochromu CYP2D6, stosowanym w celu zwiększenia biodostępności ogólnoustrojowej dekstrometorfanu.

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm, za pośrednictwem którego dekstrometorfan wykazuje działanie lecznicze u pacjentów z nietrzymaniem afektu. Chinidyna podwyższa osoczowe stężenie dekstrometorfanu poprzez kompetencyjne hamowanie aktywności cytochromu P450 2D6 (CYP2D6), katalizatora głównego szlaku biotransformacji dekstrometorfanu.

Działanie farmakodynamiczne

Dekstrometorfan jest agonistą receptorów sigma-1 oraz niekompetycyjnym antagonistą receptorów NMDA. Dodatkowo wykazuje on powinowactwo do transportera serotoniny (SERT) oraz receptora 5-HT1B/D. Uważa się, że wiążąc się z receptorami NMDA, sigma-1, SERT oraz 5-HT1B/D, dekstrometorfan ma działanie modulujące względem przewodnictwa nerwowego zależnego od glutaminianu, monoamin (w tym serotoniny) oraz działania kanałów jonowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność dekstrometorfanu/chinidyny w leczeniu PBA wykazano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną, z udziałem osób z PBA i chorobą zasadniczą stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) lub stwardnieniem rozsianym (MS). U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia rozpoznano PBA obejmujące epizody niezamierzonego, niekontrolowanego wyrażania emocji w postaci śmiechu i (lub) płaczu, które są niestosowne lub nieproporcjonalne do stanu emocjonalnego lub nastroju pacjenta.

Punktami końcowymi skuteczności w każdym z badań była „liczba epizodów śmiechu lub płaczu” (epizodów PBA) oraz wyników oceny osób badanych w skali CNS-LS (Center for Neurologic Studies - Liability Scale) — zweryfikowanego, 7-elementowego kwestionariusza do samodzielnego wypełnienia, który umożliwia ilościową ocenę częstości i ciężkości epizodów PBA. Zakres wyników oceny w skali CNS-LS obejmuje punktację od 7 (brak objawów) do maksymalnie 35.

• Badanie główne (07-AVR-123)

W tym trwającym 12 tygodni badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo 326 osób badanych z PBA i chorobą zasadniczą ALS lub MS przydzielono losowo do grup otrzymujących produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n = 107), produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n = 110) lub placebo (n = 109) przez okres 12 tygodni.

Wiek osób badanych wynosił od 25 do 80 lat, a średnia wieku wynosiła około 51 lat. Około 74% z nich było rasy białej, 4% było rasy czarnej, 1% był pochodzenia azjatyckiego, a 19% — pochodzenia latynoskiego. 60% osób badanych miało chorobę zasadniczą ALS, a 40% osób badanych miało chorobę zasadniczą MS. U wszystkich osób badanych występowały istotne klinicznie objawy PBA, z wynikiem w skali CNS-LS wynoszącym 13 lub więcej.

Średnia dobową częstość występowania epizodów PBA w punkcie początkowym badania (obliczona na podstawie całkowitej liczby epizodów zgłoszonych do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia) wynosiła 4,7 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg oraz 4,5 w grupie osób przyjmujących placebo.

Średni wynik oceny w skali CNS-LS w punkcie początkowym badania wynosił 19,8 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg oraz 19,9 w grupie osób przyjmujących placebo.

W celu dokonania oceny danych długoterminowych 253 osobom badanym, które ukończyły fazę badania prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, zaproponowano wzięcie udziału w otwartej fazie przedłużonej, w trakcie której podawano produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg przez kolejne 84 dni.

Częstość występowania epizodów PBA, mierzona na podstawie „liczby epizodów” w obu grupach osób przyjmujących produkt NUEDEXTA, w przebiegu badania uległa istotnemu obniżeniu w postaci przyrostowej redukcji odpowiednio o 47% i 49% w stosunku do grupy osób przyjmujących placebo ($p < 0,0001$ w przypadku obu porównań).

Średnia wyników oceny w skali CNS-LS uzyskana metodą najmniejszych kwadratów uległa istotnemu zmniejszeniu na końcu okresu leczenia w przypadku obu leczonych grup w porównaniu z grupą osób przyjmujących placebo (zmniejszenie o 8,2 punktu w przypadku produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg, o 7,5 punktu w przypadku produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg oraz 5,7 punktu w

przypadku placebo). Graniczny poziom istotności w porównaniu produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg z placebo wynosił $p = 0,0002$, a w porównaniu produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg z placebo wynosił $p = 0,008$.

Trwająca 12 tygodni faza otwarta badania (podczas której wszystkie osoby badane otrzymywały produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg) wykazała utrzymanie się działania zaobserwowanego w okresie z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

- Badania ze skojarzeniem dekskstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach

Przeprowadzono dwa dodatkowe badania fazy III z użyciem kombinacji wyższych dawek dekskstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg. Użycie w badaniach wyższej dawki chinidyny miało spowodować wystąpienie w przybliżeniu 1,6 raza większego narażenia na dekskstrometorfan niż w przypadku produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Pierwsze badanie prowadzono przez 4 tygodnie z udziałem osób badanych z PBA i chorobą zasadniczą ALS, a drugie badanie prowadzono przez 12 tygodni z udziałem osób badanych z chorobą zasadniczą MS. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, wynik oceny w skali CNS-LS, a także drugorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, „liczba epizodów śmiechu lub płaczu”, uległy statystycznie istotnemu zmniejszeniu w wyniku leczenia skojarzonego dekskstrometorfanem i chinidyną.

W trwającym 12 miesięcy otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leku, w którym również użyto kombinacji wyższych dawek dekskstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg, udział wzięło 553 osób z PBA związanym z 34 różnymi chorobami neurologicznymi. U około 30% uczestników badania postawiono rozpoznanie chorób innych niż ALS i MS, takich jak udar, urazowe uszkodzenie mózgu, choroba Parkinsona, choroba Alzheimer'a i inne typy demencji, pierwotne stwardnienie boczne, postępujące porażenie opuszkowe oraz postępujące porażenie nadjądrowe. W badaniu tym zebrano wyłącznie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów w tym zakresie.

- Badania mające na celu ocenę wpływu na serce

Wpływ produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg (podawanego w 7 kolejnych dawkach) na wydłużenie QTc oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym (oprócz moksyflokscyny), kontrolowanym placebo i z aktywną kontrolą (moksyflokscyna w dawce 400 mg), skrzyżowanym badaniu, prowadzonym na czczo, u 50 zdrowych mężczyzn i kobiet z genotypem CYP2D6 odpowiadającym osobom z szybkim metabolizmem (EM). Średnia zmiana wartości QTcF wynosiła 6,8 ms w przypadku produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg oraz 9,1 ms w przypadku leku referencyjnego zastosowanego jako kontrola pozytywna (moksyflokscyny). Maksymalna średnia (górna granica 95% przedziału ufności) różnica w porównaniu z placebo po poprawce uwzględniającej wartość początkową wynosiła 10,2 (12,6) ms. Taka dawka testowa wystarczy do uzyskania ekspozycji w stanie stacjonarnym u pacjentów z fenotypem EM względem cytochromu CYP2D6.

Wpływ stosowania supratherapeutycznych dawek dekskstrometorfanu/chinidyny (23 mg/26 mg oraz 46 mg/53 mg, podawanych w 7 kolejnych dawkach) na wydłużenie QTc oceniono w randomizowanym, naprzemiennym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz dodatkową otwartą grupą kontrolną przyjmującą kontrolę pozytywną (moksyflokscyna 400 mg) i liczącą 36 zdrowych ochotników. Maksymalna średnia (górna granica 95% przedziału ufności) różnica w porównaniu z placebo po poprawce uwzględniającej wartość początkową wynosiła 10,2 (14,6) i 18,4 (22,7) ms po podaniu dekskstrometorfanu/chinidyny odpowiednio w dawkach 23 mg/26 mg i 46 mg/53 mg. Supratherapeutyczne dawki są wystarczające do uzyskania zwiększonego narażenia na chinidynę ze względu na interakcje między lekami i niewydolność narządów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego NUEDEXTA we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z PBA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczym i wielokrotnym podaniu skojarzenia dawek w postaci produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg u osób badanych wystąpiło około 20-krotne zwiększenie narażenia na dekstrometorfan w porównaniu z osobami, którym podawano dekstrometorfan bez chinidyny.

Po wielokrotnym podaniu dawek produktów NUEDEXTA 23 mg/9 mg i NUEDEXTA 15 mg/9 mg maksymalne stężenie (C_{max}) dekstrometorfanu w osoczu było osiągane po około 3–4 godzinach od podania, a maksymalne stężenie chinidyny w osoczu było osiągane po około 2 godzinach od podania.

U osób z szybkim metabolizmem średnie wartości parametrów C_{max} i AUC_{0-12} w przypadku dekstrometorfanu i dekstrorfanu zwiększyły się wraz ze zwiększeniem dawki dekstrometorfanu z 15 mg do 23 mg, a średnie wartości parametrów C_{max} i AUC_{0-12} w przypadku chinidyny były podobne.

Średnia wartość C_{max} chinidyny w osoczu po zastosowaniu produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg podawanego dwa razy na dobę u osób badanych z PBA wyniosła od 1% do 3% stężeń leczniczych związanych ze skutecznością przeciwarrytmiczną (od 2 do 5 $\mu\text{g/mL}$).

Produkt NUEDEXTA może być przyjmowany niezależnie od spożywanych posiłków, gdyż pokarm nie wpływa w sposób istotny na narażenie na dekstrometorfan i chinidynę.

Dystrybucja

Po podaniu produktu złożonego wiązanie z białkami pozostaje zasadniczo takie same jak po podaniu poszczególnych składników z osobna; dekstrometorfan wiąże się z białkami w około 60–70%, a chinidyna — w około 80–89%.

Metabolizm i eliminacja

Dekstrometorfan jest szybko metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2D6 do głównego metabolitu, dekstrorfanu, który podlega szybkiej glukuronidacji i eliminacji przez nerki. Chinidyna wchodząca w skład produktu NUEDEXTA służy jako wybiórczy inhibitor metabolizmu oksydacyjnego dekstrometorfanu zależnego od cytochromu CYP2D6, przez co powoduje zwiększenie stężenia dekstrometorfanu w osoczu. Uważa się, że w obecności chinidyny metabolizm oksydacyjny zależny od cytochromu CYP3A4 odgrywa większą rolę w eliminacji dekstrometorfanu.

Po podaniu produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 osobom z szybkim metabolizmem okres półtrwania dekstrometorfanu w fazie eliminacji wynosił 18,8 godziny, a okres półtrwania chinidyny w fazie eliminacji wynosił 9,6 godziny.

Chinidyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4. Istnieje kilka hydroksylowanych metabolitów chinidyny. Głównym metabolitem jest 3-hydroksychinidyna, uważana za posiadającą co najmniej połowę aktywności farmakologicznej chinidyny w odniesieniu do wpływu na serce, takiego jak wydłużenie odstępu QT. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące wielkości wpływu inhibitorów cytochromu CYP3A4 na parametry farmakokinetyczne chinidyny i jej metabolitów, w tym zdolność do kumulacji w stanie stacjonarym.

W przypadku gdy pH moczu wynosi mniej niż 7, około 20% podanej chinidyny pojawia się w nim w niezmienionej postaci, ale zawartość tej frakcji spada do zaledwie 5%, gdy odczyn moczu jest bardziej zasadowy. Klirens nerkowy obejmuje zarówno filtrację kłębuszkową, jak i czynne wydzielanie kanalikowe, którym przeciwdziała (zależna od pH) resorpcja kanalikowa.

Liniowość lub nielineowość

Stężenie dekstrometorfanu/dekstorfanu w osoczu jest proporcjonalne do dawki dekstrometorfanu w obecności stałej dawki chinidyny, takiej jak ta zawarta w produkcie NUEDEXTA. Stężenie chinidyny w osoczu jest proporcjonalne do dawki chinidyny.

Badania *in vitro* dotyczące interakcji z cytochromem CYP P450

Zdolność dekstrometorfanu i chinidyny do hamowania lub indukowania cytochromu P450 oceniono *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów. Dekstrometorfan nie hamował (<20% inhibicji) aktywności żadnego z testowanych izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4, obecnych w mikrosomach ludzkiej wątroby w stężeniach do 5 µM. Chinidyna nie hamowała (<30% inhibicji) aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ani CYP3A4, obecnych w ludzkich mikrosomach w stężeniach do 5 µM. Chinidyna hamowała aktywność CYP2D6 przy dawce powodującej 50% maksymalnej inhibicji (IC₅₀) wynoszącej mniej niż 0,05 µM. Ani dekstrometorfan, ani chinidyna nie powodowały aktywacji CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4, obecnych w ludzkich hepatocytach w stężeniach do 4,8 µM.

Badania *in vitro* dotyczące interakcji z transporterami

Na podstawie wyników badań dotyczących hamowania aktywności transporterów w trakcie leczenia produktem NUEDEXTA nie oczekuje się występowania interakcji między lekami, które byłyby związane z hamowaniem aktywności P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3 lub BSEP przez dekstrometorfan. Wykazano, że dekstrometorfan jest słabym/umiarkowanie silnym inhibitorem transportera OCT1 *in vitro*. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do leków będących substratami OCT1, takich jak metformina, jest nieznane.

Na podstawie informacji zawartych w cytowanym piśmiennictwie nie oczekuje się występowania interakcji między lekami w wyniku hamowania aktywności OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 i MATE2-K przez chinidynę.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dekstrometorfanu/chinidyny nie była systematycznie badana u osób w podeszłym wieku (w wieku >65 lat), choć osoby takie włączano do programu badań klinicznych (14% uczestników ≥65 lat, 2% >75 lat).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki z udziałem 170 osób badanych (148 osób w wieku <65 lat i 22 osoby w wieku ≥65 lat), którym podawano dekstrometorfan 23 mg/chinidynę 26 mg, wykazano podobną farmakokinetykę u osób badanych w wieku <65 lat i ≥65 lat.

Płeć

Populacyjna analiza farmakokinetyki, przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od 109 osób (75 mężczyzn; 34 kobiety), nie wykazała widocznych różnic w farmakokinetyce dekstrometorfanu/chinidyny między przedstawicielami obu płci.

Rasa

Populacyjna analiza zależności farmakokinetyki od rasy, przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od 109 osób badanych (21 osób rasy białej, 71 osób rasy latynoskiej, 18 osób rasy czarnej) wykazała brak widocznych różnic w farmakokinetyce dekstrometorfanu/chinidyny między przedstawicielami różnych ras.

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawki skojarzonej dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg, podawanej dwa razy na dobę 12 osobom badanym z zaburzeniem czynności nerek o łagodnym (Cl_{CR} 50–80 mL/min) lub umiarkowanym (Cl_{CR} 30–50 mL/min) nasileniu (po 6 osób), w porównaniu z 9 osobami zdrowymi (dobranymi do osób z zaburzeniem czynności nerek pod względem płci, wieku i

masy ciała), u osób badanych z zaburzeniem czynności nerek występowała niewielka różnica w farmakokinetyce chinidyny lub dekstrometorfanu w porównaniu z osobami zdrowymi. W związku z tym w przypadku zaburzenia czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu nie jest konieczne dostosowanie dawki. Dekstrometorfanu/chinidyny nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawki skojarzonej dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg, podawanej dwa razy na dobę 12 osobom badanym z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z oceną w skali Child-Pugh; po 6 osób), w porównaniu z 9 osobami zdrowymi (dobranymi do osób z zaburzeniem czynności wątroby pod względem płci, wieku i masy ciała), u osób badanych z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wykazano podobne parametry AUC i C_{max} oraz klirens dekstrometorfanu w porównaniu z osobami zdrowymi. Zaburzenie czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego miało znikomy wpływ na farmakokinetykę chinidyny. Klirens chinidyny pozostaje bez zmian, choć występuje zwiększenie objętości dystrybucji prowadzące do wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby stwierdzano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych. W związku z tym u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowanie dawki, choć należy rozważyć prowadzenie dodatkowego monitoringu działań niepożądanych u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Podczas zwiększenia dawki u tych pacjentów, jeśli jest to uzasadnione, należy zachować ostrożność. Ani samego dekstrometorfanu, ani dekstrometorfanu/chinidyny nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Farmakogenomika

Chinidyna wchodząca w skład produktu ma hamować aktywność cytochromu CYP2D6, aby umożliwić osiągnięcie wyższego narażenia na dekstrometorfan w porównaniu z podawaniem samego dekstrometorfanu. Ogólnie u ok. 7–8% osób rasy białej, 3–6% osób rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego, 2–3% osób pochodzenia arabskiego oraz 1–2% osób pochodzenia azjatyckiego występuje brak możliwości metabolizowania substratów cytochromu CYP2D6 i osoby te są sklasyfikowane jako osoby z wolnym metabolizmem (PM). Nie oczekuje się, że chinidyna wchodząca w skład produktu zwiększy skuteczność produktu NUEDEXTA w grupie PM, ale wciąż możliwe jest występowanie działań niepożądanych.

U około 1–10% osób rasy białej i 30% osób rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego, 12–40% osób pochodzenia arabskiego oraz 1% osób pochodzenia azjatyckiego występuje zwiększona aktywność metaboliczna substratów cytochromu CYP2D6 i osoby te są sklasyfikowane jako osoby z ultraszybkim metabolizmem (UM). U takich pacjentów z grupy UM dekstrometorfan jest metabolizowany szybko, co prowadzi do wystąpienia mniejszego, potencjalnie subterapeutycznego stężenia leku.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyki dekstrometorfanu/chinidyny nie badano u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia związanego z genotoksycznością, rakotwórczością czy zaburzeniem płodności przez produkt.

W badaniach toksycznego wpływu na zarodek/płód oraz toksycznego wpływu na rozwój potomstwa (u szczurów i królików) z zastosowaniem bromowodorku dekstrometorfanu/siarczanu chinidyny w przypadku dawek średnich i dużych obserwowano nieprawidłowości, w tym zmniejszone kostnienie, w porównaniu z najmniejszą dawką u szczurów, co w przybliżeniu odpowiada 1-krotności i 50-krotności dawki stosowanej u ludzi, wynoszącej odpowiednio 30/18 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m^2 pc. Dawka niewykazująca działania u królików jest odpowiednio 2 i 60 razy większa niż RHD.

W badaniu dotyczącym wpływu na rozwój w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu w przypadku dawek średnich i dużych u potomstwa obserwowano niewielkie opóźnienie w rozwoju. Współczynnik przeżycia i masa osesków były nieco mniejsze niż w przypadku najmniejszej dawki odpowiadającej w przybliżeniu 1-krotności i 50-krotności dawki stosowanej u ludzi, wynoszącej 30/18 mg/kg w przeliczeniu na mg/m² pc., odpowiednio dla bromowodorku dekstrometorfanu i siarczanu chinidyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz drukarski

Szelak (20% estryfikowany)
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką posiadającą zabezpieczenie przed dostępem dzieci. Każda butelka jest zapakowana w pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania: 60 kapsułek

Blister z przezroczystego PVC zgrzewany z folią aluminiową. Każdy blister znajduje się w osobnym opakowaniu.

Wielkość opakowania: 13 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera dekstrometorfanu bromowodrek jednowodny, co odpowiada 23,11 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 109,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Ceglastoczerwona kapsułka żelatynowa, rozmiar 1, z napisem „DMO / 30-10” nadrukowanym białym tuszem na kapsułce oraz trzema białymi paskami wzdłuż obwodu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NUEDEXTA jest wskazany do objawowego leczenia nietrzymania afektu (ang. pseudobulbar affect, PBA) u osób dorosłych (patrz punkt 4.4). Skuteczność produktu badano wyłącznie u pacjentów z chorobami zasadniczymi stwardnieniem zanikowym bocznym lub stwardnieniem rozsianym (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu NUEDEXTA wynosi 15 mg/9 mg raz na dobę. Poniżej przedstawiono zalecany schemat dostosowania dawki:

- Tydzień 1 (dni 1–7):
Pacjent powinien przyjmować jedną kapsułkę produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg raz na dobę rano przez pierwsze 7 dni.
- Tygodnie 2–4 (dni 8–28):
Pacjent powinien przyjmować jedną kapsułkę produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg dwa razy na dobę, jedną rano i jedną wieczorem, w odstępie 12 godzin, przez 21 dni.
- Od tygodnia 4:
W przypadku wystąpienia wystarczającej odpowiedzi klinicznej na produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg należy kontynuować podawanie dawek z tygodni 2–4.

W przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg należy przepisać pacjentowi kapsułki NUEDEXTA 23 mg/9 mg do podawania dwa razy na dobę, jedną rano i jedną wieczorem, w odstępie 12 godzin.

Maksymalna dobową dawkę produktu od tygodnia 4. to kapsułki NUEDEXTA 23 mg/9 mg podawane dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci nie powinni przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną przepisaną dawkę o zwykłej porze. W okresie 24 godzin nie należy przyjmować więcej niż 2 kapsułek z zachowaniem 12 godzinnego odstępu między dawkami.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie uwzględniono wystarczającej liczby pacjentów w wieku ≥ 65 lat, aby możliwe było ostateczne ustalenie, czy występuje u nich inna odpowiedź na leczenie w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała podobną farmakokinetykę produktu u pacjentów w wieku <65 lat i ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.4). Jednak ponieważ u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym zaobserwowano tendencję do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, zaleca się dodatkowe monitorowanie działań niepożądanych u tych pacjentów. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min/1,73 m² pc.) potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem tego leku należy oceniać, uwzględniając potrzeby medyczne (patrz punkt 5.2).

Genotyp CYP2D6

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niefunkcyjnym enzymem CYP2D6, zwanych osobami z wolnym metabolizmem (ang. poor metabolisers, PM). Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymu CYP2D6, zwanych osobami z ultraszybkim metabolizmem (ang. ultra-rapid metabolisers, UM), patrz punkt 5.2. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej należy zapoznać się z zalecanym schematem dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Brak jest istotnych zastosowań dla produktu NUEDEXTA u dzieci i młodzieży w celu objawowego leczenia nietrzymania afektu.

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować doustnie w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. W przypadku przyjmowania dwóch kapsułek w ciągu 24 godzin zalecany odstęp między dawkami wynosi 12 godzin. Kapsułki mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z trombocytopenią wywołaną stosowaniem chinidyny, chininy lub meflochiny, zapaleniem wątroby, zahamowaniem czynności szpiku kostnego lub zespołem toczniopodobnym w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie chinidynę, chininę lub meflochinę (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wydłużeniem odstępu QT, wrodzonym zespołem wydłużonego QT lub podejrzeniem wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie tiorydazynę, produkt leczniczy istotnie wydłużający odstęg QT i metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2D6. Interakcja z produktem NUEDEXTA może prowadzić do zwiększonego wpływu na odstęg QT (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym bez wszczepionego rozrusznika serca lub pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO) lub przyjmujący IMAO w ciągu poprzednich 14 dni ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych i potencjalnie śmiertelnych interakcji z tymi lekami, w tym zespołu serotoninowego. Leczenia IMAO nie można rozpocząć przez co najmniej 14 dni po zakończeniu stosowania produktu NUEDEXTA (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Nuedexta jest odpowiedni wyłącznie w leczeniu PBA, a nie w leczeniu innych przyczyn labilności emocjonalnej. PBA jest wywoływane przez choroby neurologiczne wpływające na czynność mózgu lub urazy mózgu i obejmuje epizody niezamierzonego, niekontrolowanego wyrażania emocji w postaci śmiechu i (lub) płaczu, które są niestosowne lub nieproporcjonalne do stanu emocjonalnego bądź nastroju pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Nuedexta pacjentów należy kompleksowo przebadac w celu potwierdzenia rozpoznania PBA. Kluczowa dla rozpoznania jest obecność neurologicznej choroby zasadniczej, znanej z wywoływania PBA, oraz potwierdzenie, że epizody obejmujące wyrażanie emocji są niestosowne lub nieproporcjonalne do stanu emocjonalnego lub nastroju pacjenta.

Trombocytopenia

Chinidyna w dawkach większych niż w produkcie NUEDEXTA może powodować ciężką lub śmiertelną małopłytkowość immunologiczną. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii związanej z mniejszymi dawkami chinidyny zawartej w produkcie NUEDEXTA nie jest znane. Przed wystąpieniem trombocytopenii lub w jej trakcie mogą pojawić się objawy nieswoiste, takie jak zawroty głowy, dreszcze, gorączka, nudności i wymioty. W razie wystąpienia trombocytopenii należy natychmiast przerwać stosowanie produktu NUEDEXTA, chyba że przyczyna wystąpienia trombocytopenii jest wyraźnie niezwiązana z lekiem. Podobnie nie należy ponownie rozpoczynać podawania produktu pacjentom z nadwrażliwością, gdyż trombocytopenia może pojawić się szybciej i w cięższej postaci niż jej pierwszy epizod. Leku nie należy stosować, gdy występuje podejrzenie małopłytkowości immunologicznej wywołanej przez strukturalnie podobne substancje czynne, w tym chininę i meflochinę, ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej. Trombocytopenia związana ze stosowaniem chinidyny zwykle, choć nie zawsze, ustępuje w ciągu kilku dni od przerwania stosowania produktu leczniczego powodującego nadwrażliwość.

Inne reakcje nadwrażliwości

Stosowanie chinidyny w większych dawkach jest również związane z zespołem toczniopodobnym obejmującym zapalenie wielostawowe, niekiedy wraz z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych. Inne powiązania to wysypka, skurcz oskrzeli, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie naczyń, zapalenie błony naczyniowej, obrzęk naczynioruchowy, agranulocytoza, zespół Sjögrena, ból mięśni, zwiększona aktywność enzymów mięśni szkieletowych w surowicy krwi oraz choroba zapalna płuc. Dekstrometorfan można również powiązać z reakcjami nadwrażliwości, w tym pokrzywką, obrzękiem naczynioruchowym i dusznościami.

Hepatotoksyczność

U pacjentów przyjmujących chinidynę zgłaszano zapalenie wątroby, w tym ziarniniakowe zapalenie wątroby, zwykle w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia. Objawami mogą być gorączka, a także trombocytopenia i inne oznaki nadwrażliwości. W razie wystąpienia zapalenia wątroby należy przerwać stosowanie produktu NUEDEXTA, chyba że przyczyna zapalenia nie jest wyraźnie związana z leczeniem. W większości przypadków objawy ustępują po przerwaniu stosowania chinidyny.

Wpływ na serce

Produkt NUEDEXTA może powodować wydłużenie QTc, i w związku z tym wielokształtny częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes. Przed rozpoczęciem leczenia należy wyleczyć hipokaliemię i hipomagnezemię, a w przypadku wskazania klinicznego w trakcie leczenia należy monitorować stężenie potasu i magnezu w surowicy. Rozpoczynając leczenie produktem NUEDEXTA u pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT, należy przeprowadzić ocenę elektrokardiograficzną (EKG) odstępu QT w punkcie początkowym i po upływie 2 godzin od podania pierwszej dawki leku na czczo (co w przybliżeniu odpowiada parametrowi T_{max} chinidyny). Dotyczy to pacjentów z nieprawidłowościami QT w wywiadzie rodzinnym, pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT lub pacjentów z przerostem lewej komory serca (ang. left ventricular hypertrophy, LVH) i (lub) zaburzeniami czynności lewej komory (ang. left ventricular dysfunction, LVD). Wystąpienie LVH i LVD jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem, rozpoznaną chorobą wieńcową lub udarem w wywiadzie.

Szczególne obawy budzą przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT i są metabolizowane głównie przez cytochrom CYP2D6 (patrz poniżej). Jednoczesne stosowanie tiorydazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W trakcie podawania produktu NUEDEXTA jednocześnie z flekainidem, chloropromazyną i haloperydolem należy zachować ostrożność. Wpływ skojarzenia leków na odstęp QT u pacjenta należy monitorować za pomocą EKG przed podaniem i po podaniu dawki leku.

Badanie EKG należy przeprowadzić ponownie, jeśli w trakcie leczenia produktem NUEDEXTA istotnie zmieniły się czynniki ryzyka wydłużenia QTc. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, np. omdlenia lub kołatanie serca, należy przerwać stosowanie produktu NUEDEXTA i dalej monitorować stan pacjenta.

Jednoczesne stosowanie substratów/inhibitorów cytochromu CYP2D6

Chinidyna zawarta w produkcie NUEDEXTA hamuje aktywność cytochromu CYP2D6 u pacjentów, u których nie stwierdzono braku lub niskiej aktywności cytochromu CYP2D6 o uwarunkowaniach genetycznych („osób z wolnym metabolizmem CYP2D6”, patrz podpunkt „Farmakogenomika” w punkcie 5.2). Ze względu na taki wpływ na cytochrom CYP2D6 gromadzenie się substancji leku macierzystego i (lub) niepowodzenie utworzenia czynnego metabolitu może wpłynąć na bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność produktów leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem NUEDEXTA, metabolizowanych przez cytochrom CYP2D6 (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia produktem NUEDEXTA należy ogólnie unikać produktów leczniczych, których metabolizm zależy od cytochromu CYP2D6, zwłaszcza tych ze stosunkowo wąskim indeksem terapeutycznym, o czym należy w stosowny sposób poinformować pacjentów. Jeśli jednoczesne stosowanie leku będącego substratem cytochromu CYP2D6 uznano za konieczne, dawkę tego leku należy zmniejszyć odpowiednio do farmakokinetyki tego substratu (patrz punkt 4.5). Przegląd leków przyjmowanych w danej chwili jest wymaganą częścią badań pacjenta, któremu zaproponowano leczenie produktem NUEDEXTA.

Zespół serotoninowy

W trakcie stosowania produktu NUEDEXTA z innymi lekami serotoninergicznymi może zwiększyć się ryzyko wystąpienia „zespołu serotoninowego” z powodu interakcji farmakodynamicznych. Objawy zespołu serotoninowego obejmują zmiany stanu psychicznego, nadciśnienie, niepokój ruchowy, mioklonie, hipertermię, wzmożenie odruchów (hiperrefleksję), obfite pocenie się, dreszcze i drżenie. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać leczenie. Skojarzenie produktu z IMAO

jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. tricyclic antidepressants, TCA; np. dezypramina, nortryptylina, imipramina, amitryptylina) są metabolizowane przez CYP2D6 i w związku z tym również wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z chinidyną. Ze względu na interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne jednoczesne stosowanie produktu NUEDEXTA i leków z grupy TCA nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent jest jednocześnie leczony selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotonininy (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), należy zachować ostrożność.

Zawroty głowy

Produkt NUEDEXTA może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Należy podjąć środki ostrożności mające na celu zmniejszenie ryzyka upadków, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami ruchowymi wpływającym na chód lub z upadkami w wywiadzie.

Działanie przeciwocholinergiczne chinidyny

Pacjentów należy monitorować pod kątem pogorszenia stanu klinicznego w przebiegu miastonii i innych chorób, których objawy mogłyby ulec nasileniu w wyniku działania przeciwocholinergicznego.

Nadużywanie i uzależnienie od leku

Dekstrometorfan jest niekompetycyjnym antagonistą receptorów NMDA o małym powinowactwie oraz agonistą receptorów sigma-1, który nie był systematycznie badany u zwierząt ani ludzi pod kątem potencjalnego nadużywania, tolerancji lub fizycznego uzależnienia. Jednak zgłoszono przypadki nadużywania dekstrometorfanu, głównie wśród nastolatków.

Ze względu na możliwość nadużywania dekstrometorfanu lekarze powinni zbadać przypadki nadużywania przez pacjentów leków w wywiadzie oraz ściśle obserwować takich pacjenta, czy nie występują u nich oznaki niewłaściwego stosowania lub nadużywania leku (np. rozwoju tolerancji na lek, zwiększenia dawki, zachowania świadczącego o poszukiwaniu środka uzależniającego).

Dodatkowo należy regularnie monitorować utrzymanie się u pacjenta działania leczniczego produktu leczniczego NUEDEXTA stosowanego długotrwale, czy nie występuje tolerancja na lek, w celu dopilnowania, że stosowanie produktu jest wciąż korzystne.

Ostrzeżenie dotyczące laktozy

Produkt NUEDEXTA zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

IMAO

Produkt NUEDEXTA nie wolno stosować z inhibitorami oksydazy monoaminowej (IMAO), takimi jak fenelzyna lub moklobemid, lub u pacjentów, którzy przyjmowali IMAO w ciągu poprzednich 14 dni, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Inhibitory CYP3A4

Chinidyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie leków hamujących aktywność cytochromu CYP3A4 może zwiększyć stężenie chinidyny w osoczu, co mogłoby zwiększyć ryzyko związane z wydłużeniem QTc. W trakcie leczenia produktem NUEDEXTA należy unikać stosowania silnych i umiarkowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4. Są wśród nich m.in. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nefinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, sok grejpfrutowy oraz werapamil. Jeśli jednoczesne leczenie silnymi lub umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 uznano za konieczne,

zaleca się przeprowadzenie oceny elektrokardiograficznej (EKG) odstępu QT, zanim nastąpi podanie produktu NUEDEXTA oraz w kolejnym punkcie czasowym lub punktach czasowych podania leku.

Induktory enzymów wątrobowych

Chinidyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4. Silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, dziurawiec zwyczajny/*Hypericum perforatum*) mogą przyspieszać metabolizm chinidyny, co wywołuje zmniejszenie stężenia leku w osoczu i osłabienie hamowania aktywności cytochromu CYP2D6. Może to prowadzić do wystąpienia mniejszego, potencjalnie subterapeutycznego stężenia dekstrometorfanu w osoczu i zmniejszenia skuteczności produktu NUEDEXTA.

Substraty cytochromu CYP2D6

Chinidyna jest silnym inhibitorem cytochromu CYP2D6. Leczenie produktem NUEDEXTA może w związku z tym powodować zwiększenie stężenia w osoczu i gromadzeniem się podawanych jednocześnie produktów leczniczych, które są w znacznym stopniu metabolizowane przez cytochrom CYP2D6. Substratami cytochromu CYP2D6 są niektóre leki beta-adrenolityczne, takie jak metoprolol, leki przeciwpsychotyczne, takie jak haloperydol, perfenazyna i aripiprazol, leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, imipramina, amitryptylina i dezypramina, chemioterapeutyk tamoksyfen, a także inhibitor transportera noradrenaliny atomoksetyna. Stosowanie tiorydazyny, substratu cytochromu CYP2D6 również powodującego wydłużenie odstępu QT, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania flekainidu, chloropromazyny lub haloperydolu, substratów cytochromu CYP2D6 również powodujących wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

W przypadku proleków, których działanie wynika z aktywności metabolitów wytwarzanych przez cytochrom CYP2D6 (na przykład kodeiny i hydrokodonu, których działanie przeciwbólowe i przeciwkaszlowe występuje po ich przekształceniu odpowiednio w morfinę i hydromorfon), może nastąpić znaczne zmniejszenie skuteczności przez produkt NUEDEXTA ze względu na hamowanie aktywności cytochromu CYP2D6 i w związku z tym zaburzeniami powstawania czynnych metabolitów.

Interakcje z dezypraminą i paroksetyną badano w badaniach klinicznych z udziałem grupy kontrolnej i z zastosowaniem skojarzenia dekstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) niż w tym produkcie leczniczym. Wyniki badania opisano poniżej. Nie prowadzono systematycznych badań żadnych innych interakcji leku z substratami cytochromu CYP2D6.

Dezypramina (substrat cytochromu CYP2D6)

Trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny dezypramina jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2D6. Badanie interakcji między lekami zostało przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia dekstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) oraz dezypraminy 25 mg. Dawka łączona dekstrometorfanu/chinidyny około 8-krotnie zwiększyła stężenie dezypraminy w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie produktu NUEDEXTA i leków z grupy TCA nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Paroksetyna (inhibitor i substrat cytochromu CYP2D6)

Selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) paroksetyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom CYP2D6, a także jest silnym inhibitorem cytochromu CYP2D6. W badaniu interakcji między lekami zastosowano skojarzenie dekstrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) jako dodatku do paroksetyny w stanie stacjonarnym. Narażenie na paroksetynę (AUC_{0-24}) zwiększyło się 1,7 raza, a wartość C_{max} zwiększyła się 1,5 raza. W przypadku jednoczesnego przepisania produktu NUEDEXTA i paroksetyny początkową dawkę paroksetyny należy zmniejszyć. Dawkę paroksetyny można dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej, jednak nie zaleca się przekraczania dawki 35 mg/dobę.

Antagoniści receptora NMDA (memantyna)

Zarówno deksztrometorfan, jak i memantyna, są antagonistami receptorów *N*-metylo-D-asparagianu (NMDA), co może teoretycznie prowadzić do skojarzonego działania na receptory NMDA i potencjalnie zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Badanie interakcji między lekami zostało przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia deksztrometorfanu/chinidyny w większych dawkach (deksztrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg) oraz memantyny 20 mg/dobę. Nie wykryto istotnej różnicy w osoczymym stężeniu deksztrometorfanu i deksztrofanu przed podaniem i po podaniu memantyny, nie wykazano też wpływu na stężenie memantyny w osoczu przed podaniem i po podaniu deksztrometorfanu/chinidyny. Po dodaniu memantyny stężenie chinidyny w osoczu zwiększyło się o 20–30%. Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakodynamicznych.

Digoksyna i inne substraty glikoproteiny P

Chinidyna jest inhibitorem glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie chinidyny i digoksyny, substratu glikoproteiny P, skutkuje nawet dwukrotnym zwiększeniem stężenia digoksyny w surowicy krwi. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt NUEDEXTA należy ściśle monitorować stężenie digoksyny w osoczu i zmniejszyć jej dawkę, jeśli to konieczne. Inne substraty glikoproteiny P, w przypadku których należy rozważyć zmniejszenie dawki, to tikagrelor i eteksylan dabigatranu.

Alkohol

Jeśli produkt leczniczy jest przyjmowany z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, które mogą zwiększyć ryzyko takich działań niepożądanych, jak senność i zawroty głowy, należy zachować ostrożność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu NUEDEXTA u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach (u szczurów i królików) wykazały toksyczny wpływ na rozwój, w tym teratogenność i śmiertelność płodu (patrz punkt 5.3).

Ponieważ produkt leczniczy może uszkadzać płód, nie zaleca się jego stosowania w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Chinidyna jest wydalana z mlekiem ludzkim, natomiast nie wiadomo, czy deksztrometorfan przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu NUEDEXTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt NUEDEXTA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów przed potencjalnymi działaniami produktu związanymi z OUN, takim jak senność, zawroty głowy i omdlenia lub zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8), a także przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w razie występowania tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu NUEDEXTA badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo przez

12 tygodni z udziałem 326 pacjentów z PBA i chorobą zasadniczą ALS (60%) lub MS (40%), a także w otwartej, przedłużonej fazie kontrolnej z udziałem podgrupy pacjentów z tego badania (253 osób) przez dodatkowe 84 dni.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit (takie jak biegunka, nudności), zaburzenia układu nerwowego (takie jak zawroty głowy, ból głowy, senność) oraz zmęczenie.

Wśród ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu NUEDEXTA są spastyczność mięśni, depresja oddechowa oraz zmniejszone nasycenie krwi tlenem.

Dziesięciu pacjentów wycofało się z leczenia w ramach badania ze względu na działania niepożądane, jeden z nich z powodu ciężkiego działania niepożądanego (nasilającej się spastyczności mięśni).

Tabelaryczne podsumowanie dotyczące działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane uznane za przynajmniej potencjalnie związane z leczeniem produktem NUEDEXTA we wspomnianym badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz w otwartej fazie przedłużonej tego badania, pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
	Rzadko	Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	• Tek
	Rzadko	• Bruksizm, stan dezorientacji, pogorszenie nastroju, depresja, dezorientacja, wczesne przebudzenia, spłaszczenie afektu, omamy, impulsywne zachowania, zubożenie, bezsenność, niepokój ruchowy, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, senność
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, nadmierna senność, spastyczność mięśni, omdlenia, upadki
	Rzadko	Zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, dyzartria, zaburzenia ruchowe, parestezja, parapareza, sedacja
Zaburzenia oka	Rzadko	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Choroba lokomocyjna, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Blok przedsionkowo komorowy I stopnia, wydłużenie odstępu QT w EKG
	Rzadko	• Zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, skurcze dodatkowe komorowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	• Krwawienie z nosa, ból gardła i krtani, depresja oddechowa, wodnista wydzielina z nosa, ziewanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, nudności

	Niezbyt często	Ból brzucha, zaparcie, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, dyskomfort w żołądku, wymioty
	Rzadko	Nieprawidłowe stolce, dyspepsja, zapalenie żołądka, osłabienie czucia w jamie ustnej, parestezja w jamie ustnej, ból odbytu, suchość języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (GGT, AspAT, AlAT)
	Rzadko	Kamienie żółciowe, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Rumień, nadmierna potliwość, osłabienie czucia na twarzy, nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
	Rzadko	Sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból mięśni, ból szyi i ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Zaburzenia seksualne
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Astenia, drażliwość
	Rzadko	Dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie gorąca, zaburzenia chodu, choroba grypopodobna, gorączka, zmniejszone nasycenie krwi tlenem
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko	Urazy kostne

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ocena i leczenie przedawkowania są oparte na doświadczeniu z poszczególnymi składnikami produktu — dekstrometorfanem i chinidyną. Chinidyna hamuje metabolizm dekstrometofanu, w związku z tym działania niepożądane wywołane przedawkowaniem produktu NUEDEXTA mogą być cięższe lub utrzymywać się dłużej niż w przypadku przedawkowania samego dekstrometofanu.

Podczas opracowywania tego produktu leczniczego badano skojarzenie dawek dekstrometofanu/chinidyny zawierające maksymalnie 6-krotnie większą dawkę dekstrometofanu i 12-krotnie większą dawkę chinidyny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, zawroty głowy i ból głowy o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Dekstrometorfan

Działania niepożądane w przypadku przedawkowania dekstrometofanu to nudności, wymioty, osłupienie, śpiączka, depresja oddechowa, napady padaczkowe, tachykardia, nadpobudliwość oraz psychoza toksyczna. Inne działania niepożądane to ataksja, oczopląs, dystonia, niewyraźne widzenie

oraz zmiany w odruchach mięśniowych. Dekstrometorfan może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, które jest jeszcze większe w przypadku przedawkowania, zwłaszcza jeśli jest on przyjmowany z innymi lekami serotoninergicznymi, SSRI lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Chinidyna

Najpoważniejszymi działaniami w przypadku ostrego przedawkowania są arytmia komorowa i niedociśnienie. Innymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania mogą być wymioty, biegunka, szumy uszne, utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, fotofobia, ból głowy, dezorientacja i majaczenie.

Choć lecznicze dawki chinidyny stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub malarii są ogólnie ≥ 10 -krotnie większe od dawki chinidyny w tym produkcie leczniczym, poziom narażenia na chinidynę w następstwie przedawkowania produktu NUEDEXTA może być przyczyną wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, w tym wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes.

Leczenie w razie przedawkowania

Chinidyna

Leczenie działań związanych z sercem (hemodynamicznie niestabilnego wielokształtnego częstoskurczu komorowego, w tym torsades de pointes) polega na natychmiastowej kardiowersji lub natychmiastowej stymulacji wymuszonej. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania innych leków przeciwaritmicznych klasy I (prokainamid) lub klasy III. Leczenie niedociśnienia oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych powinno być skupione na łagodzeniu tych objawów oraz zapewnieniu wsparcia pacjentowi. Podawanie węgla aktywnego w standardowej dawce 1 g/kg w odstępach od 2 do 6 godzin w postaci zawiesiny 8 mL/kg wody z kranu może zwiększyć eliminację chinidyny z organizmu; środka tego należy unikać w przypadku niedrożności jelit. Nie wykazano korzystnego działania sposobów opartych na zakwaszaniu moczu i dializach. Należy przerwać stosowanie leków spowalniających eliminację chinidyny (cymetydyna, inhibitory anhidrazy węglanowej, diuretyki tiazydowe), chyba że jest to bezwzględnie wymagane.

Dekstrometorfan

Leczenie w przypadku przedawkowania dekstrometorfanu powinno być skupione na łagodzeniu objawów i zapewnieniu wsparcia pacjentowi. Przydatne może być płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy; kod ATC: N07XX59

Bromowodorek dekstrometorfanu jest składnikiem farmakologicznie czynnym wpływającym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Siarczan chinidyny jest swoistym inhibitorem metabolizmu oksydacyjnego zależnego od cytochromu CYP2D6, stosowanym w celu zwiększenia biodostępności ogólnoustrojowej dekstrometorfanu.

Mechanizm działania

Nie jest znany dokładny mechanizm, za pośrednictwem którego dekstrometorfan wykazuje działanie lecznicze u pacjentów z nietrzymaniem afektu. Chinidyna podwyższa osoczowe stężenie dekstrometorfanu poprzez kompetencyjne hamowanie aktywności cytochromu P450 2D6 (CYP2D6), katalizatora głównego szlaku biotransformacji dekstrometorfanu.

Działanie farmakodynamiczne

Dekstrometorfan jest agonistą receptorów sigma-1 oraz niekompetycyjnym antagonistą receptorów NMDA. Dodatkowo wykazuje on powinowactwo do transportera serotoniny (SERT) oraz receptora 5-HT_{1B/D}. Uważa się, że wiążąc się z receptorami NMDA, sigma-1, SERT oraz 5-HT_{1B/D}, deksrometorfan ma działanie modulujące względem przewodnictwa nerwowego zależnego od glutaminianu, monoamin (w tym serotoniny) oraz działania kanałów jonowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność deksrometorfanu/chinidyny w leczeniu PBA wykazano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną, z udziałem osób z PBA i chorobą zasadniczą stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) lub stwardnieniem rozsianym (MS). U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia rozpoznano PBA obejmujące epizody niezamierzonego, niekontrolowanego wyrażania emocji w postaci śmiechu i (lub) płaczu, które są niestosowne lub nieproporcjonalne do stanu emocjonalnego lub nastroju pacjenta.

Punktami końcowymi skuteczności w każdym z badań była „liczba epizodów śmiechu lub płaczu” (epizodów PBA) oraz wyników oceny osób badanych w skali CNS-LS (Center for Neurologic Studies - Lability Scale) — zweryfikowanego, 7-elementowego kwestionariusza do samodzielnego wypełnienia, który umożliwia ilościową ocenę częstości i ciężkości epizodów PBA. Zakres wyników oceny w skali CNS-LS obejmuje punktację od 7 (brak objawów) do maksymalnie 35.

• Badanie główne (07-AVR-123)

W tym trwającym 12 tygodni badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo 326 osób badanych z PBA i chorobą zasadniczą ALS lub MS przydzielono losowo do grup otrzymujących produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n = 107), produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n = 110) lub placebo (n = 109) przez okres 12 tygodni.

Wiek osób badanych wynosił od 25 do 80 lat, a średnia wieku wynosiła około 51 lat. Około 74% z nich było rasy białej, 4% było rasy czarnej, 1% był pochodzenia azjatyckiego, a 19% — pochodzenia latynoskiego. 60% osób badanych miało chorobę zasadniczą ALS, a 40% osób badanych miało chorobę zasadniczą MS. U wszystkich osób badanych występowały istotne klinicznie objawy PBA, z wynikiem w skali CNS-LS wynoszącym 13 lub więcej.

Średnia dobową częstość występowania epizodów PBA w punkcie początkowym badania (obliczona na podstawie całkowitej liczby epizodów zgłoszonych do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia) wynosiła 4,7 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg oraz 4,5 w grupie osób przyjmujących placebo.

Średni wynik oceny w skali CNS-LS w punkcie początkowym badania wynosił 19,8 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 w grupie osób przyjmujących produkt NUEDEXTA 15 mg/9 mg oraz 19,9 w grupie osób przyjmujących placebo.

W celu dokonania oceny danych długoterminowych 253 osobom badanym, które ukończyły fazę badania prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, zaproponowano wzięcie udziału w otwartej fazie przedłużonej, w trakcie której podawano produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg przez kolejne 84 dni.

Częstość występowania epizodów PBA, mierzona na podstawie „liczby epizodów” w obu grupach osób przyjmujących produkt NUEDEXTA, w przebiegu badania uległa istotnemu obniżeniu w postaci przyrostowej redukcji odpowiednio o 47% i 49% w stosunku do grupy osób przyjmujących placebo ($p < 0,0001$ w przypadku obu porównań).

Średnia wyników oceny w skali CNS-LS uzyskana metodą najmniejszych kwadratów uległa istotnemu zmniejszeniu na końcu okresu leczenia w przypadku obu leczonych grup w porównaniu z grupą osób przyjmujących placebo (zmniejszenie o 8,2 punktu w przypadku produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg, o 7,5 punktu w przypadku produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg oraz 5,7 punktu w

przypadku placebo). Graniczny poziom istotności w porównaniu produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg z placebo wynosił $p = 0,0002$, a w porównaniu produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg z placebo wynosił $p = 0,008$.

Trwająca 12 tygodni faza otwarta badania (podczas której wszystkie osoby badane otrzymywały produkt NUEDEXTA 23 mg/9 mg) wykazała utrzymanie się działania zaobserwowanego w okresie z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

- Badania ze skojarzeniem deksklorofanu/chinidyny w większych dawkach

Przeprowadzono dwa dodatkowe badania fazy III z użyciem kombinacji wyższych dawek deksklorofanu 23 mg/chinidyna 26 mg. Użycie w badaniach wyższej dawki chinidyny miało spowodować wystąpienie w przybliżeniu 1,6 raza większego narażenia na deksklorofan niż w przypadku produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Pierwsze badanie prowadzono przez 4 tygodnie z udziałem osób badanych z PBA i chorobą zasadniczą ALS, a drugie badanie prowadzono przez 12 tygodni z udziałem osób badanych z chorobą zasadniczą MS. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, wynik oceny w skali CNS-LS, a także drugorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, „liczba epizodów śmiechu lub płaczu”, uległy statystycznie istotnemu zmniejszeniu w wyniku leczenia skojarzonego deksklorofanem i chinidyną.

W trwającym 12 miesięcy otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leku, w którym również użyto kombinacji wyższych dawek deksklorofanu 23 mg/chinidyna 26 mg, udział wzięło 553 osób z PBA związanych z 34 różnymi chorobami neurologicznymi. U około 30% uczestników badania postawiono rozpoznanie chorób innych niż ALS i MS, takich jak udar, urazowe uszkodzenie mózgu, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera i inne typy demencji, pierwotne stwardnienie boczne, postępujące porażenie opuszkowe oraz postępujące porażenie nadjądrowe. W badaniu tym zebrano wyłącznie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów w tym zakresie.

- Badania mające na celu ocenę wpływu na serce

Wpływ produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg (podawanego w 7 kolejnych dawkach) na wydłużenie QTc oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym (oprócz moksyflokscyny), kontrolowanym placebo i z aktywną kontrolą (moksyflokscyna w dawce 400 mg), skrzyżowanym badaniu, prowadzonym na czczo, u 50 zdrowych mężczyzn i kobiet z genotypem CYP2D6 odpowiadającym osobom z szybkim metabolizmem (EM). Średnia zmiana wartości QTcF wynosiła 6,8 ms w przypadku produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg oraz 9,1 ms w przypadku leku referencyjnego zastosowanego jako kontrola pozytywna (moksyflokscyny). Maksymalna średnia (górna granica 95% przedziału ufności) różnica w porównaniu z placebo po poprawce uwzględniającej wartość początkową wynosiła 10,2 (12,6) ms. Taka dawka testowa wystarczy do uzyskania ekspozycji w stanie stacjonarnym u pacjentów z fenotypem EM względem cytochromu CYP2D6.

Wpływ stosowania supratęrapeutycznych dawek deksklorofanu/chinidyny (23 mg/26 mg oraz 46 mg/53 mg, podawanych w 7 kolejnych dawkach) na wydłużenie QTc oceniono w randomizowanym, naprzemiennym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz dodatkową otwartą grupą kontrolną przyjmującą kontrolę pozytywną (moksyflokscyna 400 mg) i liczącą 36 zdrowych ochotników. Maksymalna średnia (górna granica 95% przedziału ufności) różnica w porównaniu z placebo po poprawce uwzględniającej wartość początkową wynosiła 10,2 (14,6) i 18,4 (22,7) ms po podaniu deksklorofanu/chinidyny odpowiednio w dawkach 23 mg/26 mg i 46 mg/53 mg. Supratęrapeutyczne dawki są wystarczające do uzyskania zwiększonego narażenia na chinidynę ze względu na interakcje między lekami i niewydolność narządów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego NUEDEXTA we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży z PBA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczym i wielokrotnym podaniu skojarzenia dawek w postaci produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg u osób badanych wystąpiło około 20-krotne zwiększenie narażenia na dekstrometorfan w porównaniu z osobami, którym podawano dekstrometorfan bez chinidyny.

Po wielokrotnym podaniu dawek produktów NUEDEXTA 23 mg/9 mg i NUEDEXTA 15 mg/9 mg maksymalne stężenie (C_{max}) dekstrometorfanu w osoczu było osiągane po około 3–4 godzinach od podania, a maksymalne stężenie chinidyny w osoczu było osiągane po około 2 godzinach od podania.

U osób z szybkim metabolizmem średnie wartości parametrów C_{max} i AUC_{0-12} w przypadku dekstrometorfanu i dekstrorfanu zwiększyły się wraz ze zwiększeniem dawki dekstrometorfanu z 15 mg do 23 mg, a średnie wartości parametrów C_{max} i AUC_{0-12} w przypadku chinidyny były podobne.

Średnia wartość C_{max} chinidyny w osoczu po zastosowaniu produktu NUEDEXTA 15 mg/9 mg podawanego dwa razy na dobę u osób badanych z PBA wyniosła od 1% do 3% stężeń leczniczych związanych ze skutecznością przeciwaritmiczną (od 2 do 5 µg/mL).

Produkt NUEDEXTA może być przyjmowany niezależnie od spożywanych posiłków, gdyż pokarm nie wpływa w sposób istotny na narażenie na dekstrometorfan i chinidynę.

Dystrybucja

Po podaniu produktu złożonego wiązanie z białkami pozostaje zasadniczo takie same jak po podaniu poszczególnych składników z osobna; dekstrometorfan wiąże się z białkami w około 60–70%, a chinidyna — w około 80–89%.

Metabolizm i eliminacja

Dekstrometorfan jest szybko metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2D6 do głównego metabolitu, dekstrorfanu, który podlega szybkiej glukuronidacji i eliminacji przez nerki. Chinidyna wchodząca w skład produktu NUEDEXTA służy jako wybiórczy inhibitor metabolizmu oksydacyjnego dekstrometorfanu zależnego od cytochromu CYP2D6, przez co powoduje zwiększenie stężenia dekstrometorfanu w osoczu. Uważa się, że w obecności chinidyny metabolizm oksydacyjny zależny od cytochromu CYP3A4 odgrywa większą rolę w eliminacji dekstrometorfanu.

Po podaniu produktu NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 osobom z szybkim metabolizmem okres półtrwania dekstrometorfanu w fazie eliminacji wynosił 18,8 godziny, a okres półtrwania chinidyny w fazie eliminacji wynosił 9,6 godziny.

Chinidyna jest metabolizowana przez cytochrom CYP3A4. Istnieje kilka hydroksylowanych metabolitów chinidyny. Głównym metabolitem jest 3-hydroksychinidyna, uważana za posiadającą co najmniej połowę aktywności farmakologicznej chinidyny w odniesieniu do wpływu na serce, takiego jak wydłużenie odstępu QT. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące wielkości wpływu inhibitorów cytochromu CYP3A4 na parametry farmakokinetyczne chinidyny i jej metabolitów, w tym zdolność do kumulacji w stanie stacjonarym.

W przypadku gdy pH moczu wynosi mniej niż 7, około 20% podanej chinidyny pojawia się w nim w niezmienionej postaci, ale zawartość tej frakcji spada do zaledwie 5%, gdy odczyn moczu jest bardziej zasadowy. Klirens nerkowy obejmuje zarówno filtrację kłębuszkową, jak i czynne wydzielanie kanalikowe, którym przeciwdziała (zależna od pH) resorpcja kanalikowa.

Liniowość lub nielineowość

Stężenie dekstrometorfanu/dekstorfanu w osoczu jest proporcjonalne do dawki dekstrometorfanu w obecności stałej dawki chinidyny, takiej jak ta zawarta w produkcie NUEDEXTA. Stężenie chinidyny w osoczu jest proporcjonalne do dawki chinidyny.

Badania *in vitro* dotyczące interakcji z cytochromem CYP P450

Zdolność dekstrometorfanu i chinidyny do hamowania lub indukowania cytochromu P450 oceniono *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów. Dekstrometorfan nie hamował (<20% inhibicji) aktywności żadnego z testowanych izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4, obecnych w mikrosomach ludzkiej wątroby w stężeniach do 5 µM. Chinidyna nie hamowała (<30% inhibicji) aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ani CYP3A4, obecnych w ludzkich mikrosomach w stężeniach do 5 µM. Chinidyna hamowała aktywność CYP2D6 przy dawce powodującej 50% maksymalnej inhibicji (IC₅₀) wynoszącej mniej niż 0,05 µM. Ani dekstrometorfan, ani chinidyna nie powodowały aktywacji CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4, obecnych w ludzkich hepatocytach w stężeniach do 4,8 µM.

Badania *in vitro* dotyczące interakcji z transporterami

Na podstawie wyników badań dotyczących hamowania aktywności transporterów w trakcie leczenia produktem NUEDEXTA nie oczekuje się występowania interakcji między lekami, które byłyby związane z hamowaniem aktywności P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3 lub BSEP przez dekstrometorfan. Wykazano, że dekstrometorfan jest słabym/umiarkowanie silnym inhibitorem transportera OCT1 *in vitro*. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do leków będących substratami OCT1, takich jak metformina, jest nieznane.

Na podstawie informacji zawartych w cytowanym piśmiennictwie nie oczekuje się występowania interakcji między lekami w wyniku hamowania aktywności OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 i MATE2-K przez chinidynę.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dekstrometorfanu/chinidyny nie była systematycznie badana u osób w podeszłym wieku (w wieku >65 lat), choć osoby takie włączano do programu badań klinicznych (14% uczestników ≥65 lat, 2% >75 lat).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki z udziałem 170 osób badanych (148 osób w wieku <65 lat i 22 osoby w wieku ≥65 lat), którym podawano dekstrometorfan 23 mg/chinidynę 26 mg, wykazano podobną farmakokinetykę u osób badanych w wieku <65 lat i ≥65 lat.

Płeć

Populacyjna analiza farmakokinetyki, przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od 109 osób (75 mężczyzn; 34 kobiety), nie wykazała widocznych różnic w farmakokinetyce dekstrometorfanu/chinidyny między przedstawicielami obu płci.

Rasa

Populacyjna analiza zależności farmakokinetyki od rasy, przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od 109 osób badanych (21 osób rasy białej, 71 osób rasy latynoskiej, 18 osób rasy czarnej) wykazała brak widocznych różnic w farmakokinetyce dekstrometorfanu/chinidyny między przedstawicielami różnych ras.

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawki skojarzonej dekstrometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg, podawanej dwa razy na dobę 12 osobom badanym z zaburzeniem czynności nerek o łagodnym (Cl_{CR} 50–80 mL/min) lub umiarkowanym (Cl_{CR} 30–50 mL/min) nasileniu (po 6 osób), w porównaniu z 9 osobami zdrowymi (dobranymi do osób z zaburzeniem czynności nerek pod względem płci, wieku i

masy ciała), u osób badanych z zaburzeniem czynności nerek występowała niewielka różnica w farmakokinetyce chinidyny lub deksklorometorfanu w porównaniu z osobami zdrowymi. W związku z tym w przypadku zaburzenia czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu nie jest konieczne dostosowanie dawki. Deksklorometorfanu/chinidyny nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawki skojarzonej deksklorometorfan 23 mg/chinidyna 26 mg, podawanej dwa razy na dobę 12 osobom badanym z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z oceną w skali Child-Pugh; po 6 osób), w porównaniu z 9 osobami zdrowymi (dobranymi do osób z zaburzeniem czynności wątroby pod względem płci, wieku i masy ciała), u osób badanych z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wykazano podobne parametry AUC i C_{max} oraz klirens deksklorometorfanu w porównaniu z osobami zdrowymi. Zaburzenie czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego miało znikomy wpływ na farmakokinetykę chinidyny. Klirens chinidyny pozostaje bez zmian, choć występuje zwiększenie objętości dystrybucji prowadzące do wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby stwierdzano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych. W związku z tym u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowanie dawki, choć należy rozważyć prowadzenie dodatkowego monitoringu działań niepożądanych u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Podczas zwiększenia dawki u tych pacjentów, jeśli jest to uzasadnione, należy zachować ostrożność. Ani samego deksklorometorfanu, ani deksklorometorfanu/chinidyny nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Farmakogenomika

Chinidyna wchodząca w skład produktu ma hamować aktywność cytochromu CYP2D6, aby umożliwić osiągnięcie wyższego narażenia na deksklorometorfan w porównaniu z podawaniem samego deksklorometorfanu. Ogólnie u ok. 7–8% osób rasy białej, 3–6% osób rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego, 2–3% osób pochodzenia arabskiego oraz 1–2% osób pochodzenia azjatyckiego występuje brak możliwości metabolizowania substratów cytochromu CYP2D6 i osoby te są sklasyfikowane jako osoby z wolnym metabolizmem (PM). Nie oczekuje się, że chinidyna wchodząca w skład produktu zwiększy skuteczność produktu NUEDEXTA w grupie PM, ale wciąż możliwe jest występowanie działań niepożądanych.

U około 1–10% osób rasy białej i 30% osób rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego, 12–40% osób pochodzenia arabskiego oraz 1% osób pochodzenia azjatyckiego występuje zwiększona aktywność metaboliczna substratów cytochromu CYP2D6 i osoby te są sklasyfikowane jako osoby z ultraszybkim metabolizmem (UM). U takich pacjentów z grupy UM deksklorometorfan jest metabolizowany szybko, co prowadzi do wystąpienia mniejszego, potencjalnie subterapeutycznego stężenia leku.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyki deksklorometorfanu/chinidyny nie badano u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia związanego z genotoksycznością, rakotwórczością czy zaburzeniem płodności przez produkt.

W badaniach toksycznego wpływu na zarodek/płód oraz toksycznego wpływu na rozwój potomstwa (u szczurów i królików) z zastosowaniem bromowodorku deksklorometorfanu/siarczanu chinidyny w przypadku dawek średnich i dużych obserwowano nieprawidłowości, w tym zmniejszone kostnienie, w porównaniu z najmniejszą dawką u szczurów, co w przybliżeniu odpowiada 1-krotności i 50-krotności dawki stosowanej u ludzi, wynoszącej odpowiednio 30/18 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m^2 pc. Dawka niewykazująca działania u królików jest odpowiednio 2 i 60 razy większa niż RHD.

W badaniu dotyczącym wpływu na rozwój w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu w przypadku dawek średnich i dużych u potomstwa obserwowano niewielkie opóźnienie w rozwoju. Współczynnik przeżycia i masa osesków były nieco mniejsze niż w przypadku najmniejszej dawki odpowiadającej w przybliżeniu 1-krotności i 50-krotności dawki stosowanej u ludzi, wynoszącej 30/18 mg/kg w przeliczeniu na mg/m² pc., odpowiednio dla bromowodorku dekstrometorfanu i siarczanu chinidyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz drukarski

Szelak (20% estryfikowany)
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką posiadającą zabezpieczenie przed dostępem dzieci. Każda butelka jest zapakowana w pudełko tekturowe.
Wielkość opakowania: 60 kapsulek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/833/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURL list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwym organem krajowym uruchomienie programu edukacyjnego.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby po przeprowadzeniu dyskusji i uzgodnień z właściwymi organami krajowymi poszczególnych państw członkowskich, w których lek Nuedexta jest

wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy mieliby przepisywać lek Nuedexta, otrzymali następujące dokumenty:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)
- materiały edukacyjne dla personelu medycznego
- karty ostrzeżeń dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla personelu medycznego powinny pomagać w gromadzeniu i ocenie przed rozpoczęciem leczenia produktem Nuedexta istotnych danych pacjenta dotyczących występujących chorób i przyjmowanych jednocześnie leków. Ponadto materiały te powinny zawierać informacje dotyczące poniższych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem oraz działań koniecznych do zmniejszenia ryzyka:

- stosowanie niezgodne ze wskazaniami (Off-label use)
- reakcje alergiczne
- wpływ na czynność serca (wydłużenie odstępu QT), w tym występujące wcześniej choroby układu krążenia i istotne klinicznie zaburzenia gospodarki elektrolitowej
- interakcje między lekami, w tym informacje dotyczące substratów i inhibitorów cytochromu CYP2D6
- zespół serotoninowy
- jednoczesne podawanie silnego inhibitora cytochromu CYP3A4
- niewłaściwe stosowanie lub nadużywanie leku.

Karty ostrzeżeń dla pacjenta należy udostępnić wszystkim pacjentom z zaleceniem, aby nosili je zawsze przy sobie. Karta powinna zawierać szczegółowe informacje w celu ostrzeżenia personelu medycznego o tym, że pacjent jest leczony produktem Nuedexta, i o możliwości interakcji podczas leczenia pacjenta produktem Nuedexta, gdy dodawane jest inne leczenie.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ (60 kapsulek twardych) — NUEDEXTA
15 mg/9 mg kapsułki**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde

dekstrometorfan/chinidyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera dekstrometorfanu bromowodorek jednowodny, co odpowiada 15,41 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/833/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI (60 kapsulek twardych) — NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde

dekstrometorfan/chinidyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera dekstrometorfanu bromowodurek jednowodny, co odpowiada 15,41 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, równoważny 8,69 mg chinidyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/833/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ (60 kapsulek twardych) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsułki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsułki twarde

dekstrometorfan/chinidyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera jednowodny bromowoderek dekstrometorfanu, co odpowiada 23,11 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/833/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SZYBEMEM BRAILLE'A

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI (60 kapsulek twardych) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsułki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsułki twarde

dekstrometorfan/chinidyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera dekstrometorfanu bromowodorek jednowodny, co odpowiada 23,14 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/833/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

/

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki: OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 13 KAPSULEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde

dekstrometorfan/chinidyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera dekstrometorfanu bromowoderek jednowodny, co odpowiada 15,41 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

13 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Aby uzyskać dostęp do kapsułek:

1. Ścisnąć i przytrzymać za wypustki powyżej i poniżej (▼ ▲)
2. Wyciągnąć kartę z prawej strony (➤)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/833/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE BLISTRA (13 kapsulek twardych) — NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde

dekstrometorfan/chinidyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

DNI 1–7

Dzień 1

Dzień 2

Dzień 3

Dzień 4

Dzień 5

Dzień 6

Dzień 7

POCZĄTEK — DZIEŃ 8

Dzień 8

Dzień 9

Dzień 10

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsułki twarde
NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsułki twarde
dekstrometorfan/chinidyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NUEDEXTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NUEDEXTA
3. Jak przyjmować lek NUEDEXTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NUEDEXTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NUEDEXTA i w jakim celu się go stosuje

Lek **NUEDEXTA** zawiera dwie substancje czynne:

- Dekstrometorfan wpływa na czynność mózgu.
- Chinidyna zwiększa ilość deksametofanu w organizmie, hamując rozkład deksametofanu w wątrobie.

Lek **NUEDEXTA** stosuje się w leczeniu nietrzymania afektu (ang. pseudobulbar affect, PBA) u osób dorosłych. PBA jest chorobą neurologiczną cechującą się epizodami niezamierzonego i niekontrolowanego śmiechu i (lub) płaczu, które nie odpowiadają stanowi emocjonalnemu lub nastrojowi pacjenta.

Lek **NUEDEXTA** może przyczynić się do rzadszego występowania epizodów PBA.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NUEDEXTA

Kiedy nie przyjmować leku NUEDEXTA

- jeśli pacjent ma uczulenie na deksametofan, chinidynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli w przeszłości u pacjenta występowała mała liczba krwinek w wywiadzie, wywołana przez chinidynę, chininę lub meflochinę (może powodować skłonność do łatwiejszego niż zwykle powstawania krwawień lub siniaków);
- jeśli w przeszłości u pacjenta występowała choroba wątroby (zapalenie wątroby), wywołana przez chinidynę;
- w przypadku występowania choroby zwanej zespołem toczniopodobnym w wywiadzie, wywołanej przez chinidynę (może powodować bóle stawów, wysypkę skórą, nadmierną wrażliwość skóry na słońce i ogólnie złe samopoczucie);
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zawierające chinidynę, chininę lub meflochinę. Są to leki stosowane w leczeniu malarii lub zaburzeń rytmu serca;
- jeśli pacjent ma problemy związane z sercem, nazywane całkowitym blokiem serca lub zespołem długiego QT, lub miał wielokształtny częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes;

- jeśli pacjent przyjmuje lek o nazwie tiorydazyna, stosowany w leczeniu chorób psychicznych i mogący wpływać na czynność serca;
- jeśli pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował w ciągu ostatnich dwóch tygodni niektóre leki przeciwdepresyjne zwane inhibitorami oksydazy monoaminowej (IMAO), takie jak fenelzyna i moklobemid.

Jeśli pacjent nie ma pewności, czy dotyczy go któryś z powyższych przypadków, powinien zwrócić się do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem i po przyjęciu leku NUEDEXTA należy zwrócić się do lekarza, jeśli:

- u pacjenta lub w jego rodzinie występuje lub występowała jakakolwiek choroba lub dolegliwość związana z sercem. Lek ten może zmieniać rytm serca. W przypadku występowania u pacjenta pewnych problemów z sercem lub przyjmowania obecnie niektórych innych leków stosowanie leku NUEDEXTA może nie być właściwe lub lekarz może uznać, że konieczne jest monitorowanie czynności serca pacjenta podczas rozpoczęcia stosowania leku NUEDEXTA;
- występują takie objawy jak kołatanie lub omdlenia, które mogą być objawem problemów z sercem;
- po przyjęciu leku występują objawy reakcji alergicznej, takie jak obrzęk gardła lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy, gorączka, wysypka lub pokrzywka;
- występują takie objawy jak siniaki, krwawienie pod skórą, z nosa i (lub) z dziąseł, gdyż mogą to być objawy występowania małej liczby komórek krwi zwanych płytkami (trombocytopenia);
- występują takie objawy jak zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz, nudności lub wymioty, utrata apetytu, ból brzucha i gorączka, gdyż mogą to być objawy zapalenia wątroby wywołanego przez leki;
- występuje choroba zwana miastenią (nerwowo-mięśniowa choroba autoimmunologiczna powodująca osłabienie mięśni i szybkie męczenie się);
- występują problemy z wątrobą lub nerkami. Zależnie od tego, jak ciężkie są te dolegliwości, lekarz może rozważyć, czy lek ten jest właściwy dla pacjenta i monitorować jego stosowanie w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych;
- występuje skłonność do upadków. Lek ten może powodować zawroty głowy i może wystąpić konieczność omówienia z lekarzem właściwych środków ostrożności w celu zmniejszenia ryzyka upadków;
- kiedykolwiek wystąpiła ciężka choroba zwana „zespołem serotoninowym”, która może być wywołana przez niektóre leki, np. przeciwdepresyjne. Do objawów zespołu serotoninowego należą: pobudzenie, wysokie ciśnienie krwi, niepokój ruchowy, kurcze i drżenie mięśni, wysoka temperatura ciała, nadmierna potliwość, dreszcze oraz drżenie;
- w przeszłości pacjent nadużywał leków. Lekarz będzie ściśle monitorował pacjenta, czy nie występują objawy niewłaściwego stosowania lub nadużywania leku NUEDEXTA.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów należy przerwać przyjmowanie leku NUEDEXTA i natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Leku NUEDEXTA nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek NUEDEXTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Bardzo ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych poniżej, gdyż nigdy nie powinny być one przyjmowane jednocześnie z lekiem NUEDEXTA:

- leki zawierające chinidynę, chininę lub meflochinę. Są to leki stosowane w leczeniu malarii lub zaburzeń rytmu serca;

- tiorydazyna, lek stosowany w leczeniu schizofrenii i psychozy, który może wpływać na czynność serca;
- niektóre leki przeciwdepresyjne, zwane inhibitorami oksydazy monoaminowej (IMAO, np. fenelzyna i moklobemid). Pacjent nie powinien przyjmować leku NUEDEXTA, jeśli w ciągu ostatnich dwóch tygodniach stosował te leki przeciwdepresyjne, a także powinien odczekać 14 dni po zakończeniu przyjmowania leku NUEDEXTA, zanim rozpocznie stosowanie IMAO.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, powinien powiedzieć o tym lekarzowi, gdyż konieczne będzie monitorowanie stanu pacjenta, czy nie występują u niego działania niepożądane:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak ketokonazol, itraconazol, flukonazol;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV i choroby AIDS, takie jak atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, amprenawir, fosamprenawir;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy, zawierające klarytromycynę, telitromycynę, erytromycynę i ryfampicynę;
- leki stosowane w leczeniu różnych chorób serca, takie jak diltiazem, werapamil, digoksyna, flekainid i leki beta-adrenolityczne (takie jak metoprolol);
- leki stosowane w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom w trakcie chemioterapii i po zabiegach chirurgicznych, takie jak aprepitant;
- niektóre leki stosowane w leczeniu depresji, w tym nortryptylina, dezypramina, paroksetyna, imipramina i amitryptylina, nefazodon;
- dziurawiec zwyczajny, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji;
- leki stosowane w leczeniu schizofrenii i innych zaburzeń psychicznych, takie jak haloperydol, perfenazyna, aripiprazol i chloropromazyna;
- pewne leki stosowane w zapobieganiu powstawaniu skrzepów krwi u pacjentów z chorobami serca i zagrożonych wystąpieniem udaru, takie jak tikagrelor i eteksylan dabigatranu;
- tamoksyfen, stosowany w leczeniu lub zapobieganiu niektórym nowotworom;
- atomoksetyna, stosowana w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD);
- leki stosowane w łagodzeniu bólu i (lub) kaszlu, takie jak kodeina i hydrokodon;
- leki stosowane w leczeniu padaczki lub drgawek, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital.

Lekarz będzie ściśle monitorował pacjenta, czy nie występują u niego działania niepożądane i (lub) konieczne jest dostosowanie dawki drugiego leku lub leku NUEDEXTA.

Stosowanie leku NUEDEXTA z jedzeniem, piciem i alkoholem

W okresie przyjmowania leku NUEDEXTA nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów, gdyż mogłoby to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku spożywania alkoholu w okresie przyjmowania leku NUEDEXTA należy zachować ostrożność, gdyż może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i senność.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, gdy planuje ciążę lub gdy nie stosuje skutecznej antykoncepcji, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Lek NUEDEXTA może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, dlatego jego stosowanie w trakcie ciąży lub przez kobiety w okresie rozrodczym niestosujące antykoncepcji jest niezalecane. Lekarz omówi z pacjentem ryzyko i korzyści płynące ze stosowania tego leku w wymienionych sytuacjach.

Nie wiadomo, czy substancje czynne zawarte w produkcie NUEDEXTA przenikają do mleka ludzkiego. Lekarz zdecyduje, czy wskazane jest przyjmowanie tego leku w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek NUEDEXTA może powodować zawroty głowy. W przypadku ich wystąpienia nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn.

Lek NUEDEXTA zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek NUEDEXTA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Początek leczenia (pierwsze 4 tygodnie):

Lekarz rozpocznie leczenie od leku NUEDEXTA w kapsułkach 15 mg/9 mg, który należy przyjmować w następujący sposób:

- Przez pierwsze siedem dni leczenia: jedna kapsułka na dobę, przyjmowana rano.
- Od ósmego dnia leczenia: dwie kapsułki na dobę, jedna przyjmowana rano i jedna wieczorem w odstępie 12 godzin.

Po 4 tygodniach:

Lekarz przeprowadzi dokładne badania. W zależności od reakcji na leczenie lekarz może zdecydować o:

- kontynuacji leczenia lekiem NUEDEXTA w kapsułkach 15 mg/9 mg lub
- zwiększeniu dawki leku i przepisaniu leku NUEDEXTA w kapsułkach 23 mg/9 mg.

Niezależnie od tego, jaką moc leku NUEDEXTA przepisano, należy:

- kontynuować leczenie, stosując: dwie kapsułki na dobę (jedna kapsułka co 12 godzin).

Stosowanie leku u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki leku NUEDEXTA.

Jak przyjmować lek NUEDEXTA

Kapsułki należy przyjmować dokładnie z jedzeniem lub bez jedzenia o tej samej porze każdego dnia. Przyjmując dwie kapsułki na dobę, należy zachować około 12 godzin odstępu między jedną a drugą kapsułką.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku NUEDEXTA

W razie przyjęcia większej liczby kapsułek niż zalecana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Obserwowane działania niepożądane mogą wystąpić częściej lub mieć większe nasilenie, a lekarz może przeprowadzić dodatkowe badania i ściślej monitorować stan pacjenta.

Objawy przedawkowania dekstrometorfanu to nudności, wymioty, osłupienie, śpiączka, depresja oddychowa, drgawki, przyspieszenie czynności serca, nadpobudliwość oraz psychoza toksyczna. Inne objawy to: utrata koordynacji ruchów (ataksja), mimowolne ruchy gałek ocznych (oczopląs), nadmierną kurczliwość mięśni (dystonia), niewyraźne widzenie oraz zmienione odruchy mięśniowe. Dekstrometorfan może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (*patrz punkt Ostrzeżenia i środki ostrożności oraz Możliwe działania niepożądane*).

Objawy przedawkowania chinidyny to: nieregularna czynność serca i niskie ciśnienie krwi, a możliwe są także: wymioty, biegunka, dzwonienie w uszach, utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zwiększona wrażliwość oczu na światło, ból głowy, dezorientacja i majaczenie (objawiające się brakiem uwagi, osłabieniem pamięci, dezorientacją, zaburzeniami mowy).

Pominięcie przyjęcia leku NUEDEXTA

W przypadku nieprzyjęcia 1 lub większej liczby kapsułek leku nie wolno przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek. Należy przyjąć kolejną przepisaną dawkę o zwykłej porze i dopilnować, aby został zachowany około 12-godzinny odstęp między dawkami.

Przerwanie przyjmowania leku NUEDEXTA

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, nawet gdy pacjent poczuje się lepiej. Przerwanie leczenia może spowodować nawrót objawów.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Jednak niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagać leczenia.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią ciężkie objawy, takie jak pobudzenie, wysokie ciśnienie krwi, niepokój ruchowy, kurcze i drżenie mięśni, wysoka temperatura ciała, nadmierna potliwość, dreszcze oraz drżenie. Mogą one być oznaką poważnej choroby zwanej „zespołem serotoninowym”.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- nadmierna sztywność mięśni (spastyczność),
- zbyt powolne lub płytkie oddechy (depresja oddechowa) i (lub) sinica.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia żołądka i jelit (takie jak biegunka, nudności) i zaburzenia układu nerwowego (takie jak zawroty głowy, ból głowy, senność) oraz zmęczenie.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów należy przerwać przyjmowanie kapsułek i natychmiast powiadomić lekarza.

Poniżej wymieniono wszystkie inne działania niepożądane:

Częste działania niepożądane

(mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 10)

- biegunka, nudności
- zawroty głowy, ból głowy, senność
- zmęczenie

Niezbędne częste działania niepożądane

(mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100)

- zmniejszenie apetytu
- lęk
- zaburzenia smaku, nadmierna senność, spastyczność mięśni, omdlenia, upadki
- choroba lokomocyjna, dzwonięcie w uszach (szumy uszne)
- problemy z sercem, takie jak spowolniona, przyspieszona lub nieregularna czynność serca, lub zmiany w elektrokardiogramie (EKG — wydłużenie odstępu QT)
- ból brzucha, zaparcie, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, dyskomfort w żołądku, wymioty
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (GGT, AspAT, AlAT)
- wysypka
- kurcze mięśni
- osłabienie (astenia), drażliwość

Rzadkie

(mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 1000)

- utrata apetytu (anoreksja)
- zgrzytanie zębami (bruksizm), stan dezorientacji, pogorszenie nastroju, depresja, dezorientacja (np. trudności w postrzeganiu czasu i kierunku oraz rozpoznawaniu osób i miejsc), wczesne przebudzenia, słabsze wyrażanie emocji (spłaszczenie afektu), omamy, impulsywne zachowania, zubożenie, bezsenność, niepokój ruchowy, zaburzenia snu
- zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, trudności z mówieniem (dyszartria), zaburzenia ruchowe, mrowienie lub drętwienie (parestezja), utrata czucia lub kontroli nad kończynami dolnymi (niedowład kończyn dolnych), uspokojenie
- podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
- atak serca (zawał mięśnia sercowego), kołatanie serca
- krwawienie z nosa, ból gardła, zbyt wolne lub płytkie oddechy (depresja oddechowa), katar, ziewanie
- nieprawidłowe stolce, niestrawność, stan zapalny błony śluzowej żołądka (zapalenie żołądka), drętwienie i zaburzenia czucia w jamie ustnej, ból odbytu, suchość języka
- kamienie żółciowe, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby
- zaczerwienienie skóry (rumień), nadmierna potliwość, utrata czucia i drętwienie twarzy, nocne poty
- sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból mięśni, ból szyi i ból kończyn
- nadmiernie częste oddawanie moczu w ciągu dnia
- zaburzenia seksualne
- dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie gorąca, zaburzenia chodu, choroba grypopodobna, gorączka, zmniejszona zawartość tlenu we krwi
- złamania kości (urazy kości)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NUEDEXTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce, blistrze i pudełku tekturowym po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NUEDEXTA

- Substancjami czynnymi leku są:
Każda kapsułka leku NUEDEXTA 15 mg/9 mg zawiera dekstrometorfanu bromowoderek jednowodny, co odpowiada 15,41 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.

Każda kapsułka leku NUEDEXTA 23 mg/9 mg zawiera dekstrometorfanu bromowoderek jednowodny, co odpowiada 23,11 mg dekstrometorfanu, i chinidyny siarczan dwuwodny, co odpowiada 8,69 mg chinidyny.
- Pozostałe składniki to kroscarmeloza sodowa, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna, laktoza jednowodna, magnezu stearynian i żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), tusz drukarski (szelak, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E171)).

Jak wygląda lek NUEDEXTA i co zawiera opakowanie

Każda butelka jest wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), posiada zakrętkę z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i zawiera 60 kapsułek twardych. Każda butelka jest zapakowana w pudełko tekturowe.

Dotyczy wyłącznie leku NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Blister jest wykonany z przezroczystego PVC zgrzewanego z folią aluminiową i zawiera 13 kapsułek twardych. Każdy blister znajduje się w osobnym opakowaniu. To opakowanie jest przeznaczone do stosowania przez pierwszych 10 dni leczenia.

Opis:

- Lek NUEDEXTA 15 mg/9 mg to ceglastoczerwona kapsułka żelatynowa, rozmiar 1, z napisem „DMQ / 20-10” nadrukowanym białym tuszem na kapsułce.
- Lek NUEDEXTA 23 mg/9 mg to ceglastoczerwona kapsułka żelatynowa, rozmiar 1, z napisem „DMQ / 30-10” nadrukowanym białym tuszem na kapsułce oraz trzema białymi paskami na obwodzie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>