

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 15,41 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 119,1 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsulă din gelatină, de culoare roșu cărămiziu, mărimea 1, pe capsulă fiind inscripționat „DMQ / 20-10” cu cerneală albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NUEDEXTA este indicat pentru tratamentul simptomatic al afectului pseudobulbar la adulți (vezi pct. 4.4). Eficacitatea a fost studiată numai la pacienți cu scleroză laterală amiotrofică sau cu scleroză multiplă preexistentă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de 15 mg/9 mg NUEDEXTA o dată pe zi. Schema recomandată de titrare a dozei este prezentată mai jos:

- Săptămâna 1 (zilele 1-7):
Pacientul trebuie să utilizeze o capsulă de NUEDEXTA 15 mg/9 mg o dată pe zi, dimineața, în primele 7 zile.
- Săptămânile 2-4 (zilele 8-28):
Pacientul trebuie să utilizeze o capsulă de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, de două ori pe zi, una dimineața și una seara, la intervale de 12 ore, timp de 21 de zile.
- Începând cu săptămâna 4:
Dacă răspunsul clinic asociat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg este adecvat, trebuie continuată doza administrată în săptămânile 2-4.

Dacă răspunsul clinic asociat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg nu este adecvat, trebuie prescrisă NUEDEXTA 23 mg/9 mg, administrată de două ori pe zi, una dimineața și una seara, la intervale de 12 ore.

Doza zilnică maximă începând cu săptămâna 4 este de 23 mg/9 mg NUEDEXTA, de două ori pe zi.

În cazul în care a fost uitată o doză, pacienții nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, însă trebuie să utilizeze următoarea doză prescrisă la ora obișnuită. Nu trebuie administrate mai mult de 2 capsule în decurs de 24 de ore, cu un interval de 12 ore între doze.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani pentru a determina cu siguranță dacă aceștia răspund în mod diferit din punct de vedere al eficacității și siguranței. O analiză farmacocinetică a populației a evidențiat o farmacocinetică similară la pacienții cu vârsta < 65 de ani și la cei cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4). Totuși, întrucât a existat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, se recomandă monitorizarea suplimentară a reacțiilor adverse la acești pacienți. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C) sau insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min/1,73 m²), riscurile potențiale asociate cu utilizarea acestui medicament trebuie evaluate în raport cu necesitatea medicală (vezi pct. 5.2).

Genotipul CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu enzima CYP2D6 nefuncțională, identificați ca metabolizatori slabi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu o activitate crescută a CYP2D6, identificați ca metabolizatori ultrarapizi, vezi pct. 5.2. În cazul răspunsului clinic inadecvat, vezi schema de titrare a dozei recomandată.

Copii și adolescenți

NUEDEXTA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul simptomatic al afectului pseudobulbar.

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate pe cale orală la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Atunci când se utilizează două capsule în decurs de 24 de ore, intervalul recomandat între doze este de 12 ore. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu antecedente de trombocitopenie indusă de chinidină, chinină, meflochină, cu antecedente de hepatită, de supresie a măduvei osoase sau de sindrom asemănător lupusului (vezi pct. 4.4).

Pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu chinidină, chinină sau meflochină (vezi pct. 4.5).

Pacienți care prezintă un interval QT prelungit, sindrom de interval QT prelungit congenital sau antecedente care sugerează tahicardie ventriculară de tipul torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu tioridazină, un medicament care prelungește în mod semnificativ intervalul QT și este metabolizat, în principal, de către izoenzima CYP2D6. Interacțiunea cu NUEDEXTA poate duce la creșterea efectului asupra intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienți cu bloc atrioventricular (AV) complet fără pacemaker implantate sau pacienți care prezintă risc ridicat de bloc AV complet (vezi pct. 4.4).

Pacienți care utilizează inhibitori ai monoamin-oxidazei (IMAO) sau care au utilizat IMAO în cele 14 zile anterioare, din cauza riscului de interacțiuni medicamentoase grave și posibil letale, inclusiv de sindrom serotoninergic. Tratamentul cu un IMAO nu trebuie inițiat timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu NUEDEXTA (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nuedexta este adecvat numai pentru tratamentul afectului pseudobulbar, nu pentru alte cauze de instabilitate emoțională. Afectul pseudobulbar este consecința unor boli neurologice care afectează creierul sau unor leziuni ale creierului și se caracterizează prin episoade involuntare, necontrolate ale expresiilor emoționale de râs și/sau plâns care sunt incoerente sau disproporționate față de starea emoțională sau dispoziția pacientului. Înainte de inițierea tratamentului cu Nuedexta pacienții trebuie să fie complet evaluați pentru a se confirma diagnosticul de afect pseudobulbar. Elementul cheie pentru diagnosticare este prezența unei afecțiuni neurologice preexistente cunoscută ca fiind cauzatoare a afectului pseudobulbar și confirmarea faptului că episoadele expresiilor emoționale sunt incoerente sau disproporționate față de starea emoțională sau dispoziția pacientului.

Trombocitopenie

Chinidina la doze mai mari decât cele din NUEDEXTA poate produce trombocitopenie mediată imun care poate fi severă sau letală. Riscul de trombocitopenie în asociere cu doza mai mică de chinidină din NUEDEXTA nu este cunoscut. Este posibil ca simptome nespecifice, cum sunt stare de confuzie, frisoane, febră, greață și vărsături, să precedă trombocitopenia sau să apară odată cu aceasta. În cazul apariției trombocitopeniei, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu NUEDEXTA, cu excepția cazului în care este clar că trombocitopenia nu are legătură cu administrarea medicamentului. În mod similar, tratamentul cu acest medicament nu trebuie reluat la pacienții sensibilizați, deoarece este posibil să apară trombocitopenie într-o formă mai rapidă și mai severă decât în episodul inițial. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă se suspectează trombocitopenie mediată imun cauzată de substanțe active apropiate din punct de vedere structural, inclusiv chinină și meflochină, deoarece poate apărea sensibilitatea încrucișată. De obicei, însă nu întotdeauna, trombocitopenia asociată chinidinei se remite în primele zile după întreruperea medicamentului sensibilizant.

Alte reacții de hipersensibilitate

Chinidina la doze mai mari a fost asociată, de asemenea, cu un sindrom asemănător lupusului care implică poliartrită, asociat uneori unui rezultat pozitiv al testului anticorpilor antinucleari. Alte asocieri includ erupție cutanată tranzitorie, bronhospasm, limfadenopatie, anemie hemolitică, vasculită, uveită, angioedem, agranulocitoză, sindrom sicca, mialgie, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor mușchilor scheletici și pneumonită. Dextrometorfanul poate fi asociat, de asemenea, cu reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie, angioedem și scurtare a respirației.

Hepatotoxicitate

La pacienții cărora li s-a administrat chinidină a fost raportată hepatită, inclusiv hepatită granulomatoasă, în general în cursul primelor săptămâni de tratament. Febra poate fi unul dintre simptomele prezente, putând să apară, de asemenea, trombocitopenie sau alte semne de hipersensibilitate. În cazul apariției hepatitei, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu NUEDEXTA, cu excepția cazului în care este clar că aceasta nu are legătură cu tratamentul. Majoritatea cazurilor se remit atunci când administrarea chinidinei este întreruptă.

Efecte cardiace

NUEDEXTA poate produce prelungiri ale intervalului QTc și deci tahicardie ventriculară de tipul torsadei vârfulor. Hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate anterior inițierii tratamentului, iar concentrațiile plasmatice de potasiu și de magneziu trebuie monitorizate în timpul tratamentului, dacă este indicat din punct de vedere clinic. La inițierea tratamentului cu NUEDEXTA la pacienți cu risc de prelungire a intervalului QT, trebuie efectuată evaluarea electrocardiografică (ECG) a intervalului QT la momentul inițial și la 2 ore după administrarea primei doze *à jeun* (aproximativ egal cu T_{max} pentru chinidină). Aceștia includ pacienții cu antecedente familiale de anomalie QT, cu administrare concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QT și pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă și/sau cu disfuncție ventriculară stângă. Este mult mai probabil ca hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția ventriculară stângă să fie prezente la pacienții cu hipertensiune arterială cronică, boală arterială coronariană cunoscută și antecedente cunoscute de accident vascular cerebral.

Un posibil motiv special de îngrijorare îl constituie medicamentele cu administrare concomitentă care prelungesc intervalul QT și sunt metabolizate în principal de izoenzima CYP2D6 (vezi mai jos). Este contraindicată utilizarea concomitentă a tioridazinei (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție la administrarea NUEDEXTA concomitent cu flecainidă, clorpromazină și haloperidol. Efectul administrării concomitente asupra intervalului QTc al pacientului trebuie evaluat cu ECG înainte și după administrarea dozei.

ECG trebuie reevaluat dacă factorii de risc pentru prelungirea intervalului QTc se modifică în mod semnificativ în timpul tratamentului cu NUEDEXTA. Dacă pacienții prezintă simptome care pot indica apariția aritmiei cardiace, de exemplu, sincopă sau palpitații, administrarea NUEDEXTA trebuie întreruptă până la evaluarea suplimentară a pacientului.

Administrarea concomitentă de substraturi ale/inhibitori ai izoenzimei CYP2D6

Chinidina din NUEDEXTA inhibă izoenzima CYP2D6 la pacienții la care CYP2D6 nu este absentă din punct de vedere genetic sau are o activitate redusă („Metabolizatori slabi CYP2D6” vezi „Farmacogenomică” la pct. 5.2). Din cauza acestui efect asupra izoenzimei CYP2D6, acumularea de substanțe active de bază și/sau eșecul formării metabolitului activ pot afecta siguranța și/sau eficacitatea medicamentelor utilizate concomitent cu NUEDEXTA care sunt metabolizate de către izoenzima CYP2D6 (vezi pct. 4.5). Medicamentele dependente de metabolizarea prin izoenzima CYP2D6, mai ales cele care au un index terapeutic relativ îngust, trebuie în general evitate în timpul tratamentului cu NUEDEXTA, iar pacienții trebuie instruiți în consecință. Atunci când se consideră necesară administrarea concomitentă a unui medicament care este un substrat al izoenzimei CYP2D6, doza acestuia trebuie redusă după caz în conformitate cu farmacocinetica substratului izoenzimei CYP2D6 implicat (vezi pct. 4.5). O evaluare a medicamentelor administrate în mod curent pacientului reprezintă o parte esențială a evaluării pacienților pentru care se propune tratamentul cu NUEDEXTA.

Sindrom serotoninergic

Atunci când NUEDEXTA se utilizează în asocieri cu alte medicamente serotoninergice, poate crește riscul de „sindrom serotoninergic” din cauza interacțiunii farmacodinamice. Simptomele sindromului serotoninergic includ alterare a stării mintale, hipertensiune arterială, neliniște, mioclonie, hipertermie, hiperreflexie, diaforeză, frisoane și tremor. Dacă apar aceste simptome, tratamentul trebuie întrerupt. Este contraindicată administrarea concomitentă cu IMAO (vezi pct. 4.3). Antidepresivele triciclice (de exemplu, desipramină, nortriptilină, imipramină, amitriptilină) sunt metabolizate de către izoenzima CYP2D6 și, prin urmare, sunt supuse, de asemenea, interacțiunii farmacocinetice cu chinidina. Date fiind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice, este contraindicată utilizarea concomitentă a NUEDEXTA și a antidepresivelor triciclice din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.5). Este necesară precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Amețeli

NUEDEXTA poate provoca amețeli (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție pentru a reduce riscul de cădere, în special pentru pacienții cu deficit motor care afectează mersul sau pacienți care prezintă antecedente de cădere.

Efecte anticolinergice ale chinidinei

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea stării clinice în miastenia gravis și în alte afecțiuni care pot fi influențate în mod nefavorabil de efectele anticolinergice.

Abuzul și dependența de medicamente

Dextrometorfanul este un antagonist necompetitiv al NMDA cu afinitate scăzută și un agonist al receptorului sigma-1 care nu a fost studiat sistematic la animale sau la om în privința potențialului său de abuz, toleranță sau dependență fizică. Totuși, au fost raportate cazuri de abuz de dextrometorfan, cu precădere la adolescenți.

Din cauza posibilității de abuz a dextrometorfan, medicii trebuie să evalueze pacienții din punct de vedere al antecedentelor de abuz de medicamente și să-i supravegheze atent pe acești pacienți pentru semne de utilizare greșită sau de abuz (de exemplu, dezvoltare a toleranței, escaladări ale dozei, comportament patologic de căutare a medicamentului).

În plus, menținerea efectului clinic al NUEDEXTA la pacient trebuie să fie monitorizată în mod regulat pe termen lung în ceea ce privește tolerabilitatea, pentru a se asigura că se mențin beneficiile medicamentului.

Atenționare cu privire la lactoză

NUEDEXTA conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

IMAO

NUEDEXTA nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitori ai monoamin-oxidazei (IMAO), cum sunt fenelzina și moclobemida, sau la pacienți care au utilizat IMAO în cele 14 zile anterioare, din cauza riscului de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Chinidina este metabolizată de către izoenzima CYP3A4. Se poate presupune că administrarea concomitentă de medicamente care inhibă izoenzima CYP3A4 crește concentrațiile plasmatice ale chinidinei, ceea ce poate să crească riscul asociat prelungirii intervalului QTc. În timpul tratamentului cu NUEDEXTA trebuie evitați inhibitorii puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4. Aceștia includ, dar nu se limitează la: atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir, suc de grapefruit și verapamil. Dacă se consideră necesar tratamentul concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4, se recomandă ca evaluarea electrocardiografică (ECG) a intervalului QT să fie realizată înainte de administrarea NUEDEXTA și la un moment(e) ulterior (ulterioare) adecvat(e).

Inductori ai enzimelor hepatice

Chinidina este metabolizată de către izoenzima CYP3A4. Inductorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare/*Hypericum perforatum*) pot accelera metabolizarea chinidinei, rezultând în concentrații plasmatice mai scăzute și, astfel, în scăderea inhibării izoenzimei CYP2D6. Aceasta poate duce la concentrații plasmatice de dextrometorfan mai scăzute, posibil chiar sub valorile terapeutice, și la o scădere a eficacității NUEDEXTA.

Substraturi ale izoenzimei CYP2D6

Chinidina este un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2D6. Prin urmare, tratamentul cu NUEDEXTA poate rezulta în concentrații plasmatice crescute și în acumulări ale medicamentelor administrate

concomitent care au o metabolizare extensivă pe calea izoenzimei CYP2D6. Substraturile izoenzimei CYP2D6 includ anumite betablocante, așa cum este metoprololul, antipsihotice, așa cum sunt haloperidolul, perfenazina și aripiprazolul, antidepressive, așa cum sunt nortriptilina, imipramina, amitriptilina și desipramina, tamoxifenul chimioterapeutic și atomoxetina ca inhibitor al transportorului noradrenalinei. Este contraindicată tioridazina, un substrat al izoenzimei CYP2D6 care prelungește, de asemenea, intervalul QT (vezi pct. 4.3). Este necesară prudență la utilizarea concomitentă a flecainidei, clorpromazinei sau a haloperidolului, substraturi ale izoenzimei CYP2D6 care, de asemenea, prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

În cazul precursorilor medicamentelor ale căror acțiuni sunt mediate de metaboliții produși de izoenzima CYP2D6 (de exemplu, codeină și hidrocodonă, ale căror efecte analgezice și antitusive par a fi mediate de morfină și, respectiv, de hidromorfonă), este posibil ca eficacitatea să fie redusă substanțial de NUEDEXTA din cauza inhibării izoenzimei CYP2D6 și deci a formării deficitare a metabolitului activ.

Interacțiunile medicamentoase cu desipramina și paroxetina au fost evaluate în cadrul studiilor clinice controlate cu o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină decât în acest medicament (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină); rezultatele studiului sunt descrise mai jos. Nu au fost investigate sistematic alte interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale izoenzimei CYP2D6.

Desipramină (substrat al izoenzimei CYP2D6)

Antidepressivul triciclic desipramină este metabolizat, în principal, de către izoenzima CYP2D6. Un studiu privind interacțiunea medicamentoasă a fost realizat cu o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină) și 25 mg desipramină. Doza combinației de dextrometorfan/chinidină a crescut concentrațiile desipraminei la starea de echilibru de aproximativ 8 ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă a NUEDEXTA și antidepressivelor triciclice (vezi pct. 4.4).

Paroxetină (inhibitor și substrat al izoenzimei CYP2D6)

Paroxetina, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), este metabolizată, în principal, de către izoenzima CYP2D6 fiind, de asemenea, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2D6. Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă, s-a adăugat paroxetinei la starea de echilibru o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină). Expunerea la paroxetină (ASC_{0-24}) a crescut de 1,7 ori, iar C_{max} a crescut de 1,5 ori. În cazul în care NUEDEXTA și paroxetina sunt prescrise concomitent, doza inițială de paroxetină trebuie redusă. Doza de paroxetină poate fi ajustată apoi pe baza răspunsului clinic; totuși, este contraindicată o doză mai mare de 35 mg/zi.

Antagoniști ai receptorilor NMDA (memantină)

Atât dextrometorfanul, cât și memantina sunt antagoniști ai receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA), ceea ce teoretic poate avea ca rezultat un efect cumulativ asupra receptorilor NMDA și o incidență potențial crescută a reacțiilor adverse. A fost efectuat un studiu privind interacțiunea medicamentoasă între o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină) și memantină 20 mg/zi. Nu a existat nicio diferență semnificativă a concentrațiilor plasmatice de dextrometorfan și dextrometorfan înainte și după administrarea memantinei și nu a existat niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale memantinei înainte și după administrarea combinației dextrometorfan/chinidină. La adăugarea de memantină, concentrațiile plasmatice ale chinidinei au crescut cu 20-30%. Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice.

Digoxină și alte substraturi ale glicoproteinei P

Chinidina este un inhibitor al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a chinidinei și digoxinei, un substrat al glicoproteinei P, are ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei, care se pot chiar dubla. Concentrațiile plasmatice ale digoxinei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții care utilizează concomitent NUEDEXTA, iar doza de digoxină trebuie redusă, după cum este necesar. Alte substraturi ale glicoproteinei P pentru care poate fi avută în vedere reducerea dozei includ ticagrelor și dabigatran-etexilat.

Alcool etilic

Este necesară precauție atunci când acest medicament este administrat în asociere cu alcool etilic sau alte medicamente care acționează la nivel central și care pot mări riscul de reacții adverse, cum sunt somnolența și amețelile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea NUEDEXTA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile efectuate la animale (șobolani și iepuri) au indicat toxicitate asupra dezvoltării, inclusiv teratogenicitate și embrion-letalitate (vezi pct. 5.3).

Întrucât acest medicament poate dăuna fătului, este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Chinidina se elimină în laptele uman și nu se cunoaște dacă dextrometorfanul se elimină în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu NUEDEXTA, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NUEDEXTA nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea apariției efectelor asociate SNC, cum sunt somnolența, amețelile și sincopa sau tulburările de vedere (vezi pct. 4.8), și sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța NUEDEXTA a fost investigată într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, efectuat la 326 de pacienți cu afect pseudobulbar cu SLA (60%) sau SM (40%) preexistentă și în cadrul unei faze de extensie deschise, de urmărire, cu un subgrup de pacienți din acest studiu (253 de pacienți) pentru alte 84 de zile.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate sunt tulburări gastrointestinale (cum sunt diaree, greață), tulburări ale sistemului nervos (cum sunt amețeli, cefalee, somnolență) și fatigabilitate.

Au fost raportate reacții adverse grave asociate cu NUEDEXTA; acestea sunt spasticitate musculară, deprimare respiratorie și scădere a saturației în oxigen a sângelui.

Zece pacienți au întrerupt tratamentul în timpul studiului din cauza reacțiilor adverse, iar unul dintre acești pacienți din cauza unei reacții adverse grave (agravare a spasticității musculare).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate cel puțin ca putând fi asociate cu tratamentul cu NUEDEXTA în faza controlată cu placebo și în faza de extensie deschisă ale studiului clinic menționat anterior sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

- foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

- mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Rare	Anorexie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
	Rare	Bruxism, stare de confuzie, dispoziție depresivă, depresie, dezorientare, trezire matinală, apatizare afectivă, halucinații, comportament impulsiv, indiferență, insomnie, neliniște, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, cefalee, somnolență
	Mai puțin frecvente	Disgeuzie, hipersomnie, spasticitate musculară, sincopă, cădere
	Rare	Tulburări de echilibru, tulburări de coordonare, dizartrie, disfuncții motorii, parestezie, parapareză, sedare
Tulburări oculare	Rare	Diplopie, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Rău de mișcare, tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular de gradul unu, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă
	Rare	Infarct miocardic, palpitații, extrasistole ventriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Epistaxis, durere faringolaringeală, deprimare respiratorie, rinoree, căscat
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală, constipație, xerostomie, flatulență, disconfort gastric, vărsături
	Rare	Modificări ale scaunului, dispepsie, gastrită, hipoestezie orală, parestezie orală, proctalgie, limbă uscată
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a enzimelor hepatice (GGT, AST, ALT)
	Rare	Colelitiază, concentrații plasmatiche crescute ale bilirubinei, valori anormale ale testelor funcționale hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Eritem, hiperhidroză, hipoestezie facială, transpirații nocturne
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Spasme musculare
	Rare	Rigiditate musculoscheletică, mialgie, cervicalgie, dureri la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Rare	Disfuncții sexuale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate

	Mai puțin frecvente	Astenie, iritabilitate
	Rare	Disconfort toracic, durere toracică, frisoane, senzație de căldură, tulburări de mers, sindrom pseudogripal, pirexie, scădere a saturației în oxigen
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Rare	Leziuni ale scheletului osos

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Evaluarea și tratamentul supradozajului se bazează pe experiența cu componentele individuale, dextrometorfan și chinidină. Metabolizarea dextrometorfanului este inhibată de chinidină, astfel că este posibil ca reacțiile adverse ale supradozajului cu NUEDEXTA să fie mult mai severe sau mult mai persistente în comparație cu supradozajul dextrometorfanului în monoterapie.

În timpul dezvoltării acestui medicament, au fost studiate doze ale combinației dextrometorfan/chinidină care conțineau o doză de dextrometorfan de până la 6 ori mai mare și o doză de chinidină de până la 12 ori mai mare. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost greață, amețeli și cefalee, ușoare până la moderate.

Dextrometorfan

Reacțiile adverse ale supradozajului cu dextrometorfan includ greață, vărsături, stupor, comă, deprimare respiratorie, convulsii, tahicardie, hiperexcitabilitate și psihoză toxică. Alte reacții adverse includ ataxie, nistagmus, distonie, vedere încețoșată și modificări ale reflexelor musculare.

Dextrometorfanul poate mări riscul de sindrom serotoninergic, iar acest risc este crescut de supradozaj, în special dacă este administrat în asociere cu alte medicamente serotoninergice, ISRS sau antidepresive triciclice.

Chinidina

Cele mai importante efecte ale supradozajului acut sunt aritmia ventriculară și hipotensiunea arterială. Alte semne și simptome ale supradozajului pot include vărsături, diaree, tinitus, pierdere a auzului pentru sunetele cu frecvențe înalte, vertij, vedere încețoșată, diplopie, fotofobie, cefalee, confuzie și delir.

Deși dozele terapeutice ale chinidinei pentru tratamentul aritmiei cardiace sau al malariei sunt, în general, de 10 ori mai mari decât doza de chinidină din acest medicament, este posibil să apară aritmie cardiacă potențial letală, inclusiv torsada vârfurilor, la expunerile la chinidină care sunt posibile în supradozajul cu NUEDEXTA.

Tratamentul supradozajului

Chinidină

Tratamentul efectelor cardiace [tahicardie ventriculară polimorfă instabilă hemodinamic (inclusiv torsada vârfurilor)] este fie cardioversiunea imediată, fie accelerarea artificială imediată a ritmului cardiac. Alte antiaritmice cu acțiuni de tip clasă I (procainamidă) sau clasă III trebuie evitate (dacă este posibil). Tratamentul hipotensiunii arteriale și al altor semne și simptome trebuie îndreptat către măsuri simptomatice și de susținere. Administrarea de cărbune activ în doza convențională de 1 g/kg, administrat o dată la 2 până la 6 ore sub formă de suspensie cu 8 ml/kg apă potabilă poate spori eliminarea sistemică a chinidinei; aceste măsuri trebuie evitate în cazul prezenței unui ileus. Metode cum sunt acidifierea urinei și dializa nu au demonstrat niciun beneficiu. Medicamentele care întârzie

eliminarea chinidinei (cimetidină, inhibitori de anhidrază carbonică, diuretice tiazidice) trebuie întrerupte, exceptând cazul în care sunt absolut necesare.

Dextrometorfan

Tratamentul supradozajului cu dextrometorfan trebuie îndreptat către măsuri simptomatice și de susținere. Poate fi util lavajul gastric.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; cod ATC: N07XX59

Bromhidratul de dextrometorfan este ingredientul farmacologic activ care acționează asupra sistemului nervos central (SNC). Sulfatul de chinidină este un inhibitor specific al metabolizării oxidative dependente de izoenzima CYP2D6 utilizat pentru a mări biodisponibilitatea sistemică a dextrometorfanului.

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact prin care dextrometorfanul exercită efecte terapeutice la pacienții cu afect pseudobulbar nu este cunoscut. Chinidina mărește concentrațiile plasmatice de dextrometorfan prin inhibarea completă a citocromului P450 2D6 (CYP2D6), care catalizează principala cale de metabolizare pentru dextrometorfan.

Efecte farmacodinamice

Dextrometorfanul este un agonist al receptorului sigma-1 și un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA. În plus, acesta prezintă afinitate pentru transportorul de serotonină (SERT) și pentru receptorul 5-HT1B/D. Prin legarea sa la receptori NMDA, sigma-1, SERT și 5-HT1B/D, se consideră că dextrometorfanul are un efect modulator asupra neurotransmisiei care implică glutamat, monoamine (inclusiv serotonină), precum și al funcționării canalelor ionice.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea combinației dextrometorfan/chinidină pentru tratamentul afectului pseudobulbar a fost demonstrată în trei studii clinice multicentrice, dublu-orb, randomizate, controlate la pacienți cu afect pseudobulbar cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) sau scleroză multiplă (SM) preexistentă. Pacienții eligibili au prezentat un diagnostic de afect pseudobulbar definit prin episoade involuntare, necontrolate ale expresiilor emoționale de râs și/sau plâns, incoerente sau disproporționate față de starea emoțională sau dispoziție.

În toate studiile, criteriile finale de evaluare a eficacității au fost „Numărul de episoade de râs sau plâns” (episoade de afect pseudobulbar) și scorurile pacienților pe scala de labilitate a Centrului pentru studii neurologice (*Center for Neurologic Studies - Lability Scale*, CNS-LS), un chestionar validat, autoadministrat, cu 7 întrebări, care furnizează o măsură cantitativă a frecvenței și severității afectului pseudobulbar. Scorurile CNS-LS variază de la un minim de 7 (fără simptome) la un maxim de 35.

• Studiu pivot (07-AVR-123)

În acest studiu controlat cu placebo cu durată de 12 săptămâni, au fost randomizați 326 de pacienți cu afect pseudobulbar cu SLA sau SM preexistentă pentru a li se administra NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) sau placebo (n=109) timp de 12 săptămâni.

Pacienții au avut vârste cuprinse între 25 și 80 de ani, cu o medie de vârstă de aproximativ 51 ani. Aproximativ 74% au fost de origine caucaziană, 4% de origine africană, 1% de origine asiatică și 19% de origine hispanică. 60% din pacienți aveau SLA preexistentă și 40% din pacienți aveau SM

preexistentă. Toți pacienții au avut simptome ale afectului pseudobulbar relevante din punct de vedere clinic, cuantificați ca având un scor CNS-LS de 13 sau mai mare.

Ratele medii zilnice inițiale ale episoadelor de afect pseudobulbar (calculate din numărul total de episoade raportate pentru până la 7 zile anterioare tratamentului) au fost de 4,7 la grupul tratat cu NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 la grupul tratat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg și de 4,5 la grupul tratat cu placebo.

Scorurile medii CNS-LS inițiale au fost de 19,8 la grupul tratat cu NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 la grupul tratat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg și de 19,9 la grupul tratat cu placebo.

Pentru a evalua datele pe termen lung, 253 dintre pacienții care finalizaseră faza dublu-oarbă a studiului au avut posibilitatea de a opta să intre în faza de extensie deschisă, administrându-li-se NUEDEXTA 23 mg/9 mg timp de alte 84 de zile.

Frecvența episoadelor de afect pseudobulbar, astfel cum a fost măsurată prin „numărul de episoade”, a scăzut semnificativ în timpul studiului, pentru ambele grupuri de tratament cu NUEDEXTA, cu o reducere suplimentară de 47% și de 49% față de placebo ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații).

La finalul tratamentului, media celor mai mici pătrate a scorurilor CNS-LS s-a redus semnificativ la ambele grupuri de tratament comparativ cu placebo (reducere cu 8,2 puncte pentru NUEDEXTA 23 mg/9 mg, reducere cu 7,5 puncte pentru NUEDEXTA 15 mg/9 mg, reducere cu 5,7 puncte pentru placebo). Valoarea p pentru NUEDEXTA 23 mg/9 mg față de placebo a fost $p = 0,0002$, iar pentru NUEDEXTA 15 mg/9 mg față de placebo a fost $p = 0,008$.

Faza deschisă, cu durata de 12 săptămâni, a studiului (în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat NUEDEXTA 23 mg/9 mg) a demonstrat menținerea efectului observat în perioada controlată cu placebo.

- Studii cu doze mai mari ale combinației dextrometorfan/chinidină

Au fost realizate două studii suplimentare de fază III în care s-a utilizat o doză mai mare a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg. Doza mai mare de chinidină utilizată ar fi avut drept rezultat o expunere de aproximativ 1,6 ori mai mare la dextrometorfan decât în tratamentul cu NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Primul a fost un studiu de 4 săptămâni la pacienți cu afect pseudobulbar cu SLA preexistentă, iar al doilea a fost un studiu de 12 săptămâni la pacienți cu SM preexistentă. În ambele studii, obiectivul primar, CNS-LS, și obiectivul secundar, „numărul de episoade de răs și de plâns”, s-au redus semnificativ din punct de vedere statistic cu combinația dextrometorfan/chinidină.

Un studiu de siguranță, deschis, cu durata de 12 luni, care a utilizat, de asemenea, o doză mai mare a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, a cuprins 553 de pacienți cu afect pseudobulbar asociat cu treizeci și patru de afecțiuni neurologice diferite. Aproximativ 30% din participanții la studiu au fost diagnosticați cu alte afecțiuni decât SLA și SM, inclusiv accident vascular cerebral, traumatism cranio-cerebral, boala Parkinson, boala Alzheimer și alte forme de demență, scleroză laterală primară, paralizie bulbară progresivă și paralizie supranucleară progresivă. În acest studiu au fost colectate numai date privind siguranța; nu au fost identificate semnale de siguranță noi.

- Studii pentru evaluarea efectelor cardiace

Efectul NUEDEXTA 23 mg/9 mg (pentru 7 doze consecutive) asupra prelungirii intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu încrucișat, aprofundat, randomizat, dublu-orb (cu excepția moxifloxacinii), controlat placebo și cu comparator (moxifloxacină 400 mg), cu privire la intervalul QT la 50 de bărbați și femei sănătoși, *à jeun*, cu genotipul metabolizatorului rapid CYP2D6. Modificările medii ale intervalului QTcF au fost de 6,8 ms pentru NUEDEXTA 23 mg/9 mg și de 9,1 ms pentru

comparatorul de referință (moxifloxacină). Diferența medie maximă (limita superioară a intervalului de încredere 95%) față de placebo după corecția de bază a fost de 10,2 (12,6) ms. Această doză testată este adecvată pentru reprezentarea expunerii la starea de echilibru la pacienți cu fenotipul metabolizatorului rapid CYP2D6.

Efectele dozelor supratherapeutice ale combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg/26 mg și 46 mg/53 mg, pentru 7 doze consecutive) asupra prelungirii intervalului QTc au fost evaluate în cadrul unui studiu încrucișat, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu un braț de control deschis controlat cu comparator (moxifloxacină 400 mg) la 36 de voluntari sănătoși. Diferența medie maximă (limita superioară a intervalului de încredere 95%) față de placebo după corecția de bază a fost de 10,2 (14,6) și de 18,4 (22,7) ms după administrarea dozelor de dextrometorfan/chinidină de 23 mg/26 mg și de 46 mg/53 mg. Dozele supratherapeutice sunt adecvate pentru a reprezenta creșterile expunerii la chinidină datorită interacțiunii medicamentoase și disfuncțiile organelor.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu NUEDEXTA în afectul pseudobulbar la toate subgrupele de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma combinațiilor de doze ale NUEDEXTA 23 mg/9 mg, administrate o singură dată și repetat, pacienții au prezentat o creștere de aproximativ 20 de ori a expunerii la dextrometorfan în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat dextrometorfan fără chinidină.

În urma administrării dozelor repetate de NUEDEXTA 23 mg/9 mg și de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de dextrometorfan sunt atinse în aproximativ 3-4 ore după dozare, iar concentrațiile plasmatice maxime de chinidină sunt atinse după aproximativ 2 ore după dozare.

La metabolizatorii rapizi, valorile medii C_{max} și ASC_{0-12} ale dextrometorfan și dextrofan au crescut odată cu creșterea dozelor de dextrometorfan de la 15 mg la 23 mg, iar valorile medii C_{max} și ASC_{0-12} ale chinidinei au fost similare.

Valoarea medie a concentrației plasmatice C_{max} a chinidinei după administrarea NUEDEXTA 15 mg/9 mg, de două ori pe zi, la pacienți cu afect pseudobulbar, a fost de 1 până la 3% din valorile concentrațiilor terapeutice asociate cu eficacitatea antiaritmică (2 până la 5 μ g/ml).

NUEDEXTA poate fi administrat indiferent de mese, deoarece alimentele nu afectează semnificativ expunerea la dextrometorfan și chinidină.

Distribuție

După administrarea medicamentului combinat, legarea de proteine se menține, în principal, la fel cu cea de după administrarea componentelor individuale; legarea dextrometorfanului de proteinele plasmatice se realizează în proporție de aproximativ 60-70%, iar a chinidinei în proporție de aproximativ 80-89%.

Metabolizare și eliminare

Dextrometorfanul este metabolizat rapid de către izoenzima CYP2D6 la metabolitul său primar, dextrofan, care este glucuronoconjugat rapid și eliminat pe cale renală. Componenta chinidină din NUEDEXTA servește la inhibarea selectivă a metabolizării oxidative dependente de izoenzima CYP2D6 a dextrometorfanului, mărind astfel concentrațiile plasmatice ale dextrometorfanului. În prezența chinidinei, se consideră că metabolizarea oxidativă dependentă de izoenzima CYP3A4 joacă un rol mai important în eliminarea dextrometorfanului.

După administrarea NUEDEXTA 23 mg/9 mg la 14 metabolizatori rapizi, timpul de înjumătățire prin eliminare al dextrometorfanului a fost de 18,8 ore, iar timpul de înjumătățire prin eliminare al chinidinei a fost de 9,6 ore.

Chinidina este metabolizată de către izoenzima CYP3A4. Există câțiva metaboliți hidroxiilați ai chinidinei. Cel mai important metabolit este 3-hidroxicchinidina, despre care se consideră că prezintă o activitate farmacologică egală cu cel puțin jumătate din cea a chinidinei în ceea ce privește efectele cardiace, cum este prelungirea intervalului QT. În prezent, există numai date limitate privind amplitudinea efectului inhibitorilor izoenzimei CYP3A4 asupra parametrilor farmacocinetici ai chinidinei și a metaboliților acesteia, inclusiv a potențialului de acumulare la starea de echilibru.

Când pH-ul urinei este mai mic de 7, aproximativ 20% din chinidina administrată apare în urină nemodificată, însă acest procent scade la un minim de 5% atunci când urina este mai alcalină. Clearance-ul renal implică atât filtrarea glomerulară, cât și secreția tubulară activă, moderată de reabsorbția tubulară (dependentă de pH).

Linearitate/Non-linearitate

Concentrațiile plasmatice ale dextrometorfanului și ale dextrofanului sunt proporționale cu doza de dextrometorfan în prezența unei doze fixe de chinidină, cum este cea conținută în NUEDEXTA. Concentrațiile plasmatice ale chinidinei sunt proporționale cu doza de chinidină.

Studii *in vitro* privind interacțiunea CYP P450

A fost evaluat potențialul dextrometorfanului și al chinidinei de a inhiba sau de a induce citocromul P450 *in vitro* cu microzomi umani. Dextrometorfanul nu a inhibat (inhibare <20%) niciuna din izoenzimele testate: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 din microzomii hepatici umani, la concentrații de până la 5 μ M. Chinidina nu a inhibat (inhibare <30%) izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 sau CYP3A4 din microzomii hepatici umani, la concentrații de până la 5 μ M. Chinidina a inhibat izoenzima CYP2D6 cu o concentrație maximă inhibitorie 50% (CI50) mai mică de 0,05 μ M. Nici dextrometorfanul, nici chinidina nu au indus izoenzimele CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 în hepatocitele umane la concentrații de până la 4,8 μ M.

Studii *in vitro* privind interacțiunea transportorului

Pe baza rezultatelor obținute din studiile privind inhibarea transportorului, nu se prevede ca interacțiunile medicamentoase asociate inhibării P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 sau BSEP de către dextrometorfan să apară în timpul tratamentului cu NUEDEXTA. *In vitro*, dextrometorfanul s-a dovedit a fi un inhibitor slab/moderat al transportorului OCT1. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări la medicamente care sunt substraturi ale OCT1, cum este metformina.

Pe baza mențiunilor din literatura de specialitate, nu se preconizează interacțiuni medicamentoase ca rezultat al inhibării OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 și MATE2-K de către chinidină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Farmacocinetica combinației dextrometorfan/chinidină nu a fost investigată sistematic la pacienți vârstnici (cu vârsta >65 de ani), deși programul clinic a inclus astfel de pacienți (14% $\geq$ 65 de ani, 2% $\geq$ 75 de ani).

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației efectuată la 170 de pacienți (148 pacienți cu vârsta <65 de ani și 22 de pacienți cu vârsta $\geq$ 65 de ani), la care s-a administrat dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, a evidențiat farmacocinetici similare la pacienții <65 de ani și la cei cu vârsta $\geq$ 65 de ani.

Sex

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației bazată pe datele obținute de la 109 pacienți (75 bărbați; 34 femei) nu a indicat diferențe vizibile în funcție de sex ale farmacocineticii combinației dextrometorfan/chinidină.

Rasă

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației cu privire la rasă realizată cu 109 pacienți (21 caucazieni, 71 hispanici, 18 africani) nu a indicat diferențe vizibile în funcție de rasă ale farmacocineticii combinației dextrometorfan/chinidină.

Insuficiență renală

Într-un studiu pentru o doză a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, administrată de două ori pe zi, la 12 pacienți cu insuficiență renală ușoară (CLCR 50-80 ml/min) sau moderată (CLCR 30-50 ml/min) (câte 6 fiecare) comparați cu 9 subiecți sănătoși (similari din punct de vedere al grupei de sex, vârstă și greutate cu pacienții cu insuficiență), pacienții au prezentat diferențe mici ale farmacocineticii chinidinei sau dextrometorfanului în comparație cu cele ale subiecților sănătoși. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în insuficiența renală ușoară sau moderată. Combinația dextrometorfan/chinidină nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu pentru o doză a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, administrată de două ori pe zi, la 12 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (astfel cum este indicat de metoda Child-Pugh; câte 6 fiecare), comparați cu 9 subiecți sănătoși (similari din punct de vedere al grupei de sex, vârstă și greutate cu subiecții cu insuficiență), subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat ASC, C_{max} și clearance pentru dextrometorfan similare comparativ cu cele ale subiecților sănătoși. Insuficiența hepatică ușoară până la moderată are un efect redus asupra farmacocineticii chinidinei. Clearance-ul chinidinei nu este afectat, deși există un volum crescut al distribuției care duce la creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat o creștere a frecvenței reacțiilor adverse. Prin urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, deși la pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară pentru reacții adverse. Creșterea dozei la acești pacienți, dacă se justifică, trebuie realizată cu precauție. Nici dextrometorfanul în monoterapie, nici combinația dextrometorfan/chinidină nu au fost evaluate la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Farmacogenomică

Componenta chinidină este destinată inhibării izoenzimei CYP2D6 astfel încât poate fi obținută expunerea mai mare la dextrometorfan în comparație cu administrarea dextrometorfanului în monoterapie. În general, aproximativ 7-8% din persoanele de origine caucaziană, 3-6% din cele de origine africană, 2-3% din cele de origine arabă și 1-2% din cele de origine asiatică nu au capacitatea să metabolizeze substraturile izoenzimei CYP2D6 și sunt clasificate ca metabolizatori slabi. Nu se preconizează despre componenta chinidină că ar contribui la eficacitatea NUEDEXTA la metabolizatorii slabi, dar sunt încă posibile reacții adverse ale componentei chinidină.

Aproximativ 1-10% din persoanele de origine caucaziană, 5-30% din cele de origine africană, 12-40% din cele de origine arabă și 1% din cele de origine asiatică prezintă o activitate metabolică crescută pentru substraturile izoenzimei CYP2D6 și sunt clasificate ca metabolizatori ultrarapizi. La acești pacienți metabolizatori ultrarapizi, dextrometorfanul se metabolizează rapid, ducând la concentrații mai scăzute, posibil subterapeutice.

Copii și adolescenți

Nu a fost studiată farmacocinetica combinației dextrometorfan/chinidină la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru un potențial de genotoxicitate sau carcinogen sau de afectare a fertilității.

În cadrul studiilor privind toxicitatea embrio-fetală și asupra dezvoltării (șobolani și iepuri) cu bromhidrat de dextrometorfan/sulfat de chinidină, au fost observate anomalii la administrarea dozelor medii și mari, cu osificare determinată de doza cea mai mică la șobolani, care este de aproximativ 1 și de 50 de ori doza umană, respectiv de 30/18 mg/zi exprimată în mg/m². La iepuri, doza fără efect toxic este de 2 și de 60 de ori mai mare decât doza umană recomandată.

Într-un studiu asupra dezvoltării prenatale și postnatale, s-a observat o ușoară întârziere în dezvoltarea puilor la doze medii și mari. Supraviețuirea puilor și greutatea acestora au scăzut ușor de la doza cea mai mică ce corespunde aproximativ unei valori de 1 și de 50 de ori doza umană de 30/18 mg/kg exprimată în mg/m² pentru bromhidrat de dextrometorfan și, respectiv, sulfat de chinidină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținutul capsulei

croscarmeloză sodică
celuloză microcristalină
dioxid de siliciu coloidal anhidru
lactoză monohidrat
stearat de magneziu

Învelișul capsulei

gelatină
dioxid de titan (E171)
oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

șelac (20% esterificat)
propilenglicol
dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac de siguranță din polipropilenă care împiedică accesul copiilor. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie.
Mărimea ambalajului: 60 de capsule

Blister din folie transparentă de PVC sigilat cu folie de aluminiu. Fiecare blister este ambalat într-o cutie.

Mărimea ambalajului: 13 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNUIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 23,11 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 109,2 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Capsulă din gelatină, de culoare roșu cărămiziu, mărimea 1, pe capsulă fiind inscripționat „DMQ / 30-10” cu cerneală albă și trei dungi de culoare albă în jurul circumferinței.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NUEDEXTA este indicat pentru tratamentul simptomatic al afectului pseudobulbar la adulți (vezi pct. 4.4). Eficacitatea a fost studiată numai la pacienți cu scleroză laterală amiotrofică sau cu scleroză multiplă preexistentă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de 15 mg/9 mg NUEDEXTA o dată pe zi. Schema recomandată de titrare a dozei este prezentată mai jos:

- Săptămâna 1 (zilele 1-7):
Pacientul trebuie să utilizeze o capsulă de NUEDEXTA 15 mg/9 mg o dată pe zi, dimineața, în primele 7 zile.
- Săptămânile 2-4 (zilele 8-28):
Pacientul trebuie să utilizeze o capsulă de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, de două ori pe zi, una dimineața și una seara, la intervale de 12 ore, timp de 21 de zile.
- Începând cu săptămâna 4:
Dacă răspunsul clinic asociat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg este adecvat, trebuie continuată doza administrată în săptămânile 2-4.

Dacă răspunsul clinic asociat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg nu este adecvat, trebuie prescrisă NUEDEXTA 23 mg/9 mg, administrată de două ori pe zi, una dimineața și una seara, la intervale de 12 ore.

Doza zilnică maximă începând cu săptămâna 4 este de 23 mg/9 mg NUEDEXTA, de două ori pe zi.

În cazul în care a fost uitată o doză, pacienții nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, însă trebuie să utilizeze următoarea doză prescrisă la ora obișnuită. Nu trebuie administrate mai mult de 2 capsule în decurs de 24 de ore, cu un interval de 12 ore între doze.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani pentru a determina cu siguranță dacă aceștia răspund în mod diferit din punct de vedere al eficacității și siguranței. O analiză farmacocinetică a populației a evidențiat o farmacocinetică similară la pacienții cu vârsta < 65 de ani și la cei cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4). Totuși, întrucât a existat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, se recomandă monitorizarea suplimentară a reacțiilor adverse la acești pacienți. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C) sau insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min/1,73 m²), riscurile potențiale asociate cu utilizarea acestui medicament trebuie evaluate în raport cu necesitatea medicală (vezi pct. 5.2).

Genotipul CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu enzima CYP2D6 nefuncțională, identificați ca metabolizatori slabi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu o activitate crescută a CYP2D6, identificați ca metabolizatori ultrarapizi, vezi pct. 5.2. În cazul răspunsului clinic inadecvat, vezi schema de titrare a dozei recomandată.

Copii și adolescenți

NUEDEXTA nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul simptomatic al afectului pseudobulbar.

Mod de administrare

Capsulele trebuie administrate pe cale orală la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Atunci când se utilizează două capsule în decurs de 24 de ore, intervalul recomandat între doze este de 12 ore. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu antecedente de trombocitopenie indusă de chinidină, chinină, meflochină, cu antecedente de hepatită, de supresie a măduvei osoase sau de sindrom asemănător lupusului (vezi pct. 4.4).

Pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu chinidină, chinină sau meflochină (vezi pct. 4.5).

Pacienți care prezintă un interval QT prelungit, sindrom de interval QT prelungit congenital sau antecedente care sugerează tahicardie ventriculară de tipul torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu tioridazină, un medicament care prelungește în mod semnificativ intervalul QT și este metabolizat, în principal, de către izoenzima CYP2D6. Interacțiunea cu NUEDEXTA poate duce la creșterea efectului asupra intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienți cu bloc atrioventricular (AV) complet fără pacemaker implantate sau pacienți care prezintă risc ridicat de bloc AV complet (vezi pct. 4.4).

Pacienți care utilizează inhibitori ai monoamin-oxidazei (IMAO) sau care au utilizat IMAO în cele 14 zile anterioare, din cauza riscului de interacțiuni medicamentoase grave și posibil letale, inclusiv de sindrom serotoninergic. Tratamentul cu un IMAO nu trebuie inițiat timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu NUEDEXTA (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nuedexta este adecvat numai pentru tratamentul afectului pseudobulbar, nu pentru alte cauze de instabilitate emoțională. Afectul pseudobulbar este consecința unor boli neurologice care afectează creierul sau unor leziuni ale creierului și se caracterizează prin episoade involuntare, necontrolate ale expresiilor emoționale de râs și/sau plâns care sunt incoerente sau disproporționate față de starea emoțională sau dispoziția pacientului. Înainte de inițierea tratamentului cu Nuedexta pacienții trebuie să fie complet evaluați pentru a se confirma diagnosticul de afect pseudobulbar. Elementul cheie pentru diagnosticare este prezența unei afecțiuni neurologice preexistente cunoscută ca fiind cauzatoare a afectului pseudobulbar și confirmarea faptului că episoadele expresiilor emoționale sunt incoerente sau disproporționate față de starea emoțională sau dispoziția pacientului.

Trombocitopenie

Chinidina la doze mai mari decât cele din NUEDEXTA poate produce trombocitopenie mediată imun care poate fi severă sau letală. Riscul de trombocitopenie în asociere cu doza mai mică de chinidină din NUEDEXTA nu este cunoscut. Este posibil ca simptome nespecifice, cum sunt stare de confuzie, frisoane, febră, greață și vărsături, să preceadă trombocitopenia sau să apară odată cu aceasta. În cazul apariției trombocitopeniei, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu NUEDEXTA, cu excepția cazului în care este clar că trombocitopenia nu are legătură cu administrarea medicamentului. În mod similar, tratamentul cu acest medicament nu trebuie reluat la pacienții sensibilizați, deoarece este posibil să apară trombocitopenie într-o formă mai rapidă și mai severă decât în episodul inițial. Medicamentul nu trebuie utilizat dacă se suspectează trombocitopenie mediată imun cauzată de substanțe active apropiate din punct de vedere structural, inclusiv chinină și meflochină, deoarece poate apărea sensibilitatea încrucișată. De obicei, însă nu întotdeauna, trombocitopenia asociată chinidinei se remite în primele zile după întreruperea medicamentului sensibilizant.

Alte reacții de hipersensibilitate

Chinidina la doze mai mari a fost asociată, de asemenea, cu un sindrom asemănător lupusului care implică poliartrită, asociat uneori unui rezultat pozitiv al testului anticorpilor antinucleari. Alte asocieri includ erupție cutanată tranzitorie, bronhospasm, limfadenopatie, anemie hemolitică, vasculită, uveită, angioedem, agranulocitoză, sindrom sicca, mialgie, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor mușchilor scheletici și pneumonită. Dextrometorfanul poate fi asociat, de asemenea, cu reacții de hipersensibilitate, inclusiv urticarie, angioedem și scurtare a respirației.

Hepatotoxicitate

La pacienții cărora li s-a administrat chinidină a fost raportată hepatită, inclusiv hepatită granulomatoasă, în general în cursul primelor săptămâni de tratament. Febra poate fi unul dintre simptomele prezente, putând să apară, de asemenea, trombocitopenie sau alte semne de hipersensibilitate. În cazul apariției hepatitei, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu NUEDEXTA, cu excepția cazului în care este clar că aceasta nu are legătură cu tratamentul. Majoritatea cazurilor se remit atunci când administrarea chinidinei este întreruptă.

Efecte cardiace

Hipopotasemia și hipomagneziemia trebuie corectate anterior inițierii tratamentului, iar concentrațiile plasmatice de potasiu și de magneziu trebuie monitorizate în timpul tratamentului, dacă este indicat din punct de vedere clinic. La inițierea tratamentului cu NUEDEXTA la pacienți cu risc de prelungire a intervalului QT, trebuie efectuată evaluarea electrocardiografică (ECG) a intervalului QT la momentul inițial și la 2 ore după administrarea primei doze *à jeun* (aproximativ egal cu T_{max} pentru chinidină). Aceștia includ pacienții cu antecedente familiale de anomalie QT, cu administrare concomitentă de medicamente care prelungesc intervalul QT și pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă și/sau cu disfuncție ventriculară stângă. Este mult mai probabil ca hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția ventriculară stângă să fie prezente la pacienții cu hipertensiune arterială cronică, boală arterială coronariană cunoscută și antecedente cunoscute de accident vascular cerebral.

Un posibil motiv special de îngrijorare îl constituie medicamentele cu administrare concomitentă care prelungesc intervalul QT și sunt metabolizate în principal de izoenzima CYP2D6 (vezi mai jos). Este contraindicată utilizarea concomitentă a tioridazinei (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție la administrarea NUEDEXTA concomitent cu flecainidă, clorpromazină și haloperidol. Efectul administrării concomitente asupra intervalului QTc al pacientului trebuie evaluat cu ECG înainte și după administrarea dozei.

ECG trebuie reevaluat dacă factorii de risc pentru prelungirea intervalului QTc se modifică în mod semnificativ în timpul tratamentului cu NUEDEXTA. Dacă pacienții prezintă simptome care pot indica apariția aritmiei cardiace, de exemplu, sincopă sau palpitații, administrarea NUEDEXTA trebuie întreruptă până la evaluarea suplimentară a pacientului.

Administrarea concomitentă de substraturi ale/inhibitori ai izoenzimei CYP2D6

Chinidina din NUEDEXTA inhibă izoenzima CYP2D6 la pacienții la care CYP2D6 nu este absentă din punct de vedere genetic sau are o activitate redusă („Metabolizatori slabi CYP2D6” vezi „Farmacogenomică” la pct. 5.2). Din cauza acestui efect asupra izoenzimei CYP2D6, acumularea de substanțe active de bază și/sau eșecul formării metabolitului activ pot afecta siguranța și/sau eficacitatea medicamentelor utilizate concomitent cu NUEDEXTA care sunt metabolizate de către izoenzima CYP2D6 (vezi pct. 4.5). Medicamentele dependente de metabolizarea prin izoenzima CYP2D6, mai ales cele care au un index terapeutic relativ îngust, trebuie în general evitate în timpul tratamentului cu NUEDEXTA, iar pacienții trebuie instruiți în consecință. Atunci când se consideră necesară administrarea concomitentă a unui medicament care este un substrat al izoenzimei CYP2D6, doza acestuia trebuie redusă după caz în conformitate cu farmacocinetica substratului izoenzimei CYP2D6 implicat (vezi pct. 4.5). O evaluare a medicamentelor administrate în mod curent pacientului reprezintă o parte esențială a evaluării pacienților pentru care se propune tratamentul cu NUEDEXTA.

Sindrom serotoninergic

Atunci când NUEDEXTA se utilizează în asociere cu alte medicamente serotoninergice, poate crește riscul de „sindrom serotoninergic” din cauza interacțiunii farmacodinamice. Simptomele sindromului serotoninergic includ alterare a stării mintale, hipertensiune arterială, neliniște, mioclonie, hipertermie, hiperreflexie, diaforeză, frisoane și tremor. Dacă apar aceste simptome, tratamentul trebuie întrerupt. Este contraindicată administrarea concomitentă cu IMAO (vezi pct. 4.3). Antidepresivele triciclice (de exemplu, desipramină, nortriptilină, imipramină, amitriptilină) sunt metabolizate de către izoenzima CYP2D6 și, prin urmare, sunt supuse, de asemenea, interacțiunii farmacocinetice cu chinidina. Date fiind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice, este contraindicată utilizarea concomitentă a NUEDEXTA și a antidepresivelor triciclice din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.5). Este necesară precauție dacă pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Amețeli

NUEDEXTA poate provoca amețeli (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție pentru a reduce riscul de cădere, în special pentru pacienții cu deficit motor care afectează mersul sau pacienți care prezintă antecedente de cădere.

Efecte anticolinergice ale chinidinei

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea stării clinice în miastenia gravis și în alte afecțiuni care pot fi influențate în mod nefavorabil de efectele anticolinergice.

Abuzul și dependența de medicamente

Dextrometorfanul este un antagonist necompetitiv al NMDA cu afinitate scăzută și un agonist al receptorului sigma-1 care nu a fost studiat sistematic la animale sau la om în privința potențialului său de abuz, toleranță sau dependență fizică. Totuși, au fost raportate cazuri de abuz de dextrometorfan, cu precădere la adolescenți.

Din cauza posibilității de abuz a dextrometorfan, medicii trebuie să evalueze pacienții din punct de vedere al antecedentelor de abuz de medicamente și să-i supravegheze atent pe acești pacienți pentru semne de utilizare greșită sau de abuz (de exemplu, dezvoltare a toleranței, escaladări ale dozei, comportament patologic de căutare a medicamentului).

În plus, menținerea efectului clinic al NUEDEXTA la pacient trebuie să fie monitorizată în mod regulat pe termen lung în ceea ce privește tolerabilitatea, pentru a se asigura că se mențin beneficiile medicamentului.

Atenționare cu privire la lactoză

NUEDEXTA conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

IMAO

NUEDEXTA nu trebuie utilizat concomitent cu inhibitori ai monoamin-oxidazei (IMAO), cum sunt fenelzina și moclobemida, sau la pacienți care au utilizat IMAO în cele 14 zile anterioare, din cauza riscului de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Chinidina este metabolizată de către izoenzima CYP3A4. Se poate presupune că administrarea concomitentă de medicamente care inhibă izoenzima CYP3A4 crește concentrațiile plasmatice ale chinidinei, ceea ce poate să crească riscul asociat prelungirii intervalului QTc. În timpul tratamentului cu NUEDEXTA trebuie evitați inhibitorii puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4. Aceștia includ, dar nu se limitează la: atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir, suc de grapefruit și verapamil. Dacă se consideră necesar tratamentul concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4, se recomandă ca evaluarea electrocardiografică (ECG) a intervalului QT să fie realizată înainte de administrarea NUEDEXTA și la un moment(e) ulterior (ulterioare) adecvat(e).

Inductori ai enzimelor hepatice

Chinidina este metabolizată de către izoenzima CYP3A4. Inductorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare/*Hypericum perforatum*) pot accelera metabolizarea chinidinei, rezultând în concentrații plasmatice mai scăzute și, astfel, în scăderea inhibării izoenzimei CYP2D6. Aceasta poate duce la concentrații plasmatice de dextrometorfan mai scăzute, posibil chiar sub valorile terapeutice, și la o scădere a eficacității NUEDEXTA.

Substraturi ale izoenzimei CYP2D6

Chinidina este un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2D6. Prin urmare, tratamentul cu NUEDEXTA poate rezulta în concentrații plasmatice crescute și în acumulări ale medicamentelor administrate concomitent care au o metabolizare extensivă pe calea izoenzimei CYP2D6. Substraturile izoenzimei

CYP2D6 includ anumite betablocante, așa cum este metoprololul, antipsihotice, așa cum sunt haloperidolul, perfenazina și aripiprazolul, antidepressive, așa cum sunt nortriptilina, imipramina, amitriptilina și desipramina, tamoxifenul chimioterapeutic și atomoxetina ca inhibitor al transportorului noradrenalinei. Este contraindicată tioridazina, un substrat al izoenzimei CYP2D6 care prelungește, de asemenea, intervalul QT (vezi pct. 4.3). Este necesară prudență la utilizarea concomitentă a flecainidei, clorpromazinei sau a haloperidolului, substraturi ale izoenzimei CYP2D6 care, de asemenea, prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

În cazul precursorilor medicamentelor ale căror acțiuni sunt mediate de metaboliții produși de izoenzima CYP2D6 (de exemplu, codeină și hidrocodonă, ale căror efecte analgezice și antitusive par a fi mediate de morfină și, respectiv, de hidromorfonă), este posibil ca eficacitatea să fie redusă substanțial de NUEDEXTA din cauza inhibării izoenzimei CYP2D6 și deci a formării deficitare a metabolitului activ.

Interacțiunile medicamentoase cu desipramina și paroxetina au fost evaluate în cadrul studiilor clinice controlate cu o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină decât în acest medicament (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină); rezultatele studiului sunt descrise mai jos. Nu au fost investigate sistematic alte interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale izoenzimei CYP2D6.

Desipramină (substrat al izoenzimei CYP2D6)

Antidepressivul triciclic desipramină este metabolizat, în principal, de către izoenzima CYP2D6. Un studiu privind interacțiunea medicamentoasă a fost realizat cu o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină) și 25 mg desipramină. Doza combinației de dextrometorfan/chinidină a crescut concentrațiile desipraminei la starea de echilibru de aproximativ 8 ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă a NUEDEXTA și antidepressivelor triciclice (vezi pct. 4.4).

Paroxetină (inhibitor și substrat al izoenzimei CYP2D6)

Paroxetina, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), este metabolizată, în principal, de către izoenzima CYP2D6 fiind, de asemenea, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP2D6. Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă, s-a adăugat paroxetinei la starea de echilibru o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină). Expunerea la paroxetină (ASC_{0-24}) a crescut de 1,7 ori, iar C_{max} a crescut de 1,5 ori. În cazul în care NUEDEXTA și paroxetina sunt prescrise concomitent, doza inițială de paroxetină trebuie redusă. Doza de paroxetină poate fi ajustată apoi pe baza răspunsului clinic; totuși, este contraindicată o doză mai mare de 35 mg/zi.

Antagoniști ai receptorilor NMDA (memantină)

Atât dextrometorfanul, cât și memantina sunt antagoniști ai receptorilor *N*-metil-D-aspartat (NMDA), ceea ce teoretic poate avea ca rezultat un efect cumulativ asupra receptorilor NMDA și o incidență potențial crescută a reacțiilor adverse. A fost efectuat un studiu privind interacțiunea medicamentoasă între o doză mai mare a combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg dextrometorfan/26 mg chinidină) și memantină 20 mg/zi. Nu a existat nicio diferență semnificativă a concentrațiilor plasmatice de dextrometorfan și dextrofan înainte și după administrarea memantinei și nu a existat niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale memantinei înainte și după administrarea combinației dextrometorfan/chinidină. La adăugarea de memantină, concentrațiile plasmatice ale chinidinei au crescut cu 20-30%. Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice.

Digoxină și alte substraturi ale glicoproteinei P

Chinidina este un inhibitor al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a chinidinei și digoxinei, un substrat al glicoproteinei P, are ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei, care se pot chiar dubla. Concentrațiile plasmatice ale digoxinei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții care utilizează concomitent NUEDEXTA, iar doza de digoxină trebuie redusă, după cum este necesar. Alte substraturi ale glicoproteinei P pentru care poate fi avută în vedere reducerea dozei includ ticagrelor și dabigatran-etexilat.

Alcool etilic

Este necesară precauție atunci când acest medicament este administrat în asociere cu alcool etilic sau alte medicamente care acționează la nivel central și care pot mări riscul de reacții adverse, cum sunt somnolența și amețelile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea NUEDEXTA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile efectuate la animale (șobolani și iepuri) au indicat toxicitate asupra dezvoltării, inclusiv teratogenicitate și embrion-letalitate (vezi pct. 5.3).

Întrucât acest medicament poate dăuna fătului, este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Chinidina se elimină în laptele uman și nu se cunoaște dacă dextrometorfanul se elimină în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu NUEDEXTA, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la masculii și femeile de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NUEDEXTA nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea apariției efectelor asociate SNC, cum sunt somnolența, amețelile și sincopa sau tulburările de vedere (vezi pct. 4.8), și sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța NUEDEXTA a fost investigată într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, efectuat la 326 de pacienți cu afect pseudobulbar cu SLA (60%) sau SM (40%) preexistentă și în cadrul unei faze de extensie deschise, de urmărire, cu un subgrup de pacienți din acest studiu (253 de pacienți) pentru alte 84 de zile.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate sunt tulburări gastrointestinale (cum sunt diaree, greață), tulburări ale sistemului nervos (cum sunt amețeli, cefalee, somnolență) și fatigabilitate.

Au fost raportate reacții adverse grave asociate cu NUEDEXTA; acestea sunt spasticitate musculară, deprimare respiratorie și scădere a saturației în oxigen a sângelui.

Zece pacienți au întrerupt tratamentul în timpul studiului din cauza reacțiilor adverse, iar unul dintre acești pacienți din cauza unei reacții adverse grave (agravare a spasticității musculare).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate cel puțin ca putând fi asociate cu tratamentul cu NUEDEXTA în faza controlată cu placebo și în faza de extensie deschisă ale studiului clinic menționat anterior sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

- foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

- mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Scădere a poftei de mâncare
	Rare	Anorexie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
	Rare	Bruxism, stare de confuzie, dispoziție depresivă, depresie, dezorientare, trezire matinală, apatizare afectivă, halucinații, comportament impulsiv, indiferență, insomnie, neliniște, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, cefalee, somnolență
	Mai puțin frecvente	Disgeuzie, hipersomnie, spasticitate musculară, sincopă, cădere
	Rare	Tulburări de echilibru, tulburări de coordonare, dizartrie, disfuncții motorii, parestezie, parapareză, sedare
Tulburări oculare	Rare	Diplopie, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Rău de mișcare, tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular de gradul unu, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă
	Rare	Infarct miocardic, palpitații, extrasistole ventriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Epistaxis, durere faringolaringeală, deprimare respiratorie, rinoree, căscat
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală, constipație, xerostomie, flatulență, disconfort gastric, vărsături
	Rare	Modificări ale scaunului, dispepsie, gastrită, hipoestezie orală, parestezie orală, proctalgie, limbă uscată
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a enzimelor hepatice (GGT, AST, ALT)
	Rare	Colelitiază, concentrații plasmatice crescute ale bilirubinei, valori anormale ale testelor funcționale hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Eritem, hiperhidroză, hipoestezie facială, transpirații nocturne
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Spasme musculare
	Rare	Rigiditate musculoscheletică, mialgie, cervicalgie, dureri la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Rare	Disfuncții sexuale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate

	Mai puțin frecvente	Astenie, iritabilitate
	Rare	Disconfort toracic, durere toracică, frisoane, senzație de căldură, tulburări de mers, sindrom pseudogripal, pirexie, scădere a saturației în oxigen
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Rare	Leziuni ale scheletului osos

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Evaluarea și tratamentul supradozajului se bazează pe experiența cu componentele individuale, dextrometorfan și chinidină. Metabolizarea dextrometorfanului este inhibată de chinidină, astfel că este posibil ca reacțiile adverse ale supradozajului cu NUEDEXTA să fie mult mai severe sau mult mai persistente în comparație cu supradozajul dextrometorfanului în monoterapie.

În timpul dezvoltării acestui medicament, au fost studiate doze ale combinației dextrometorfan/chinidină care conțineau o doză de dextrometorfan de până la 6 ori mai mare și o doză de chinidină de până la 12 ori mai mare. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost greață, amețeli și cefalee, ușoare până la moderate.

Dextrometorfan

Reacțiile adverse ale supradozajului cu dextrometorfan includ greață, vărsături, stupor, comă, deprimare respiratorie, convulsii, tahicardie, hiperexcitabilitate și psihoză toxică. Alte reacții adverse includ ataxie, nistagmus, distonie, vedere încețoșată și modificări ale reflexelor musculare.

Dextrometorfanul poate mări riscul de sindrom serotoninergic, iar acest risc este crescut de supradozaj, în special dacă este administrat în asociere cu alte medicamente serotoninergice, ISRS sau antidepresive triciclice.

Chinidina

Cele mai importante efecte ale supradozajului acut sunt aritmia ventriculară și hipotensiunea arterială. Alte semne și simptome ale supradozajului pot include vărsături, diaree, tinitus, pierdere a auzului pentru sunetele cu frecvențe înalte, vertij, vedere încețoșată, diplopie, fotofobie, cefalee, confuzie și delir.

Deși dozele terapeutice ale chinidinei pentru tratamentul aritmiei cardiace sau al malariei sunt, în general, de 10 ori mai mari decât doza de chinidină din acest medicament, este posibil să apară aritmie cardiacă potențial letală, inclusiv torsada vârfurilor, la expunerile la chinidină care sunt posibile în supradozajul cu NUEDEXTA.

Tratamentul supradozajului

Chinidină

Tratamentul efectelor cardiace [tahicardie ventriculară polimorfă instabilă hemodinamic (inclusiv torsada vârfurilor)] este fie cardioversiunea imediată, fie accelerarea artificială imediată a ritmului cardiac. Alte antiaritmice cu acțiuni de tip clasă I (procainamidă) sau clasă III trebuie evitate (dacă este posibil). Tratamentul hipotensiunii arteriale și al altor semne și simptome trebuie îndreptat către măsuri simptomatice și de susținere. Administrarea de cărbune activ în doza convențională de 1 g/kg, administrat o dată la 2 până la 6 ore sub formă de suspensie cu 8 ml/kg apă potabilă poate spori eliminarea sistemică a chinidinei; aceste măsuri trebuie evitate în cazul prezenței unui ileus. Metode cum sunt acidifierea urinei și dializa nu au demonstrat niciun beneficiu. Medicamentele care întârzie

eliminarea chinidinei (cimetidină, inhibitori de anhidrază carbonică, diuretice tiazidice) trebuie întrerupte, exceptând cazul în care sunt absolut necesare.

Dextrometorfan

Tratamentul supradozajului cu dextrometorfan trebuie îndreptat către măsuri simptomatice și de susținere. Poate fi util lavajul gastric.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; cod ATC: N07XX59

Bromhidratul de dextrometorfan este ingredientul farmacologic activ care acționează asupra sistemului nervos central (SNC). Sulfatul de chinidină este un inhibitor specific al metabolizării oxidative dependente de izoenzima CYP2D6 utilizat pentru a mări biodisponibilitatea sistemica a dextrometorfanului.

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact prin care dextrometorfanul exercită efecte terapeutice la pacienții cu afect pseudobulbar nu este cunoscut. Chinidina mărește concentrațiile plasmatice de dextrometorfan prin inhibarea completă a citocromului P450 2D6 (CYP2D6), care catalizează principala cale de metabolizare pentru dextrometorfan.

Efecte farmacodinamice

Dextrometorfanul este un agonist al receptorului sigma-1 și un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA. În plus, acesta prezintă afinitate pentru transportorul de serotonină (SERT) și pentru receptorul 5-HT1B/D. Prin legarea sa la receptori NMDA, sigma-1, SERT și 5-HT1B/D, se consideră că dextrometorfanul are un efect modulator asupra neurotransmisiei care implică glutamat, monoamine (inclusiv serotonină), precum și al funcționării canalelor ionice.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea combinației dextrometorfan/chinidină pentru tratamentul afectului pseudobulbar a fost demonstrată în trei studii clinice multicentrice, dublu-orb, randomizate, controlate la pacienți cu afect pseudobulbar cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) sau scleroză multiplă (SM) preexistentă. Pacienții eligibili au prezentat un diagnostic de afect pseudobulbar definit prin episoade involuntare, necontrolate ale expresiilor emoționale de râs și/sau plâns, incoerente sau disproporționate față de starea emoțională sau dispoziție.

În toate studiile, criteriile finale de evaluare a eficacității au fost „Numărul de episoade de râs sau plâns” (episoade de afect pseudobulbar) și scorurile pacienților pe scala de labilitate a Centrului pentru studii neurologice (*Center for Neurologic Studies - Lability Scale*, CNS-LS), un chestionar validat, autoadministrat, cu 7 întrebări, care furnizează o măsură cantitativă a frecvenței și severității afectului pseudobulbar. Scorurile CNS-LS variază de la un minim de 7 (fără simptome) la un maxim de 35.

• Studiu pivot (07-AVR-123)

În acest studiu controlat cu placebo cu durata de 12 săptămâni, au fost randomizați 326 de pacienți cu afect pseudobulbar cu SLA sau SM preexistentă pentru a li se administra NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) sau placebo (n=109) timp de 12 săptămâni.

Pacienții au avut vârste cuprinse între 25 și 80 de ani, cu o medie de vârstă de aproximativ 51 ani. Aproximativ 74% au fost de origine caucaziană, 4% de origine africană, 1% de origine asiatică și 19% de origine hispanică. 60% din pacienți aveau SLA preexistentă și 40% din pacienți aveau SM

preexistentă. Toți pacienții au avut simptome ale afectului pseudobulbar relevante din punct de vedere clinic, cuantificați ca având un scor CNS-LS de 13 sau mai mare.

Ratele medii zilnice inițiale ale episoadelor de afect pseudobulbar (calculate din numărul total de episoade raportate pentru până la 7 zile anterioare tratamentului) au fost de 4,7 la grupul tratat cu NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 la grupul tratat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg și de 4,5 la grupul tratat cu placebo.

Scorurile medii CNS-LS inițiale au fost de 19,8 la grupul tratat cu NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 la grupul tratat cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg și de 19,9 la grupul tratat cu placebo.

Pentru a evalua datele pe termen lung, 253 dintre pacienții care finalizaseră faza dublu-oarbă a studiului au avut posibilitatea de a opta să intre în faza de extensie deschisă, administrându-li-se NUEDEXTA 23 mg/9 mg timp de alte 84 de zile.

Frecvența episoadelor de afect pseudobulbar, astfel cum a fost măsurată prin „numărul de episoade”, a scăzut semnificativ în timpul studiului, pentru ambele grupuri de tratament cu NUEDEXTA, cu o reducere suplimentară de 47% și de 49% față de placebo ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații).

La finalul tratamentului, media celor mai mici pătrate a scorurilor CNS-LS s-a redus semnificativ la ambele grupuri de tratament comparativ cu placebo (reducere cu 8,2 puncte pentru NUEDEXTA 23 mg/9 mg, reducere cu 7,5 puncte pentru NUEDEXTA 15 mg/9 mg, reducere cu 5,7 puncte pentru placebo). Valoarea p pentru NUEDEXTA 23 mg/9 mg față de placebo a fost $p = 0,0002$, iar pentru NUEDEXTA 15 mg/9 mg față de placebo a fost $p = 0,008$.

Faza deschisă, cu durata de 12 săptămâni, a studiului (în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat NUEDEXTA 23 mg/9 mg) a demonstrat menținerea efectului observat în perioada controlată cu placebo.

- Studii cu doze mai mari ale combinației dextrometorfan/chinidină

Au fost realizate două studii suplimentare de fază III în care s-a utilizat o doză mai mare a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg. Doza mai mare de chinidină utilizată ar fi avut drept rezultat o expunere de aproximativ 1,6 ori mai mare la dextrometorfan decât în tratamentul cu NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Primul a fost un studiu de 4 săptămâni la pacienți cu afect pseudobulbar cu SLA preexistentă, iar al doilea a fost un studiu de 12 săptămâni la pacienți cu SM preexistentă. În ambele studii, obiectivul primar, CNS-LS și obiectivul secundar, „numărul de episoade de răs și de plâns”, s-au redus semnificativ din punct de vedere statistic cu combinația dextrometorfan/chinidină.

Un studiu de siguranță, deschis, cu durata de 12 luni, care a utilizat, de asemenea, o doză mai mare a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, a cuprins 553 de pacienți cu afect pseudobulbar asociat cu treizeci și patru de afecțiuni neurologice diferite. Aproximativ 30% din participanții la studiu au fost diagnosticați cu alte afecțiuni decât SLA și SM, inclusiv accident vascular cerebral, traumatism cranio-cerebral, boala Parkinson, boala Alzheimer și alte forme de demență, scleroză laterală primară, paralizie bulbară progresivă și paralizie supranucleară progresivă. În acest studiu au fost colectate numai date privind siguranța; nu au fost identificate semnale de siguranță noi.

- Studii pentru evaluarea efectelor cardiace

Efectul NUEDEXTA 23 mg/9 mg (pentru 7 doze consecutive) asupra prelungirii intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu încrucișat, aprofundat, randomizat, dublu-orb (cu excepția moxifloxacinii), controlat placebo și cu comparator (moxifloxacină 400 mg), cu privire la intervalul QT la 50 de bărbați și femei sănătoși, *à jeun*, cu genotipul metabolizatorului rapid CYP2D6. Modificările medii ale

intervalului QTcF au fost de 6,8 ms pentru NUEDEXTA 23 mg/9 mg și de 9,1 ms pentru comparatorul de referință (moxifloxacină). Diferența medie maximă (limita superioară a intervalului de încredere 95%) față de placebo după corecția de bază a fost de 10,2 (12,6) ms. Această doză testată este adecvată pentru reprezentarea expunerii la starea de echilibru la pacienți cu fenotipul metabolizatorului rapid CYP2D6.

Efectele dozelor supratherapeutice ale combinației dextrometorfan/chinidină (23 mg/26 mg și 46 mg/53 mg, pentru 7 doze consecutive) asupra prelungirii intervalului QTc au fost evaluate în cadrul unui studiu încrucișat, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu un braț de control deschis controlat cu comparator (moxifloxacină 400 mg) la 36 de voluntari sănătoși. Diferența medie maximă (limita superioară a intervalului de încredere 95%) față de placebo după corecția de bază a fost de 10,2 (14,6) și de 18,4 (22,7) ms după administrarea dozelor de dextrometorfan/chinidină de 23 mg/26 mg și de 46 mg/53 mg. Dozele supratherapeutice sunt adecvate pentru a reprezenta creșterile expunerii la chinidină datorită interacțiunii medicamentoase și disfuncțiile organelor.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu NUEDEXTA în afectul pseudobulbar la toate subgrupele de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma combinațiilor de doze ale NUEDEXTA 23 mg/9 mg, administrate o singură dată și repetat, pacienții au prezentat o creștere de aproximativ 20 de ori a expunerii la dextrometorfan în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat dextrometorfan fără chinidină.

În urma administrării dozelor repetate de NUEDEXTA 23 mg/9 mg și de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) de dextrometorfan sunt atinse în aproximativ 3-4 ore după dozare, iar concentrațiile plasmatiche maxime de chinidină sunt atinse după aproximativ 2 ore după dozare.

La metabolizatorii rapizi, valorile medii C_{max} și ASC_{0-12} ale dextrometorfan și dextrofan au crescut odată cu creșterea dozelor de dextrometorfan de la 15 mg la 23 mg, iar valorile medii C_{max} și ASC_{0-12} ale chinidinei au fost similare.

Valoarea medie a concentrației plasmatiche C_{max} a chinidinei după administrarea NUEDEXTA 15 mg/9 mg, de două ori pe zi, la pacienți cu afect pseudobulbar, a fost de 1 până la 3% din valorile concentrațiilor terapeutice asociate cu eficacitatea antiaritmică (2 până la 5 μ g/ml).

NUEDEXTA poate fi administrat indiferent de mese, deoarece alimentele nu afectează semnificativ expunerea la dextrometorfan și chinidină.

Distribuție

După administrarea medicamentului combinat, legarea de proteine se menține, în principal, la fel cu cea de după administrarea componentelor individuale; legarea dextrometorfanului de proteinele plasmatiche se realizează în proporție de aproximativ 60-70%, iar a chinidinei în proporție de aproximativ 80-89%.

Metabolizare și eliminare

Dextrometorfanul este metabolizat rapid de către izoenzima CYP2D6 la metabolitul său primar, dextrofan, care este glucuronoconjugat rapid și eliminat pe cale renală. Componenta chinidină din NUEDEXTA servește la inhibarea selectivă a metabolizării oxidative dependente de izoenzima CYP2D6 a dextrometorfanului, mărind astfel concentrațiile plasmatiche ale dextrometorfanului. În prezența chinidinei, se consideră că metabolizarea oxidativă dependentă de izoenzima CYP3A4 joacă un rol mai important în eliminarea dextrometorfanului.

După administrarea NUEDEXTA 23 mg/9 mg la 14 metabolizatori rapizi, timpul de înjumătățire prin eliminare al dextrometorfanului a fost de 18,8 ore, iar timpul de înjumătățire prin eliminare al chinidinei a fost de 9,6 ore.

Chinidina este metabolizată de către izoenzima CYP3A4. Există câțiva metaboliți hidroxiilați ai chinidinei. Cel mai important metabolit este 3-hidroxicchinidina, despre care se consideră că prezintă o activitate farmacologică egală cu cel puțin jumătate din cea a chinidinei în ceea ce privește efectele cardiace, cum este prelungirea intervalului QT. În prezent, există numai date limitate privind amplitudinea efectului inhibitorilor izoenzimei CYP3A4 asupra parametrilor farmacocinetici ai chinidinei și a metaboliților acesteia, inclusiv a potențialului de acumulare la starea de echilibru.

Când pH-ul urinei este mai mic de 7, aproximativ 20% din chinidina administrată apare în urină nemodificată, însă acest procent scade la un minim de 5% atunci când urina este mai alcalină. Clearance-ul renal implică atât filtrarea glomerulară, cât și secreția tubulară activă, moderată de reabsorbția tubulară (dependentă de pH).

Linearitate/Non-linearitate

Concentrațiile plasmatice ale dextrometorfanului și ale dextrofanului sunt proporționale cu doza de dextrometorfan în prezența unei doze fixe de chinidină, cum este cea conținută în NUEDEXTA. Concentrațiile plasmatice ale chinidinei sunt proporționale cu doza de chinidină.

Studii *in vitro* privind interacțiunea CYP P450

A fost evaluat potențialul dextrometorfanului și al chinidinei de a inhiba sau de a induce citocromul P450 *in vitro* cu microzomi umani. Dextrometorfanul nu a inhibat (inhibare <20%) niciuna din izoenzimele testate: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 din microzomii hepatici umani, la concentrații de până la 5 μ M. Chinidina nu a inhibat (inhibare <30%) izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 sau CYP3A4 din microzomii hepatici umani, la concentrații de până la 5 μ M. Chinidina a inhibat izoenzima CYP2D6 cu o concentrație maximă inhibitorie 50% (CI50) mai mică de 0,05 μ M. Nici dextrometorfanul, nici chinidina nu au indus izoenzimele CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 în hepatocitele umane la concentrații de până la 4,8 μ M.

Studii *in vitro* privind interacțiunea transportorului

Pe baza rezultatelor obținute din studiile privind inhibarea transportorului, nu se prevede ca interacțiunile medicamentoase asociate inhibării P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 sau BSEP de către dextrometorfan să apară în timpul tratamentului cu NUEDEXTA. *In vitro*, dextrometorfanul s-a dovedit a fi un inhibitor slab/moderat al transportorului OCT1. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei constatări la medicamente care sunt substraturi ale OCT1, cum este metformina.

Pe baza mențiunilor din literatura de specialitate, nu se preconizează interacțiuni medicamentoase ca rezultat al inhibării OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 și MATE2-K de către chinidină.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Farmacocinetica combinației dextrometorfan/chinidină nu a fost investigată sistematic la pacienți vârstnici (cu vârsta >65 de ani), deși programul clinic a inclus astfel de pacienți (14% $\geq$ 65 de ani, 2% $\geq$ 75 de ani).

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației efectuată la 170 de pacienți (148 pacienți cu vârsta <65 de ani și 22 de pacienți cu vârsta $\geq$ 65 de ani), la care s-a administrat dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, a evidențiat farmacocinetici similare la pacienții <65 de ani și la cei cu vârsta $\geq$ 65 de ani.

Sex

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației bazată pe datele obținute de la 109 pacienți (75 bărbați; 34 femei) nu a indicat diferențe vizibile în funcție de sex ale farmacocineticii combinației dextrometorfan/chinidină.

Rasă

O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației cu privire la rasă realizată cu 109 pacienți (21 caucazieni, 71 hispanici, 18 africani) nu a indicat diferențe vizibile în funcție de rasă ale farmacocineticii combinației dextrometorfan/chinidină.

Insuficiență renală

Într-un studiu pentru o doză a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, administrată de două ori pe zi, la 12 pacienți cu insuficiență renală ușoară (CLCR 50-80 ml/min) sau moderată (CLCR 30-50 ml/min) (câte 6 fiecare) comparați cu 9 subiecți sănătoși (similari din punct de vedere al grupei de sex, vârstă și greutate cu pacienții cu insuficiență), pacienții au prezentat diferențe mici ale farmacocineticii chinidinei sau dextrometorfanului în comparație cu cele ale subiecților sănătoși. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în insuficiența renală ușoară sau moderată. Combinația dextrometorfan/chinidină nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu pentru o doză a combinației dextrometorfan 23 mg/chinidină 26 mg, administrată de două ori pe zi, la 12 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (astfel cum este indicat de metoda Child-Pugh; câte 6 fiecare), comparați cu 9 subiecți sănătoși (similari din punct de vedere al grupei de sex, vârstă și greutate cu subiecții cu insuficiență), subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat ASC, C_{max} și clearance pentru dextrometorfan similare comparativ cu cele ale subiecților sănătoși. Insuficiența hepatică ușoară până la moderată are un efect redus asupra farmacocineticii chinidinei. Clearance-ul chinidinei nu este afectat, deși există un volum crescut al distribuției care duce la creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat o creștere a frecvenței reacțiilor adverse. Prin urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, deși la pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară pentru reacții adverse. Creșterea dozei la acești pacienți, dacă se justifică, trebuie realizată cu precauție. Nici dextrometorfanul în monoterapie, nici combinația dextrometorfan/chinidină nu au fost evaluate la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Farmacogenomică

Componenta chinidină este destinată inhibării izoenzimei CYP2D6 astfel încât poate fi obținută expunerea mai mare la dextrometorfan în comparație cu administrarea dextrometorfanului în monoterapie. În general, aproximativ 7-8% din persoanele de origine caucaziană, 3-6% din cele de origine africană, 2-3% din cele de origine arabă și 1-2% din cele de origine asiatică nu au capacitatea să metabolizeze substraturile izoenzimei CYP2D6 și sunt clasificate ca metabolizatori slabi. Nu se preconizează despre componenta chinidină că ar contribui la eficacitatea NUEDEXTA la metabolizatorii slabi, dar sunt încă posibile reacții adverse ale componentei chinidină.

Aproximativ 1-10% din persoanele de origine caucaziană, 5-30% din cele de origine africană, 12-40% din cele de origine arabă și 1% din cele de origine asiatică prezintă o activitate metabolică crescută pentru substraturile izoenzimei CYP2D6 și sunt clasificate ca metabolizatori ultrarapizi. La acești pacienți metabolizatori ultrarapizi, dextrometorfanul se metabolizează rapid, ducând la concentrații mai scăzute, posibil subterapeutice.

Copii și adolescenți

Nu a fost studiată farmacocinetica combinației dextrometorfan/chinidină la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru un potențial de genotoxicitate sau carcinogen sau de afectare a fertilității.

În cadrul studiilor privind toxicitatea embrio-fetală și asupra dezvoltării (șobolani și iepuri) cu bromhidrat de dextrometorfan/sulfat de chinidină, au fost observate anomalii la administrarea dozelor medii și mari, cu osificare determinată de doza cea mai mică la șobolani, care este de aproximativ 1 și de 50 de ori doza umană, respectiv de 30/18 mg/zi exprimată în mg/m². La iepuri, doza fără efect toxic este de 2 și de 60 de ori mai mare decât doza umană recomandată.

Într-un studiu asupra dezvoltării prenatale și postnatale, s-a observat o ușoară întârziere în dezvoltarea puilor la doze medii și mari. Supraviețuirea puilor și greutatea acestora au scăzut ușor de la doza cea mai mică ce corespunde aproximativ unei valori de 1 și de 50 de ori doza umană de 30/18 mg/kg exprimată în mg/m² pentru bromhidrat de dextrometorfan și, respectiv, sulfat de chinidină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținutul capsulei

croscarmeloză sodică
celuloză microcristalină
dioxid de siliciu coloidal anhidru
monohidrat de lactoză monohidrat
stearat de magneziu

Învelișul capsulei

gelatină
dioxid de titan (E171)
oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

șelac (20% esterificat)
propilenglicol
dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac de siguranță din polipropilenă care împiedică accesul copiilor. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie.
Mărimea ambalajului: 60 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 4.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) convine cu autoritatea națională competentă asupra unui program educațional.

DAPP se asigură că, în urma discuției și a acordului cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru în care este comercializat Nuedexta, la lansare și ulterior acesteia, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care urmează să prescrie Nuedexta li se furnizează următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

- material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- carduri de alertă pentru pacient

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să îi ajute în colectarea și evaluarea detaliilor relevante cu privire la pacient referitoare la comorbiditățile preexistente și medicamentele administrate concomitent anterior inițierii tratamentului cu Nuedexta. În plus, materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să furnizeze informații cu privire la următoarele motive de îngrijorare privind siguranța și la acțiunile necesare pentru reducerea riscurilor:

- utilizarea în alte scopuri decât cele recomandate
- reacții alergice
- efecte cardiace (prelungirea intervalului QT), inclusiv afecțiuni cardiovasculare preexistente și dezechilibre electrolitice semnificative clinic
- interacțiuni medicamentoase, inclusiv implicarea substraturilor și inhibitorilor izoenzimei CYP2D6
- sindrom serotoninergic
- coadministrarea unui inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4
- utilizarea greșită sau abuzul de medicament

Cardul de alertă pentru pacient trebuie furnizat tuturor pacienților împreună cu instrucțiuni de a-l purta tot timpul la ei. Cardul trebuie să conțină detalii pentru alertarea oricărui profesionist din domeniul sănătății care tratează pacientul cu privire la faptul că acesta este tratat cu Nuedexta și la potențialul de interacțiune a acestuia cu un tratament adăugat.

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI (60 de capsule) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule

dextrometorfan/chinidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 15,41 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI (60 de capsule) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule

dextrometorfan/chinidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 15,41 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI (60 de capsule) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule

dextrometorfan/chinidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 23,11 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI (60 de capsule) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule

dextrometorfan/chinidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 23,11 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule: AMBALAJ CU 13 CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule

dextrometorfan/chinidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 15,41 mg dextrometorfan și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

13 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Pentru a avea acces la capsule:

1. Strângeți și țineți clapeta de deasupra și de dedesubt (▼▲)
2. Trageți cardul spre dreapta (➤)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/833/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CUTIA BLISTERULUI (13 capsule) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule tari

dextrometorfan/chinidină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

ZILELE 1-7

Ziua 1

Ziua 2

Ziua 3

Ziua 4

Ziua 5

Ziua 6

Ziua 7

ÎNCEPÂND CU ZIUA 8

Ziua 8

Ziua 9

Ziua 10

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule

dextrometorfan/chinidină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NUEDEXTA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați NUEDEXTA
3. Cum să luați NUEDEXTA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NUEDEXTA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NUEDEXTA și pentru ce se utilizează

NUEDEXTA este o combinație de două substanțe active:

- Dextrometorfanul acționează asupra creierului.
- Chinidina mărește cantitatea de dextrometorfan din organismul dumneavoastră prin blocarea descompunerii dextrometorfanului de către ficat.

NUEDEXTA se utilizează pentru tratamentul afectului pseudobulbar la adulți. Afectul pseudobulbar este o afecțiune neurologică caracterizată prin episoade involuntare și necontrolate de râs și/sau plâns care nu corespund stării emoționale sau dispoziției dumneavoastră.

NUEDEXTA poate ajuta la reducerea frecvenței episoadelor de afect pseudobulbar.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați NUEDEXTA

Nu luați NUEDEXTA

- dacă sunteți alergic la dextrometorfan, chinidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți antecedente de valori scăzute ale celulelor din sânge produse de chinidină, chinină sau meflochină (aceasta poate produce o tendință de sângerare sau învinețire mai ușoară decât în mod obișnuit).
- dacă aveți antecedente de boală a ficatului (hepatită) cauzată de chinidină.
- dacă aveți antecedente ale unei afecțiuni numite sindrom asemănător lupusului cauzată de chinidină (aceasta poate determina dureri articulare, erupții trecătoare pe piele, sensibilitate excesivă a pielii la soare și stare generală de rău).
- dacă luați deja medicamente care conțin chinidină, chinină sau meflochină. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul malariei sau al problemelor bătăilor inimii.
- dacă aveți o problemă la nivelul inimii numită „bloc cardiac complet” sau „sindrom de interval QT prelungit” sau dacă ați avut o problemă la nivelul inimii numită „torsada vârfurilor”.
- dacă luați un medicament numit tioridazină, care este utilizat pentru boli mintale dar poate afecta și inima.

- dacă luați sau ați luat în ultimele două săptămâni anumite medicamente pentru depresie numite inhibitori ai monoamin-oxidazei (IMAO), cum sunt fenelzină și moclobemidă.
- Întrebați medicul dacă nu sunteți sigur dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus.

Atenționări și precauții

Înainte și după ce ați luat NUEDEXTA, adresați-vă medicului dacă:

- dumneavoastră sau un membru al familiei aveți sau ați avut vreodată probleme cu inima sau boli de inimă. Acest medicament poate produce modificări ale bătailor inimii. Dacă aveți anumite probleme cu inima sau dacă luați anumite alte medicamente, este posibil ca NUEDEXTA să nu fie adecvat pentru dumneavoastră sau este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze activitatea inimii atunci când începeți tratamentul cu NUEDEXTA.
- prezentați simptome cum sunt palpitații sau leșin, care pot fi un semn al problemelor cu inima.
- după ce ați luat acest medicament dezvoltăți simptomele unei reacții alergice cum sunt inflamație a gâtului sau a limbii, dificultăți de respirație, amețeli, febră, erupție trecătoare pe piele sau urticarie.
- prezentați simptome cum sunt vânătăi, sângerare sub piele, sângerări nazale și/sau sângerări ale gingiilor, deoarece acesta poate fi un semn al cantităților scăzute de celule din sânge numite plachete (trombocitopenie).
- prezentați simptome cum sunt îngălbenirea pielii și a ochilor, urină de culoare închisă, greață sau vărsături, lipsă a poftei de mâncare, durere abdominală și febră, deoarece acesta poate fi un semn al hepatitei induse de medicament (inflamare a ficatului).
- aveți o afecțiune numită miastenia gravis (o boală neuromusculară autoimună care cauzează slăbiciune musculară și oboseală).
- aveți probleme cu ficatul sau rinichii. În funcție de severitatea problemei dumneavoastră, medicul poate analiza cu atenție dacă medicamentul este adecvat pentru dumneavoastră și vă poate monitoriza cu mai multă atenție pentru potențiale reacții adverse.
- aveți tendința de a cădea. Acest medicament poate produce amețeli și poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să trebuiască să discute măsuri de precauție adecvate pentru a reduce riscul de cădere.
- ați avut vreodată o afecțiune gravă numită „sindrom serotoninergic”, care poate fi cauzată de anumite medicamente, de exemplu, antidepresive. Simptomele sindromului serotoninergic includ agitație, tensiune arterială crescută, neliniște, spasme și convulsii musculare, temperatură crescută a corpului, transpirație excesivă, frisoane și tremor.
- aveți antecedente de abuz de medicamente. Medicul vă va monitoriza cu atenție pentru semne de utilizare greșită sau abuz de NUEDEXTA.

Opriți utilizarea NUEDEXTA și solicitați imediat asistență medicală dacă apare oricare dintre simptomele următoare.

Copii și adolescenți

NUEDEXTA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

NUEDEXTA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai jos, deoarece aceste medicamente nu trebuie luate niciodată în timp ce utilizați NUEDEXTA:

- medicamente care conțin chinidină, chinină sau meflochină. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul malariei sau al problemelor bătailor inimii,
- tioridazină, un medicament utilizat în tratamentul schizofreniei și al psihozelor, care poate afecta inima,
- anumite medicamente pentru depresie, numite inhibitori ai monoamin-oxidazei (IMAO – de exemplu, fenelzină și moclobemidă). Nu utilizați NUEDEXTA dacă ați luat aceste antidepresive

în cursul ultimelor două săptămâni și lăsați să treacă cel puțin 14 zile după ce ați întrerupt tratamentul cu NUEDEXTA înainte de a iniția tratamentul cu un IMAO.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, întrucât medicul vă va monitoriza atent pentru reacții adverse:

- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, fluconazol
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor HIV și SIDA, cum sunt atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv al tuberculozei, care conțin claritromicină, telitromicină, eritromicină și rifampicină
- medicamente utilizate pentru tratamentul diferitelor afecțiuni ale inimii, cum sunt diltiazem, verapamil, digoxină, flecainidă și betablocantele (cum este metoprololul)
- medicamente utilizate pentru a preveni greața și vărsăturile în timpul chimioterapiei și după intervenții chirurgicale, cum este aprepitant
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei, inclusiv nortriptilină, desipramină, paroxetină, imipramină și amitriptilină, nefazodon
- sunătoare, un medicament pe bază de plante utilizat pentru tratamentul depresiei
- medicamente utilizate pentru tratamentul schizofreniei și al altor tulburări psihotice, cum sunt haloperidol, perfenazină, aripiprazol și clorpromazină
- anumite medicamente utilizate pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge la pacienții cu afecțiuni ale inimii și risc de accident vascular cerebral, cum sunt ticagrelor și dabigatran-etexilat
- tamoxifen, utilizat pentru tratamentul sau prevenirea anumitor forme de cancer
- atomoxetină, utilizată pentru tratamentul tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție (ADHD)
- medicamente pentru reducerea durerii și/sau a tusei, cum sunt codeina și hidrocodona
- medicamente pentru tratamentul epilepsiei sau al convulsiilor, cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza atent pentru reacții adverse și/sau este posibil să trebuiască să ajusteze dozele celorlalte medicamente sau ale NUEDEXTA.

NUEDEXTA împreună cu alimente, băuturi și alcool etilic

Nu trebuie să beți suc de grapefruit sau să mâncați grapefruit în timp ce luați NUEDEXTA, deoarece acesta poate mări probabilitatea de reacții adverse grave.

Aveți grijă în cazul în care consumați alcool etilic în timp ce luați NUEDEXTA, deoarece acesta mărește riscul de reacții adverse, cum sunt amețelile și somnolența.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau dacă nu utilizați metode contraceptive eficiente, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Deoarece NUEDEXTA poate fi dăunător pentru făt, utilizarea sa este contraindicată atunci când sunteți gravidă sau dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile și beneficiile utilizării acestui medicament în astfel de situații.

Nu se cunoaște dacă substanțele active din NUEDEXTA trec în laptele uman. Medicul dumneavoastră va hotărî dacă trebuie să luați acest medicament în timp ce alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

NUEDEXTA poate produce amețeli. Dacă se întâmplă aceasta, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

NUEDEXTA conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați NUEDEXTA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Inițierea tratamentului (primele 4 săptămâni):

Medicul dumneavoastră va iniția tratamentul cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule pe care trebuie să le luați după cum urmează:

- În primele șapte zile de tratament: o capsulă pe zi, luată dimineața.
- Începând cu ziua a opta de tratament: două capsule pe zi, una dimineața și una seara, la intervale de 12 ore.

După 4 săptămâni:

Medicul dumneavoastră vă va evalua cu atenție. În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul poate hotărî:

- fie să continue tratamentul cu NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule,
- fie să vă administreze o doză mai mare și să vă prescrie NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule.

Indiferent de concentrația NUEDEXTA care v-a fost prescrisă:

- continuați tratamentul cu: două capsule pe zi (câte o capsulă la fiecare 12 ore).

Utilizarea la vârstnici

La pacienții vârstnici nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei de NUEDEXTA.

Cum să luați NUEDEXTA

Capsula trebuie administrată oral (pe gură), cu sau fără alimente, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Atunci când luați două capsule în decurs de 24 de ore, trebuie să lăsați aproximativ 12 ore între doze.

Dacă luați mai mult NUEDEXTA decât trebuie

Dacă ați luat mai multe capsule decât trebuia, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacțiile adverse observate cu acest medicament pot apărea mai des sau se pot agrava și este posibil ca medicul dumneavoastră să efectueze o serie de analize și să vă monitorizeze mai atent.

Simptomele supradozajului cu dextrometorfan includ greață, vărsături, stupoare, comă, deprimare respiratorie, convulsii, bătăi accelerate ale inimii, hiperexcitabilitate și psihoză toxică. Alte efecte includ lipsă de coordonare a mișcărilor (ataxie), mișcări involuntare ale ochilor (nistagmus), hipercontractie musculară (distonie), vedere încețoșată și modificări ale reflexelor musculare. Dextrometorfanul poate mări riscul de sindrom serotoninergic (*vezi Atenționări și precauții și Reacții adverse posibile*).

Simptomele supradozajului cu chinidină includ bătăi neregulate ale inimii și tensiune arterială scăzută, putând include și vărsături, diaree, tuiet în urechi, pierdere a auzului pentru sunetele cu frecvențe înalte, vertij, vedere încețoșată, vedere dublă, creștere a sensibilității ochilor la lumină, dureri de cap, confuzie și delir (caracterizat prin pierdere a atenției, memorie deficitară, dezorientare, tulburare de vorbire).

Dacă uitați să luați NUEDEXTA

Dacă uitați să luați 1 sau mai multe capsule, nu trebuie să luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate. Luați următoarea doză la ora obișnuită și asigurați-vă că trec aproximativ 12 ore între două doze.

Dacă încetați să luați NUEDEXTA

Nu încetați administrarea acestui medicament fără să vorbiți înainte cu medicul dumneavoastră chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine. Întreruperea tratamentului poate determina revenirea simptomelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate. Totuși, unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome severe, inclusiv agitație, tensiune arterială crescută, neliniște, spasme și convulsii musculare, temperatură crescută a corpului, transpirație excesivă, frisoane și tremurături. Acestea pot fi un semn al unei afecțiuni grave numite „sindrom serotoninergic”.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- rigiditate musculară excesivă (spasticitate)
- respirație foarte lentă sau superficială (deprimare respiratorie) și/sau albăstrire.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate sunt tulburări gastrointestinale (cum sunt diaree, greață), tulburări ale sistemului nervos (cum sunt amețeli, dureri de cap, somnolență) și oboseală.

Dacă apare oricare dintre simptomele de mai sus, încetați să mai luați capsulele și spuneți imediat medicului dumneavoastră

O listă cu toate celelalte reacții adverse este prezentată mai jos:

Reacții adverse frecvente

(pot apărea la 1 din 10 persoane)

- diaree, greață
- amețeli, dureri de cap, somnolență
- oboseală

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot apărea până la 1 din 100 de persoane)

- scădere a poftei de mâncare
- teamă
- simț modificat al gustului (disgeuzie), somnolență (hipersomnie), spasticitate musculară, leșin (sincopă), căzături
- rău de mișcare sau de călătorie, țuit în urechi (tinitus)
- probleme ale inimii, cum sunt bătăi încete, rapide sau neregulate ale inimii sau rezultate modificate în timpul unei electrocardiografe (ECG – prelungirea intervalului QT)
- durere abdominală, constipație, gură uscată, gaze (flatulență), disconfort gastric, vărsături
- creștere a enzimelor ficatului (GGT, AST, ALT)
- erupție trecătoare pe piele
- spasme musculare
- slăbiciune (astenie), iritabilitate

Rare

(pot apărea până la 1 din 1 000 de persoane)

- lipsă a poftei de mâncare (anorexie)

- scrâșnire a dinților (bruxism), confuzie, dispoziție depresivă, depresie, dezorientare (de exemplu, dificultate în orientarea în timp și spațiu și în recunoașterea oamenilor și a locurilor), trezire dimineața devreme, expresivitate emoțională redusă (aplatizare afectivă), halucinații, comportament impulsiv, indiferență, insomnie, neliniște, tulburări de somn
- tulburări de echilibru, tulburări de coordonare, dificultăți de vorbire (dizartrie), disfuncții ale mișcărilor, senzație de înțepături/furnicături sau amorțeală (parestezie), pierdere a sensibilității sau a funcției membrelor inferioare (parapareză), sedare
- vedere dublă, vedere încețoșată
- criză cardiacă (infarct miocardic), palpitații ale inimii
- sângerări nazale, dureri la nivelul gâtului, respirație foarte lentă sau superficială (deprimare respiratorie), curgere a nasului, căscat
- modificări ale scaunului, indigestie, inflamarea mucoasei stomacului (gastrită), amorțeală și senzație anormală la nivelul gurii, durere la nivelul rectului, limbă uscată
- pietre la vezica biliară, cantități crescute ale bilirubinei în sânge, valori anormale ale testelor funcționale ale ficatului
- înroșire a pielii (eritem), transpirație excesivă (hiperhidroză), lipsă a sensibilității sau amorțeală a feței, transpirații nocturne
- rigiditate musculoscheletică, durere musculară (mialgie), durere de ceafă, durere la nivelul membrelor
- urinare anormal de frecventă în timpul zilei
- disfuncții sexuale
- disconfort la nivelul pieptului, durere în piept, frisoane, senzație de căldură, tulburări de mers (mers cu dificultate), manifestări asemănătoare gripei, febră, scădere a concentrației de oxigen în sânge
- fracturi ale oaselor (leziuni ale scheletului osos)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct, prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NUEDEXTA

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon, pe blister sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NUEDEXTA

- Substanțele active sunt:
Fiecare capsulă de NUEDEXTA 15 mg/9 mg conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 15,41 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

Fiecare capsulă de NUEDEXTA 23 mg/9 mg conține bromhidrat de dextrometorfan monohidrat, echivalentul a 23,11 mg dextrometorfan, și sulfat de chinidină dihidrat, echivalentul a 8,69 mg chinidină.

- Celelalte componente sunt croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal, lactoză monohidrat, stearat de magneziu și gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), cerneală de inscripționare [șelac, propilenglicol, dioxid de titan (E171)].

Cum arată NUEDEXTA și conținutul ambalajului

Fiecare flacon este realizat din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac de siguranță din polipropilenă care împiedică accesul copiilor și conține 60 de capsule. Fiecare flacon va fi ambalat într-o cutie.

Numai pentru NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Ambalajele tip blister sunt din folie transparentă de PVC sigilate cu folie de aluminiu și conțin 13 capsule. Fiecare blister este ambalat într-o cutie. Acest ambalaj este destinat utilizării în primele 10 zile de tratament.

Descriere:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg este o capsulă din gelatină, de culoare roșu cărămiziu, mărimea 1, pe capsulă fiind inscripționat „DMQ / 20-10” cu cerneală albă.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg este o capsulă din gelatină, de culoare roșu cărămiziu, mărimea 1, pe capsulă fiind inscripționat „DMQ / 30-10” cu cerneală albă și având trei dungi de culoare albă în jurul circumferinței.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londra
Regatul Unit

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.