

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 15,41 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 119,1 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tehlovočervená želatínová kapsula veľkosti 1 s nápisom „DMQ / 20-10“ vytlačeným bielou farbou na kapsule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek NUEDEXTA je indikovaný na symptomatickú liečbu pseudobulbárneho afektu (PBA) u dospelých (pozri časť 4.4). Účinnosť sa skúmala len u pacientov so základnou amyotrofnou laterálnou sklerózou alebo sklerózou multiplex (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka je NUEDEXTA 15 mg/9 mg jedenkrát denne. Ďalej je opísaný odporúčaný harmonogram titrácie dávky:

- 1. týždeň (1. – 7. deň):
Počas prvých 7 dní má pacient užívať jednu kapsulu lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg jedenkrát denne ráno.
- 2. – 4. týždeň (8. – 28. deň):
Počas 21 dní má pacient užívať jednu kapsulu lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denne, jednu ráno a jednu večer s odstupom 12 hodín.
- Od 4. týždňa:
Ak je klinická odpoveď na liek NUEDEXTA 15 mg/9 mg dostatočná, má sa pokračovať v dávke užívanej v 2. – 4. týždni.

Ak je klinická odpoveď na liek NUEDEXTA 15 mg/9 mg nedostatočná, má sa predpísať NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ktorý sa má užívať dvakrát denne, jedna kapsula ráno a jedna večer s odstupom 12 hodín.

Maximálna denná dávka od 4. týždňa je NUEDEXTA 23 mg/9 mg dvakrát denne.

V prípade vynechania dávky pacienti nemajú užiť ďalšiu dávku, ale nasledujúcu predpísanú dávku v zvyčajnom čase. V akomkoľvek období 24 hodín sa nemajú užiť viac než 2 kapsuly, pričom odstup medzi jednotlivými dávkami má byť 12 hodín.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Klinické štúdie nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov na to, aby bolo možné presvedčivo určiť, či z hľadiska účinnosti a bezpečnosti odpovedajú odlišne. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistili podobné farmakokinetické vlastnosti u pacientov vo veku < 65 rokov a pacientov vo veku ≥ 65 (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením obličiek a pečene

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4). Keďže sa však vyskytol trend smerom k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií u pacientov so stredne závažným poškodením pečene, u týchto pacientov sa odporúča doplnkové monitorovanie nežiaducich reakcií. U pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh C) alebo závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) je potrebné vyhodnotiť potenciálne riziká spojené s užívaním tohto lieku v porovnaní s potrebou liečby (pozri časť 5.2).

Genotyp CYP2D6

U pacientov s nefunkčným enzýmom CYP2D6, teda u tzv. slabo metabolizujúcich (PMs) pacientov, nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so zvýšenou aktivitou enzýmu CYP2D6, teda u tzv. mimoriadne rýchlo metabolizujúcich pacientov (UMs), nie je potrebná úprava dávky, pozri časť 5.2. V prípade nedostatočnej klinickej odpovede si prečítajte odporúčaný harmonogram titrácie dávky.

Pediatrická populácia

Použitie lieku NUEDEXTA pri symptomatickej liečbe pseudobulbárneho afektu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú užívať perorálne každý deň približne v rovnakom čase. Ak sa užívajú dve kapsuly v priebehu 24 hodín, odporúčaný interval dávky je 12 hodín. Kapsuly možno užívať bez ohľadu na jedlo.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s anamnézou trombocytopénie, hepatitídy, útlmu kostnej drene alebo syndrómu podobného lupusu vyvolaných chinidínom, chinínom alebo meflochínom (pozri časť 4.4).

Pacienti dostávajúci súbežnú liečbu chinidínom, chinínom alebo meflochínom (pozri časť 4.5).

Pacienti s predĺženým intervalom QT, vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT alebo možnou ventrikulárnou tachykardiou typu *torsades de pointes* v anamnéze (pozri časť 4.4).

Pacienti dostávajúci súbežnú liečbu tioridazínom, liekom, ktorý výrazne predlžuje interval QT a je primárne metabolizovaný enzýmom CYP2D6. Interakcia s liekom NUEDEXTA môže viesť k zvýšenému účinku na interval QT (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacienti s úplnou atrioventrikulárnou (AV) blokádou bez implantovaných kardiostimulátorov alebo pacienti s vysokým rizikom úplnej AV blokády (pozri časť 4.4).

Pacienti užívajúci inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) alebo pacienti, ktorí užívali MAOI v priebehu predchádzajúcich 14 dní, z dôvodu rizika závažných a potenciálne smrteľných liekových interakcií vrátane sérotonínového syndrómu. Liečba MAOI sa nemá začínať skôr ako po aspoň 14 dňoch od zastavenia užívania lieku NUEDEXTA (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek Nuedexta je vhodný len na liečbu PBA, nie na liečbu iných príčin emocionálnej lability. PBA je dôsledok neurologických ochorení postihujúcich mozog alebo poranenia mozgu a je definovaná epizódami nedobrovoľných a nekontrolovateľných emočných prejavov smiechu a/alebo plaču, ktoré sú nevhodné alebo neúmerne emočnému stavu alebo nálade pacienta. Pred začatím liečby liekom Nuedexta sa musia pacienti kompletne vyšetriť na potvrdenie diagnózy PBA. Z hľadiska diagnózy je rozhodujúca prítomnosť základného neurologického ochorenia, o ktorom sa vie, že spôsobuje PBA, a potvrdenie, že epizódy emočných prejavov nezodpovedajú emočnému stavu alebo nálade pacienta.

Trombocytopénia

Chinidín vo vyšších dávkach ako v lieku NUEDEXTA môže spôsobovať imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu, ktorá môže byť závažná alebo smrteľná. Riziko trombocytopénie v spojení s nižšou dávkou chinidínu pri užívaní lieku NUEDEXTA nie je známe. Pred trombocytopéniou alebo zároveň s ňou sa môžu vyskytnúť nespecifické symptómy, napríklad točenie hlavy, závraty, horúčka, nauzea alebo vracanie. Ak sa vyskytne trombocytopénia, liečba liekom NUEDEXTA sa má okamžite prerušiť, pokiaľ nie je jednoznačné, že trombocytopénia nesúvisí s liekom. Tento liek sa takisto nemá znova začať podávať u pacientov so zvýšenou citlivosťou, pretože sa môže vyskytnúť rýchlejšia a závažnejšia trombocytopénia ako pri pôvodnej epizóde. Liek sa nemá používať v prípade podozrenia na imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu zo štrukturálne príbuzných liečiv vrátane chinínu a meflochinu, pretože môže dôjsť ku krízovej citlivosti. Trombocytopénia súvisiaca s chinidínom zvyčajne, ale nie vždy odznie v priebehu niekoľkých dní od prerušenia liečby liekom spôsobujúcim citlivosť.

Iné reakcie z precitlivenosti

Chinidín vo vyšších dávkach je takisto spojený so syndrómom podobným lupusu zahŕňajúcim polyartritídu, ktorý niekedy sprevádza pozitívny test na antinukleárne protilátky. Ďalšie spojenia zahŕňajú vyrážku, bronchospazmus, lymfadenopatiu, hemolytickú anémiu, vaskulitídu, uveitídu, angioedém, agranulocytózu, sicca syndróm, myalgiu, zvýšenie hladiny kostrovo-svalových enzýmov v sére a pneumonitídu. Dextrometorfan môže byť spojený aj s reakciami z precitlivenosti vrátane urtikárie, angioedému a dýchavičnosti.

Hepatotoxicita

U pacientov dostávajúcich chinidín bola hlásená hepatitída vrátane granulomatóznej hepatitídy vyskytujúca sa vo všeobecnosti počas prvých niekoľkých týždňov liečby. Indikujúcim symptómom môže byť horúčka a vyskytnúť sa môžu aj trombocytopénia alebo iné príznaky precitlivenosti. Ak sa vyskytne hepatitída, liečba liekom NUEDEXTA sa má prerušiť, pokiaľ nie je jednoznačné, že nesúvisí s liečbou. Väčšina prípadov sa vyrieši po zastavení liečby chinidínom.

Účinky na srdce

Liek NUEDEXTA má potenciál spôsobovať predĺženie intervalu QTc, a teda ventrikulárnu tachykardiu typu *torsades de pointes*. Pred začiatkom liečby je potrebné vyliečiť hypokalémiu a hypomagnezémiu. Ak je to klinicky indikované, počas liečby je potrebné monitorovať hladinu draslíka a horčíka v sére. Pri začínaní liečby liekom NUEDEXTA u pacientov s rizikom predĺženia intervalu QT sa má uskutočniť elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie intervalu QT na začiatku liečby a po 2 hodinách od podania prvej dávky nalačno (približný odhad hodnoty T_{max} chinidínu). Platí to pre pacientov s abnormalitou intervalu QT v rodinnej anamnéze, pacientov súbežne užívajúcich lieky na predĺženie intervalu QT a pacientov s hypertrofiou ľavej komory (LVH) alebo dysfunkciou ľavej komory (LVD). LVH a LVD sa s vyššou pravdepodobnosťou vyskytujú u pacientov s chronickou hypertenziou, známou ischemickou chorobou srdca alebo mozgovou príhodou v anamnéze.

Osobitné potenciálne riziko predstavujú súbežne podávané lieky, ktoré predlžujú interval QT a zároveň sú primárne metabolizované enzýmom CYP2D6 (pozri ďalej). Súbežné podávanie tioridazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Opatrnosť sa vyžaduje pri podávaní lieku NUEDEXTA v kombinácii s flekainidom, chlórpromazínom a haloperidolom. Účinok kombinácie na interval QTc pacienta sa má vyhodnocovať pomocou EKG pred podaním dávky a po nej.

EKG sa má znova vyhodnotiť v prípade výraznej zmeny rizikových faktorov predĺženia intervalu QTc počas liečby liekom NUEDEXTA. Ak sa u pacientov vyskytnú symptómy, ktoré by mohli nasvedčovať výskytu srdcových arytmií, napríklad synkopa alebo palpitácie, liečba liekom NUEDEXTA sa má prerušiť až do ďalšieho vyšetrenia pacienta.

Súbežné užívanie substrátov/inhibítorov enzýmu CYP2D6

Chinidín v lieku NUEDEXTA inhibuje enzým CYP2D6 u pacientov, u ktorých tento enzým nechýba alebo nemá nízku aktivitu z genetických dôvodov („CYP2D6 slabo metabolizujúci pacient“, pozri „Farmakogenomika“ v časti 5.2). V dôsledku tohto účinku na enzým CYP2D6 môžu hromadenie materských liekových látok a/alebo nevytváranie účinného metabolitu ovplyvniť bezpečnosť a/alebo účinnosť liekov používaných súbežne s liekom NUEDEXTA, ktoré sú metabolizované enzýmom CYP2D6 (pozri časť 4.5). Lieky závislé od metabolizmu enzýmom CYP2D6; najmä tie, ktoré majú pomerne úzky terapeutický index, sa vo všeobecnosti nemajú používať pri liečbe liekom NUEDEXTA, pričom pacienti musia dostať príslušné pokyny. Ak sa súbežné užívanie substrátu enzýmu CYP2D6 považuje za nevyhnutné, dávka substrátu enzýmu CYP2D6 sa má podľa potreby znížiť v závislosti od farmakokinetických vlastností príslušného substrátu (pozri časť 4.5). Dôležitou súčasťou vyšetrenia pacientov, u ktorých sa navrhuje liečba liekom NUEDEXTA, je prehľad liekov, ktoré pacient v súčasnosti užíva.

Sérotonínový syndróm

Keď sa liek NUEDEXTA užíva spolu s inými sérotonínergnými liekmi, riziko sérotonínového syndrómu sa môže zvýšiť v dôsledku farmakodynamickej interakcie. Medzi symptómy sérotonínového syndrómu patria zmenený duševný stav, hypertenzia, nepokoj, myoklonus, hypertermia, hyperreflexia, diaforéza, triaška a tremor. Ak sa vyskytnú tieto symptómy, liečba sa má prerušiť. Kombinácia s MAOI je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Tricyklické antidepresíva (TCA, napríklad desipramín, nortriptylín, imipramín, amitriptylín) sú metabolizované enzýmom CYP2D6, takže takisto vstupujú do farmakokinetickej interakcie s chinidínom. Vzhľadom na farmakodynamické a farmakokinetické interakcie sa neodporúča súbežné užívanie lieku NUEDEXTA a TCA z dôvodu zvýšeného rizika sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.5). Opatrnosť je potrebná v prípade liečby pacientov súbežne podávanými selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI).

Závraty

NUEDEXTA môže spôsobovať závraty (pozri časť 4.8). Je potrebné prijať opatrenia na zníženie rizika pádu, najmä u pacientov so zhoršenými motorickými schopnosťami ovplyvňujúcimi chôdzu alebo s pádmi v anamnéze.

Anticholinergné účinky chinidínu

Pacienti sa majú monitorovať z hľadiska zhoršenia klinického stavu pri myasténii gravis a iných ochoreniach, ktoré môžu byť nežiaduco ovplyvnené anticholinergnými účinkami.

Zneužívanie lieku a závislosť od lieku

Dextrometorfan je nekompetitívny antagonist NMDA s nízkou afinitou a agonista sigma-1 receptora, ktorý sa systematicky neskúmal u zvierat ani ľudí, pokiaľ ide o jeho potenciálne zneužívanie, toleranciu či fyzickú závislosť. Boli však hlásené prípady zneužívania dextrometorfanu prevažne u dospievajúcich.

Z dôvodu možnosti zneužívania dextrometorfanu majú lekári vyšetriť pacientov z hľadiska zneužívania liekov a drog v anamnéze a pozorne u týchto pacientov sledovať príznaky nesprávneho užívania alebo zneužívania (napríklad rozvoj tolerancie, zvýšenie dávky, snaha získať liek).

Okrem toho sa má u pacientov pravidelne monitorovať dlhodobé zachovanie klinického účinku lieku NUEDEXTA v porovnaní s jeho toleranciou, aby sa tak potvrdil pretrvávajúci prínos lieku.

Výstraha v súvislosti s laktózou

NUEDEXTA obsahuje laktózu. Tento liek nesmú užívať pacienti so zriedkavými dedičnými problémami, ako sú intolerancia galaktózy, deficit Lapp-laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

MAOI

NUEDEXTA sa nesmie užívať spolu s inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI), ako sú fenelzín a moklobemid, ani u pacientov, ktorí užívali MAOI v priebehu predchádzajúcich 14 dní z dôvodu rizika sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Inhibítory enzýmu CYP3A4

Chinidín je metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Súbežné podávanie liekov, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môže zvyšovať hladinu chinidínu v plazme, čím sa môže zvýšiť riziko súvisiace s predĺžením intervalu QTc. Počas liečby liekom NUEDEXTA je potrebné vyhnúť sa silným a stredne silným inhibítormi enzýmu CYP3A4. Okrem iného medzi ne patria azazanavir, klaritromycín, indinavir, itakonazol, ketokonazol, nefazodón, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycín, flukonazol, fosamprenavir, grapefruitová šťava a verapamil. Ak sa súbežná liečba silnými alebo stredne silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 považuje za nevyhnutnú, odporúča sa pred podaním lieku NUEDEXTA a následne vo vhodných časových bodoch uskutočniť elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie intervalu QT.

Induktory pečenej enzýmov

Chinidín je metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Silné induktory enzýmu CYP3A4 (napríklad rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník/*Hypericum perforatum*) môžu urýchľovať metabolizmus chinidínu, čo vedie k nižšej koncentrácii v plazme a následnej slabšej inhibícii enzýmu CYP2D6. To môže viesť k nižším a potenciálne subterapeutickým koncentráciám dextrometorfanu v plazme a zníženej účinnosti lieku NUEDEXTA.

Substráty enzýmu CYP2D6

Chinidín je silný inhibítor enzýmu CYP2D6. Liečba liekom NUEDEXTA preto môže viesť k zvýšenej hladine v plazme a kromadeniu spoločne podávaných liekov, ktoré sú vo veľkej miere metabolizované enzýmom CYP2D6. Substráty enzýmu CYP2D6 zahŕňajú niektoré beta-blokátory, napríklad metoprolol, antipsychotiká, napríklad haloperidol, perfenazín a aripiprazol, antidepresíva, napríklad nortriptylín, imipramín, amitriptylín a desipramín, chemoterapeutikum tamoxifén a inhibítor noradrenalinových transportérov atomoxetín. Tioridazín, substrát enzýmu CYP2D6, ktorý takisto predlžuje interval QT, je kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Súbežné používanie flekainidu, chlórpromazínu alebo haloperidolu, substrátov enzýmu CYP2D6, ktoré takisto predlžujú interval QT, si vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

V prípade prekurzorov, ktorých pôsobenie je sprostredkované metabolitmi produkovanými enzýmom CYP2D6 (napríklad kodeín a hydrokodón, ktorých analgetický a antitusický účinok je zrejme sprostredkovaný morfinom, resp. hydromorfónom), môže liek NUEDEXTA výrazne znížiť účinnosť v dôsledku inhibície enzýmu CYP2D6 a následného narušenia tvorby účinného metabolitu.

Liekové interakcie s desipramínom a paroxetínom sa skúmali v kontrolovaných klinických skúšaníach s vyššou dávkou kombinácie dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) ako v prípade tohto lieku. Výsledky štúdie sú opísané ďalej. Žiadne ďalšie liekové interakcie so substrátmi enzýmu CYP2D6 sa systematicky neskúmali.

Desipramín (substrát enzýmu CYP2D6)

Tricyklické antidepresívum desipramín je primárne metabolizovaný enzýmom CYP2D6. Uskutočnila sa interakčná štúdia medzi vyššou kombinovanou dávkou dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) a desipramínom 25 mg. Kombinovaná dávka dextrometorfanu/chinidínu zvýšila stabilný stav hladiny desipramínu približne 8-násobne. Súbežné užívanie lieku NUEDEXTA a TCA sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Paroxetín (inhibitor a substrát enzýmu CYP2D6)

Selektívny inhibitor spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) paroxetín je primárne metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a je aj silným inhibitorom enzýmu CYP2D6. V interakčnej štúdii sa vyššia kombinovaná dávka dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) pridala k paroxetínu v stabilnom stave. Vystavenie paroxetínu (AUC_{0-24}) sa zvýšilo 1,7-násobne a hodnota C_{max} sa zvýšila 1,5-násobne. Ak sa liek NUEDEXTA a paroxetín predpisujú súbežne, úvodná dávka paroxetínu sa má znížiť. Dávku paroxetínu potom možno prispôsobiť na základe klinickej reakcie, ale dávkovanie vyššie ako 35 mg/deň sa neodporúča.

Antagonisti NMDA receptora (memantín)

Dextrometorfan i memantín sú antagonistami *N*-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptora, čo môže teoreticky viesť k prídavnému účinku na NMDA receptory a potenciálne i k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií. Uskutočnila sa interakčná štúdia medzi vyššou kombinovanou dávkou dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) a memantínom 20 mg/deň. Nezistil sa žiadny významný rozdiel v koncentráciách dextrometorfanu a dextrometorfanu v plazme pred podaním a po podaní memantínu ani žiadny účinok na koncentráciu memantínu v plazme pred podaním a po podaní dextrometorfanu/chinidínu. Koncentrácia chinidínu v plazme sa po pridaní memantínu zvýšila o 20 – 30 %. Nepozorovali sa žiadne farmakodynamické interakcie.

Digoxín a iné substráty P-glykoproteínu

Chinidín je inhibitor P-glykoproteínu. Súbežné podávanie chinidínu s digoxínom, substrátom P-glykoproteínu, vedie až k dvojnásobnej hladine digoxínu v sére. Koncentrácia digoxínu v plazme sa má pozorne monitorovať u pacientov súbežne užívajúcich liek NUEDEXTA a v prípade potreby sa má znížiť dávka digoxínu. Medzi ďalšie substráty P-glykoproteínu, pri ktorých môže byť potrebné znížiť dávku, patria tikagrelor a dabigatraneteksilát.

Alkohol

V prípade užívania tohto lieku v kombinácii s alkoholom alebo inými centrálne pôsobiacimi liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií, ako sú napríklad ospalosť alebo závraty, je potrebné postupovať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku NUEDEXTA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali vývinovú toxicitu vrátane teratogenicity a letality embryí (pozri časť 5.3).

Keďže tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu, neodporúča sa používať ho počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Laktácia

Chinidín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa dextrometorfan vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom NUEDEXTA sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozoroval žiadny účinok na fertilitu u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek NUEDEXTA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na možnosť účinkov súvisiacich s CNS, ako sú ospalosť, závraty a synkopa alebo porucha videnia (pozri časť 4.8). Takisto je potrebné odporučiť im, aby v prípade, že sa vyskytnú tieto symptómy, neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku NUEDEXTA sa skúmala v dvojito zaslepenej randomizovanej placebom kontrolovanej multicentrickej štúdii počas 12 týždňov u 326 pacientov s PBA so základnou amyotrofnou laterálnou sklerózou (ALS, 60 %) alebo sklerózou multiplex (SM, 40 %) a v následnej otvorenej rozšírenej fáze s podskupinou pacientov z tejto štúdie (253 pacientov) počas ďalších 84 dní.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú poruchy gastrointestinálneho traktu (napríklad hnačka, nauzea), poruchy nervového systému (napríklad závraty, bolesť hlavy, ospalosť) a únava.

Pri liečbe liekom NUEDEXTA boli hlásené tieto závažné nežiaduce reakcie: svalová spasticita, útlm dýchania a znížená saturácia krvi kyslíkom.

Desať pacientov prerušilo liečbu v rámci štúdie v dôsledku nežiaducich reakcií, z toho jeden pacient v dôsledku závažnej nežiaducej reakcie (zhoršenie svalovej spasticity).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie uvedené nežiaduce reakcie považované za aspoň potenciálne súvisiace s liečbou liekom NUEDEXTA v placebom kontrolovanej a otvorenej rozšírenej fáze uvedenej klinickej štúdie.

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolismizmu a výživy	Menej časté	Znížená chuť do jedla
	Zriedkavé	Anorexia
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť
	Zriedkavé	Bruxizmus, stav zmätenosti, depresívna nálada, depresia, dezorientácia, skoré ranné budenie, otupenosť, halucinácie, impulzívne správanie, ľahostajnosť, nespavosť, nepokoj, porucha spánku
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty, bolesť hlavy, ospalosť
	Menej časté	Dysgeúzia, hypersomnia, svalová spasticita, synkopa, pád
	Zriedkavé	Porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, dysartria, motorická porucha, parestézia, paraparéza, sedácia
Poruchy oka	Zriedkavé	Diplopia, rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Kinetóza, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa, predĺžený interval QT na elektrokardiograme
	Zriedkavé	Infarkt myokardu, palpitácie, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Epistaxa, faryngolaryngálna bolesť, ťtľm dýchania, rinorea, zívanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nauzea
	Menej časté	Bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, flatulencia, žalúdočné ťažkosti, vracanie
	Zriedkavé	Abnormálna stolica, dyspepsia, gastritída, orálna hypoestézia, orálna parestézia, proktalgia, suchosť jazyka
Poruchy pečene a žľčových ciest	Menej časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov (GGT, AST, ALT)
	Zriedkavé	Cholelitiáza, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, abnormálne výsledky pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Erytém, hyperhydróza, tvárová hypoestézia, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalové kŕče
	Zriedkavé	Stuhnutosť kostrových svalov, myalgia, bolesť krku, bolesť v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Polakiúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Asténia, podráždenosť
	Zriedkavé	Nepohodlie v oblasti hrudníka, bolesť hrudníka, zimnica, pocit horúčavy, porucha chôdze, ochorenie podobné chrípke, pyrexia, znížená saturácia kyslíkom
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Zriedkavé	Úraz kostry

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité.

Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Vyhodnocovanie a liečba predávkovania sú založené na skúsenostiach s jednotlivými zložkami dextrometorfánom a chinidínom. Chinidín inhibuje metabolizmus dextrometorfánu takým spôsobom, že nežiaduce reakcie pri predávkovaní v dôsledku liečby liekom NUEDEXTA môžu byť závažnejšie alebo trvalejšie v porovnaní s predávkovaním samostatným dextrometorfánom.

V priebehu vývoja tohto lieku sa skúmali kombinácie dávok dextrometorfanu/chinidínu obsahujúce až 6-násobne vyššiu dávku dextrometorfanu a 12-násobne vyššiu dávku chinidínu. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli mierna a stredne závažná nauzea, závraty a bolesť hlavy.

Dextrometorfan

Medzi nežiaduce reakcie pri predávkovaní dextrometorfanom patria nauzea, vracanie, stupor, kóma, útlm dýchania, záchvaty, tachykardia, hyperexcitabilita a toxická psychóza. Medzi ďalšie nežiaduce reakcie patria ataxia, nystagmus, dystónia, rozmazané videnie a zmeny v svalových reflexoch.

Dextrometorfan môže zvyšovať riziko sérotonínového syndrómu, pričom toto riziko sa zvyšuje pri predávkovaní, najmä keď sa dextrometorfan užíva spolu s inými sérotonergnými látkami, SSRI alebo tricyklickými antidepresívami.

Chinidín

Najvýznamnejšie účinky akútneho predávkovania sú ventrikulárne arytmie a hypotenzia. Medzi ďalšie príznaky a symptómy predávkovania môžu patriť vracanie, hnačka, tinitus, strata sluchu na vysokých frekvenciách, vertigo, rozmazané videnie, diplopia, fotofóbia, bolesť hlavy, zmätenosť a delírium.

Hoci terapeutické dávky chinidínu pri liečbe srdcovej arytmie alebo malárie sú vo všeobecnosti ≥ 10 -násobne vyššie ako dávka chinidínu v tomto lieku, pri vystavení chinidínu, ku ktorému môže dôjsť pri predávkovaní liekom NUEDEXTA, sa môže vyskytnúť potenciálne smrteľná srdcová arytmia vrátane *torsades de pointes*.

Liečba predávkovania

Chinidín

Liečba účinkov na srdce (hemodynamicky nestabilnej polymorfnnej ventrikulárnej tachykardie (vrátane typu *torsades de pointes*)) je buď okamžitá kardioverzia, alebo okamžitá vysokofrekvenčná („overdrive“) stimulácia. Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa ďalším antiarytmikám s účinkom triedy I (prokainamid) alebo triedy III. Liečba hypotenzie a ďalších príznakov a symptómov sa má zamerať na symptomatické a podporné opatrenia. Podávanie aktivovaného dreveného uhlia v konvenčnej dávke 1 g/kg každé 2 až 6 hodín vo forme riedkej kaše spolu s 8 ml/kg vody z kohútika môže posilniť systémovú elimináciu chinidínu. Tieto opatrenia sa nemajú používať, ak je prítomný ileus. Nepreukázal sa žiadny prínos metód okysličenia moču a dialýzy. Lieky, ktoré oddiaľujú elimináciu chinidínu (cimetidín, inhibitory karboanhydrázy, tiazidové diuretiká), sa majú prestať užívať, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Dextrometorfan

Liečba predávkovania dextrometorfanom sa má zamerať na symptomatické a podporné opatrenia. Užitočný môže byť výplach žalúdka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ostatné lieky na nervový systém, ATC kód: N07XX59

Dextrometorfan hydrobromid je farmakologicky účinná zložka, ktorá účinkuje na centrálny nervový systém (CNS). Chinidínsulfát je špecifický inhibitor oxidatívneho metabolizmu závislého od enzýmu CYP2D6, ktorý sa používa na zvýšenie systémovej biologickej dostupnosti dextrometorfanu.

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus terapeutického účinku dextrometorfanu u pacientov s pseudobulbárnym afektom nie je známy. Chinidín zvyšuje hladinu dextrometorfanu v plazme tým, že kompetitívne inhibuje cytochróm P450 2D6 (CYP2D6), ktorý katalyzuje významnú dráhu biologickej transformácie dextrometorfanu.

Farmakodynamické účinky

Dextrometorfán je agonista sigma-1 receptora a nekompetitívny antagonist NMDA receptora. Okrem toho vykazuje afinitu k sérotonínovému transportéru (SERT) a k 5-HT1B/D receptoru. Usudzuje sa, že dextrometorfán má prostredníctvom svojej väzby na NMDA, sigma-1, SERT a 5-HT1B/D receptory modulačný účinok na neurotransmisiiu zahŕňajúcu glutamát, monoamíny (vrátane sérotonínu), ako aj funkciu iónových kanálov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť dextrometorfánu/chinidínu pri liečbe PBA bola preukázaná v troch randomizovaných kontrolovaných dvojito zaslepených multicentrických klinických skúšaní u pacientov s PBA s hlavnou amyotrofnou laterálnou sklerózou (ALS) alebo sklerózou multiplex (SM). Vhodní pacienti mali diagnózu PBA definovanú epizódami nedobrovoľných a nekontrolovateľných emočných prejavov smiechu a/alebo plaču, ktoré sú nevhodné alebo neúmerné ich emočnému stavu alebo nálade.

Vo všetkých štúdiách boli koncovými bodmi účinnosti počet epizód smiechu alebo plaču (epizódy PBA) a patientske skóre podľa stupnice labilnosti Centra pre neurologické štúdie (Center for Neurologic Studies – Lability Scale, CNS-LS), čo je overený 7-položkový dotazník vyplňaný samotným pacientom, ktorý predstavuje kvantitatívnu mieru frekvencie a závažnosti PBA. Skóre CNS-LS sú v rozsahu od minimálnej hodnoty 7 (žiadne symptómy) po maximálnu hodnotu 35.

- Hlavná štúdia (07-AVR-123)

V tejto placebom kontrolovanej 12-týždňovej štúdii bolo 326 pacientov s PBA s hlavnou ALS alebo SM randomizovaných a dostávalo liek NUEDEXTA 15 mg /9 mg (n = 107), NUEDEXTA 23 mg /9 mg (n = 110) alebo placebo (n = 109) počas 12 týždňov.

Pacienti boli vo veku 25 až 80 rokov s priemerným vekom približne 51 rokov. Približne 74 % pacientov bolo kaukazského, 4 % černoškého, 1 % ázijského a 19 % hispánskeho pôvodu. 60 % pacientov malo hlavnú ALS a 40 % pacientov malo hlavnú SM. U všetkých pacientov sa prejavovali klinicky významné symptómy PBA kvantifikované ako skóre CNS-LS 13 alebo vyššie.

Priemerná denná miera epizód PBA na začiatku liečby (vypočítaná z celkového počtu epizód hlásených v priebehu 7 dní pred liečbou) bola 4,7 v skupine s liekom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 v skupine s liekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg a 4,5 v skupine s placebom.

Priemerné skóre CNS-LS na začiatku liečby bolo 19,8 v skupine s liekom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 v skupine s liekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg a 19,9 v skupine s placebom.

S cieľom vyhodnotiť dlhodobé údaje malo 253 pacientov, ktorí dokončili dvojito zaslepenú fázu štúdie, možnosť zapojiť sa do otvorenej rozšírenej fázy, v ktorej dostávali liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg počas ďalších 84 dní.

Frekvencia epizód PBA meraná ako „počet epizód“ v oboch liečebných skupinách s liekom NUEDEXTA výrazne klesala v priebehu štúdie formou postupného znižovania o 47 %, resp. 49 % oproti placebo ($p < 0,0001$ v oboch porovnaníach).

Priemery najmenších štvorcov skóre CNS-LS boli na konci liečby výrazne nižšie v oboch liečebných skupinách v porovnaní s placebom (zníženie o 8,2 bodu pri lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg, zníženie o 7,5 bodu pri lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg, zníženie o 5,7 bodu pri placebe). Hodnota p pre liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg oproti placebo bola $p = 0,0002$ a pre NUEDEXTA 15 mg/9 mg oproti placebo bola $p = 0,008$.

12-týždňová otvorená fáza štúdie (počas ktorej všetci pacienti dostávali liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg) preukázala pretrvanie účinku pozorovaného v období kontrolovanom placebom.

- Štúdie s vyššou dávkou kombinácie dextrometorfanu/chinidínu

Uskutočnili sa dve doplnkové štúdie fázy III s použitím vyššej dávky kombinácie dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg. Vyššia dávka chinidínu použitá v týchto štúdiách by viedla k približne 1,6-krát vyššiemu vystaveniu dextrometorfanu ako v prípade lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Prvá štúdia bola 4-týždňová štúdia u pacientov s PBA s hlavnou ALS, druhá bola 12-týždňová štúdia u pacientov s hlavnou SM. V oboch štúdiách sa miera primárneho výsledku CNS-LS a miera sekundárneho výsledku „počet epizód smiechu a plaču“ štatisticky významne znížili pri použití kombinácie dextrometorfanu/chinidínu.

12-mesačná otvorená štúdia bezpečnosti, v ktorej sa takisto použila vyššia dávka kombinácie dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg, zahŕňala 553 pacientov s PBA spojeným s tridsiatimi štyrmi rôznymi neurologickými ochoreniami. Približne 30 % účastníkov štúdie malo iné diagnózy ako ALS a SM vrátane mozgovej príhody, traumatického poranenia mozgu, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby a iných foriem demencie, primárnej laterálnej sklerózy, progresívnej bulbárnej obrny a progresívnej supranukleárnej obrny. V tejto štúdii sa získavali len údaje o bezpečnosti a nezistili sa žiadne nové bezpečnostné signály.

- Štúdie na vyhodnotenie účinkov na srdce

Účinky lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg (počas 7 po sebe idúcich dávok) na predĺženie intervalu QTc sa vyhodnocovali v randomizovanej dvojito zaslepenej (okrem moxifloxacínu) placebom a pozitívne kontrolovanej (400 mg moxifloxacínu) skríženej podrobnej štúdii intervalu QT nalačno u 50 normálnych zdravých mužov a žien s genotypom značného metabolizmu CYP2D6. Priemerná zmena hodnoty QTcF bola 6,8 ms pre liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 9,1 ms pre referenčnú pozitívnu kontrolnú skupinu (moxifloxacín). Maximálny priemerný (horná hranica spoľahlivosti 95 %) rozdiel v porovnaní s placebom po korekcii s použitím hodnoty na začiatku liečby bol 10,2 (12,6) ms. Táto testovacia dávka primerane reprezentuje vystavenie pacientov s fenotypom značného metabolizmu CYP2D6 v stabilnom stave.

Účinky supratherapeutických dávok dextrometorfanu/chinidínu (23 mg/26 mg a 46 mg/53 mg, 7 po sebe idúcich dávok) na predĺženie intervalu QTc sa vyhodnocovali v randomizovanej placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej skríženej štúdii s doplnkovým otvoreným pozitívnym kontrolným (400 mg moxifloxacínu) ramenom u 36 zdravých dobrovoľníkov. Maximálne priemerné (horná hranica spoľahlivosti 95 %) rozdiely v porovnaní s placebom po korekcii s použitím hodnoty na začiatku liečby boli 10,2 (14,6) a 18,4 (22,7) ms po dávkach dextrometorfanu/chinidínu 23 mg/26 mg, resp. 46 mg/53 mg. Supratherapeutické dávky primerane reprezentujú nárast vystavenia chinidínu v dôsledku liekových interakcií a dysfunkcií orgánov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom NUEDEXTA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s PBA (informácie o použití u pediatrickej populácie, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednotlivej dávke a opakovaných kombinovaných dávkach lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg došlo u pacientov k približne 20-násobnému zvýšeniu vystavenia dextrometorfanu v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi dextrometorfan bez chinidínu.

Po opakovaných dávkach lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg a NUEDEXTA 15 mg/9 mg sa maximálna koncentrácia (C_{max}) dextrometorfanu v plazme dosiahne približne 3 až 4 hodiny od podania a maximálna koncentrácia chinidínu v plazme sa dosiahne približne 2 hodiny od podania.

V prípade pacientov so značným metabolizmom sa po zvýšení dávky dextrometorfanu z 15 mg na 23 mg zvýšili hodnoty C_{max} a AUC_{0-12} dextrometorfanu a dextrořfánu, pričom hodnoty C_{max} a AUC_{0-12} chinidínu zostali podobné.

Priemerná hodnota C_{max} chinidínu v plazme po podávaní lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denne pacientom s PBA bola na úrovni 1 až 3 % terapeutických koncentrácií spojených antiarytmickou účinnosťou (2 až 5 µg/ml).

Liek NUEDEXTA možno užívať bez ohľadu na jedlo, pretože potraviny nemajú významný vplyv na vystavenie dextrometorfanu a chinidínu.

Distribúcia

Po podaní kombinovaného lieku zostáva viazanie na proteíny v podstate rovnaké ako po podaní jednotlivých zložiek: na proteíny sa naviaže približne 60 – 70 % dextrometorfanu a približne 80 – 89 % chinidínu.

Biotransformácia a eliminácia

Dextrometorfan je rýchlo metabolizovaný enzýmom CYP2D6 na svoj primárny metabolit dextrořfán, ktorý sa rýchlo glukuroniduje a eliminuje obličkami. Chinidínová zložka lieku NUEDEXTA slúži na selektívnu inhibíciu oxidatívneho metabolizmu dextrometorfanu závislého od enzýmu CYP2D6, čím zvyšuje koncentráciu dextrometorfanu v plazme. Usudzuje sa, že v prítomnosti chinidínu zohráva väčšiu úlohu pri eliminácii dextrometorfanu oxidatívny metabolizmus závislý od enzýmu CYP3A4.

Po podaní lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 pacientom so značným metabolizmom bol polčas eliminácie dextrometorfanu 18,8 hodiny a polčas eliminácie chinidínu 9,6 hodiny.

Chinidín je metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Existuje viacero hydroxylovaných metabolitov chinidínu. Hlavným metabolitom je 3-hydroxychinidín, ktorý sa považuje za aspoň polovične farmakologicky účinný ako chinidín, pokiaľ ide o účinky na srdce, napríklad predĺženie intervalu QT. V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o veľkosti účinku inhibítorov enzýmu CYP3A4 na farmakokinetické parametre chinidínu a jeho metabolitov vrátane potenciálnu akumulácie v stabilnom stave.

Keď je pH moču nižšie ako 7, približne 20 % podaného chinidínu sa v moči objaví nezmenených, ale tento podiel klesá na iba 5 % v prípade, že moč je zásaditejší. Obličkový klírens zahŕňa glomerulárnu filtráciu i aktívnu tubulárnu sekreciu, ktorú zmierňuje tubulárna reabsorpcia (závislá od pH).

Linearita/nelinearita

Koncentrácie dextrometorfanu a dextrořfánu v plazme sú úmerné dávke dextrometorfanu v prítomnosti fixnej dávky chinidínu, ktorú obsahuje NUEDEXTA. Koncentrácia chinidínu v plazme je úmerná dávke chinidínu.

Interakčné štúdie *in vitro* s enzýmom CYP P450

Potenciál dextrometorfanu a chinidínu inhibovať alebo indukovať cytochróm P450 *in vitro* sa skúmal na ľudských mikrozómoch. Dextrometorfan neinhiboval (inhibícia < 20 %) žiadny z testovaných izoenzýmov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 v ľudských pečenevých mikrozómoch pri koncentrácii do 5 µM. Chinidín neinhiboval (inhibícia < 30 %) enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ani CYP3A4 v ľudských mikrozómoch pri koncentrácii do 5 µM. Chinidín inhiboval enzým CYP2D6 s polovicou maximálnej inhibičnej koncentrácie (IC₅₀) nižšou ako 0,05 µM. Dextrometorfan ani chinidín neindukovali enzýmy CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 v ľudských hepatocytoch pri koncentrácii do 4,8 µM.

Interakčné štúdie *in vitro* s transportérom

Na základe štúdií inhibície transportérov sa neočakávajú liekové interakcie súvisiace s inhibíciou P-glykoproteínu, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 alebo BSEP dextrometorfanom počas

liečby liekom NUEDEXTA. Preukázalo sa, že dextrometorfan je miernym/stredne silným inhibítorom transportéra OCT1 *in vitro*. Klinický význam tohto pozorovania pre lieky, ktoré sú substrátmi enzýmu OCT1, ako je napríklad metformín, je neznámy.

Na základe citácií literatúry sa neočakávajú liekové interakcie v dôsledku inhibície OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 a MATE2-K chinidínom.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti dextrometorfanu/chinidínu sa u starších pacientov (vo veku > 65 rokov) systematicky neskúmali, hoci títo pacienti boli zaradení do klinického programu (14 % vo veku ≥ 65 rokov, 2 % vo veku ≥ 75 rokov).

V populačnej farmakokinetickej analýze so 170 pacientmi (148 pacientov vo veku < 65 rokov a 22 pacientov vo veku ≥ 65 rokov) dostávajúcimi dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg sa zistili podobné farmakokinetické vlastnosti u pacientov vo veku < 65 rokov a pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze na základe údajov od 109 pacientov (75 mužov a 34 žien) sa nepreukázali žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach dextrometorfanu/chinidínu medzi pohlaviami.

Rasa

V populačnej farmakokinetickej analýze rasy sa u 109 pacientov (21 kaukazského, 71 hispánskeho, 18 černoškého pôvodu) nezistili žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach dextrometorfanu/chinidínu.

Poškodenie obličiek

V štúdií kombinovanej dávky dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg dvakrát denne porovnávajúcej 12 pacientov s miernym (CLCR 50 – 80 ml/min) alebo stredne závažným (CLCR 30 – 50 ml/min) poškodením obličiek (v každej skupine 6 pacientov) s 9 zdravými pacientmi (zodpovedajúcimi pacientom s poškodením z hľadiska pohlavia, veku a rozsahu hmotnosti) sa zistil len malý rozdiel vo farmakokinetických vlastnostiach chinidínu alebo dextrometorfanu medzi týmito skupinami. Pri miernom alebo stredne závažnom poškodení obličiek preto nie je potrebná úprava dávky. Dextrometorfan/chinidín sa neskúmali u pacientov so závažným poškodením obličiek.

Poškodenie pečene

V štúdií kombinovanej dávky dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg dvakrát denne porovnávajúcej 12 pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (podľa Childovej-Pughovej metódy, v každej skupine 6 pacientov) s 9 zdravými pacientmi (zodpovedajúcimi pacientom s poškodením z hľadiska pohlavia, veku a rozsahu hmotnosti) sa u pacientov so stredne závažným poškodením pečene zistili podobné hodnoty AUC, C_{max} a klirensu dextrometorfanu ako u zdravých pacientov. Mierne až stredne závažné poškodenie pečene malo len malý účinok na farmakokinetické vlastnosti chinidínu. Hodnota klirensu chinidínu nebola ovplyvnená napriek zvýšenému objemu distribúcie, ktorý vedie k zvýšenému polčasu eliminácie. U pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa zistila zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií. U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením pečene sa preto nevyžaduje úprava dávky, ale u pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa má zvážiť doplnkové monitorovanie nežiaducich reakcií. Ak je zaručené zvýšenie dávkovania, má sa k nemu u týchto pacientov pristupovať s opatnosťou. Samostatný dextrometorfan ani dextrometorfan/chinidín sa nevyhodnocovali u pacientov so závažným poškodením pečene.

Farmakogenomika

Chinidínová zložka má inhibovať enzým CYP2D6, aby sa dosiahlo vyššie vystavenie dextrometorfanu v porovnaní s podávaním samostatného dextrometorfanu. Približne 7 – 8 % osôb kaukazského

pôvodu, 3 – 6 % černošského afrického pôvodu, 2 – 3 % arabského pôvodu a 1 – 2 % ázijského pôvodu vo všeobecnosti nemá schopnosť metabolizovať substráty enzýmu CYP2D6. Tieto osoby sú klasifikované ako slabo metabolizujúci pacienti. Neočakáva sa, že by chinidínová zložka prispievala k účinnosti lieku NUEDEXTA u slabo metabolizujúcich pacientov, ale nežiaduce reakcie chinidínovej zložky sú stále možné.

Približne u 1 – 10 % osôb kaukazského pôvodu, 5 – 30 % černošského afrického pôvodu, 12 – 40 % arabského pôvodu a 1 % ázijského pôvodu sa prejavuje zvýšená metabolická aktivita v súvislosti so substrátmi enzýmu CYP2D6. Tieto osoby sú klasifikované ako mimoriadne rýchlo metabolizujúci pacienti. U mimoriadne rýchlo metabolizujúcich pacientov sa dextrometorfan rýchlo metabolizuje, čo vedie k nižším, potenciálne subterapeutickým koncentráciám.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti dextrometorfanu/chinidínu sa v pediatrickej populácii neskúmali (pozri časť 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko z hľadiska genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu ani z hľadiska narušenia fertility.

V štúdiách toxicity na embryo a plod a vývinovej toxicity (na potkanoch a králikoch) s dextrometorfanom hydrobromidom/chinidínsulfátom sa u potkanov pozorovali abnormality pri strednej a vysokej dávke vo forme zníženej osifikácie už od najnižšej dávky, ktorá je približne 1-krát, resp. 50-krát vyššia ako ľudská dávka 30/18 mg/deň na základe mg/m². Dávka bez účinku u králikov je 2-krát a 60-krát vyššia ako odporúčaná denná dávka u človeka (RHD).

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu sa pri stredných a vysokých dávkach pozorovalo mierne oneskorenie vývinu potomstva. Prežívanie a hmotnosť mláďat sa mierne znížili už od najnižšej dávky, ktorá zodpovedá približne 1-násobku, resp. 50-násobku ľudskej dávky 30/18 mg/kg na základe mg/m², pokiaľ ide o dextrometorfan hydrobromid, resp. chinidínsulfát.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Kroskarmelóza sodná
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný bezvodný oxid kremičitý
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát

Obal kapsuly

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

Tlačiarenská farba

Šelaková glazúra (esterifikovaná z 20 %)
Propylénglykol
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým viečkom s detskou poistkou.
Každá fľaša je zabalená v škatuli.
Veľkosť balenia: 60 kapsúl

Blister z priesvitného filmu z PVC utesnený hliníkovou fóliou. Každý blister je zabalený v puzdre.
Veľkosť balenia: 13 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRŮJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 23,11 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 109,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tehlovočervená želatínová kapsula veľkosti 1 s nápisom „DMQ / 30-10“ vytlačeným bielou farbou na kapsule a s tromi bielymi pásmi po obode.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek NUEDEXTA je indikovaný na symptomatickú liečbu pseudobulbárneho afektu (PBA) u dospelých (pozri časť 4.4). Účinnosť sa skúmala len u pacientov so základnou amyotrofnou laterálnou sklerózou alebo sklerózou multiplex (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka je NUEDEXTA 15 mg/9 mg jedenkrát denne. Ďalej je opísaný odporúčaný harmonogram titrácie dávky:

- 1. týždeň (1. – 7. deň):
Počas prvých 7 dní má pacient užívať jednu kapsulu lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg jedenkrát denne ráno.
- 2. – 4. týždeň (8. – 28. deň):
Počas 21 dní má pacient užívať jednu kapsulu lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denne, jednu ráno a jednu večer s odstupom 12 hodín.
- Od 4. týždňa:
Ak je klinická odpoveď na liek NUEDEXTA 15 mg/9 mg dostatočná, má sa pokračovať v dávke užíwanej v 2. – 4. týždni.

Ak je klinická odpoveď na liek NUEDEXTA 15 mg/9 mg nedostatočná, má sa predpísať NUEDEXTA 23 mg/9 mg, ktorý sa má užívať dvakrát denne, jedna kapsula ráno a jedna večer s odstupom 12 hodín.

Maximálna denná dávka od 4. týždňa je NUEDEXTA 23 mg/9 mg dvakrát denne.

V prípade vynechania dávky pacienti nemajú užiť ďalšiu dávku, ale nasledujúcu predpísanú dávku v zvyčajnom čase. V akomkoľvek období 24 hodín sa nemajú užiť viac než 2 kapsuly, pričom odstup medzi jednotlivými dávkami má byť 12 hodín.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Klinické štúdie nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku ≥ 65 rokov na to, aby bolo možné presvedčivo určiť, či z hľadiska účinnosti a bezpečnosti odpovedajú odlišne. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistili podobné farmakokinetické vlastnosti u pacientov vo veku < 65 rokov a pacientov vo veku ≥ 65 (pozri časť 5.2).

Pacienti s poškodením obličiek a pečene

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4). Keďže sa však vyskytol trend smerom k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií u pacientov so stredne závažným poškodením pečene, u týchto pacientov sa odporúča doplnkové monitorovanie nežiaducich reakcií. U pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh C) alebo závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) je potrebné vyhodnotiť potenciálne riziká spojené s užívaním tohto lieku v porovnaní s potrebou liečby (pozri časť 5.2).

Genotyp CYP2D6

U pacientov s nefunkčným enzýmom CYP2D6, teda u tzv. slabo metabolizujúcich (PMs) pacientov, nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so zvýšenou aktivitou enzýmu CYP2D6, teda u tzv. mimoriadne rýchlo metabolizujúcich pacientov (UMs), nie je potrebná úprava dávky, pozri časť 5.2. V prípade nedostatočnej klinickej odpovede si prečítajte odporúčaný harmonogram titrácie dávky.

Pediatrická populácia

Použitie lieku NUEDEXTA pri symptomatickej liečbe pseudobulbárneho afektu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú užívať perorálne každý deň približne v rovnakom čase. Ak sa užívajú dve kapsuly v priebehu 24 hodín, odporúčaný interval dávky je 12 hodín. Kapsuly možno užívať bez ohľadu na jedlo.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s anamnézou trombocytopénie, hepatitídy, útlmu kostnej drene alebo syndrómu podobného lupusu vyvolaných chinidínom, chinínom alebo meflochínom (pozri časť 4.4).

Pacienti dostávajúci súbežnú liečbu chinidínom, chinínom alebo meflochínom (pozri časť 4.5).

Pacienti s predĺženým intervalom QT, vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT alebo možnou ventrikulárnou tachykardiou typu *torsades de pointes* v anamnéze (pozri časť 4.4).

Pacienti dostávajúci súbežnú liečbu tioridazínom, liekom, ktorý výrazne predlžuje interval QT a je primárne metabolizovaný enzýmom CYP2D6. Interakcia s liekom NUEDEXTA môže viesť k zvýšenému účinku na interval QT (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacienti s úplnou atrioventrikulárnou (AV) blokádou bez implantovaných kardiostimulátorov alebo pacienti s vysokým rizikom úplnej AV blokády (pozri časť 4.4).

Pacienti užívajúci inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) alebo pacienti, ktorí užívali MAOI v priebehu predchádzajúcich 14 dní, z dôvodu rizika závažných a potenciálne smrteľných liekových interakcií vrátane sérotonínového syndrómu. Liečba MAOI sa nemá začínať skôr ako po aspoň 14 dňoch od zastavenia užívania lieku NUEDEXTA (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek Nuedexta je vhodný len na liečbu PBA, nie na liečbu iných príčin emocionálnej labilit. PBA je dôsledok neurologických ochorení postihujúcich mozog alebo poranenia mozgu a je definovaná epizódami nedobrovoľných a nekontrolovateľných emočných prejavov smiechu a/alebo plaču, ktoré sú nevhodné alebo neúmerne emočnému stavu alebo nálade pacienta. Pred začatím liečby liekom Nuedexta sa musia pacienti kompletne vyšetriť na potvrdenie diagnózy PBA. Z hľadiska diagnózy je rozhodujúca prítomnosť základného neurologického ochorenia, o ktorom sa vie, že spôsobuje PBA, a potvrdenie, že epizódy emočných prejavov nezodpovedajú emočnému stavu alebo nálade pacienta.

Trombocytopénia

Chinidín vo vyšších dávkach ako v lieku NUEDEXTA môže spôsobovať imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu, ktorá môže byť závažná alebo smrteľná. Riziko trombocytopénie v spojení s nižšou dávkou chinidínu pri užívaní lieku NUEDEXTA nie je známe. Pred trombocytopéniou alebo zároveň s ňou sa môžu vyskytnúť nešpecifické symptómy, napríklad točenie hlavy, zimnica, horúčka, nauzea alebo vracanie. Ak sa vyskytne trombocytopénia, liečba liekom NUEDEXTA sa má okamžite prerušiť, pokiaľ nie je jednoznačné, že trombocytopénia nesúvisí s liekom. Tento liek sa takisto nemá znova začať podávať u pacientov so zvýšenou citlivosťou, pretože sa môže vyskytnúť rýchlejšia a závažnejšia trombocytopénia ako pri pôvodnej epizóde. Liek sa nemá používať v prípade podozrenia na imunitne sprostredkovanú trombocytopéniu zo štrukturálne príbuzných liečiv vrátane chinínu a meflochínu, pretože môže dôjsť ku krízovej citlivosti. Trombocytopénia súvisiaca s chinidínom zvyčajne, ale nie vždy odznie v priebehu niekoľkých dní od prerušenia liečby liekom spôsobujúcim citlivosť.

Iné reakcie z precitlivosti

Chinidín vo vyšších dávkach je takisto spojený so syndrómom podobným lupusu zahŕňajúcim polyartritídu, ktorý niekedy sprevádza pozitívny test na antinukleárne protilátky. Ďalšie spojenia zahŕňajú vyrážku, brónchospazmus, lymfadenopatiu, hemolytickú anémiu, vaskulitídu, uveitídu, angioedém, agranulocytózu, sicca syndróm, myalgiu, zvýšenie hladiny kostrovo-svalových enzýmov v sére a pneumonitídu. Dextrometorfan môže byť spojený aj s reakciami z precitlivosti vrátane urtikárie, angioedému a dýchavičnosti.

Hepatotoxicita

U pacientov dostávajúcich chinidín bola hlásená hepatitída vrátane granulomatóznej hepatitídy vyskytujúca sa vo všeobecnosti počas prvých niekoľkých týždňov liečby. Indikujúcim symptómom môže byť horúčka a vyskytnúť sa môžu aj trombocytopénia alebo iné príznaky precitlivosti. Ak sa vyskytne hepatitída, liečba liekom NUEDEXTA sa má prerušiť, pokiaľ nie je jednoznačné, že nesúvisí s liečbou. Väčšina prípadov sa vyrieši po zastavení liečby chinidínom.

Účinky na srdce

Liek NUEDEXTA má potenciál spôsobovať predĺženie intervalu QTc, a teda ventrikulárnu tachykardiu typu *torsades de pointes*. Pred začiatkom liečby je potrebné vyliečiť hypokalémiu a hypomagnezémiu. Ak je to klinicky indikované, počas liečby je potrebné monitorovať hladinu draslíka a horčíka v sére. Pri začínaní liečby liekom NUEDEXTA u pacientov s rizikom predĺženia

intervalu QT sa má uskutočniť elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie intervalu QT na začiatku liečby a po 2 hodinách od podania prvej dávky nalačno (približný odhad hodnoty T_{max} chinidínu). Platí to pre pacientov s abnormalitou intervalu QT v rodinnej anamnéze, pacientov súbežne užívajúcich lieky na predĺženie intervalu QT a pacientov s hypertrofiou ľavej komory (LVH) alebo dysfunkciou ľavej komory (LVD). LVH a LVD sa s vyššou pravdepodobnosťou vyskytujú u pacientov s chronickou hypertenziou, známou ischemickou chorobou srdca alebo mozgovou príhodou v anamnéze.

Osobitné potenciálne riziko predstavujú súbežne podávané lieky, ktoré predlžujú interval QT a zároveň sú primárne metabolizované enzýmom CYP2D6 (pozri ďalej). Súbežné podávanie tioridazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Opatrnosť sa vyžaduje pri podávaní lieku NUEDEXTA v kombinácii s flekainidom, chlórpromazínom a haloperidolom. Účinok kombinácie na interval QTc pacienta sa má vyhodnocovať pomocou EKG pred podaním dávky a po nej.

EKG sa má znova vyhodnotiť v prípade výraznej zmeny rizikových faktorov predĺženia intervalu QTc počas liečby liekom NUEDEXTA. Ak sa u pacientov vyskytnú symptómy, ktoré by mohli nasvedčovať výskytu srdcových arytmií, napríklad synkopa alebo palpitácie, liečba liekom NUEDEXTA sa má prerušiť až do ďalšieho vyšetrenia pacienta.

Súbežné užívanie substrátov/inhibítorov enzýmu CYP2D6

Chinidín v lieku NUEDEXTA inhibuje enzým CYP2D6 u pacientov, u ktorých tento enzým nechýba alebo nemá nízku aktivitu z genetických dôvodov („CYP2D6 slabo metabolizujúci pacienti“, pozri „Farmakogenomika“ v časti 5.2). V dôsledku tohto účinku na enzým CYP2D6 môžu hromadenie materských liekových látok a/alebo nevytváranie účinného metabolitu ovplyvniť bezpečnosť a/alebo účinnosť liekov používaných súbežne s liekom NUEDEXTA, ktoré sú metabolizované enzýmom CYP2D6 (pozri časť 4.5). Lieky závislé od metabolizmu enzýmom CYP2D6, najmä tie, ktoré majú pomerne úzky terapeutický index, sa vo všeobecnosti nemajú používať pri liečbe liekom NUEDEXTA, pričom pacienti musia dostať príslušné pokyny. Ak sa súbežné užívanie substrátu enzýmu CYP2D6 považuje za nevyhnutné, dávka substrátu enzýmu CYP2D6 sa má podľa potreby znížiť v závislosti od farmakokinetických vlastností príslušného substrátu (pozri časť 4.5). Dôležitou súčasťou vyšetrenia pacientov, u ktorých sa navrhuje liečba liekom NUEDEXTA, je prehľad liekov, ktoré pacient v súčasnosti užíva.

Sérotonínový syndróm

Keď sa liek NUEDEXTA užíva spolu s inými sérotonínergnými liekmi, riziko sérotonínového syndrómu sa môže zvýšiť v dôsledku farmakodynamickej interakcie. Medzi symptómy sérotonínového syndrómu patria zmenený duševný stav, hypertenzia, nepokoj, myoklonus, hypertermia, hyperreflexia, diaforéza, triaška a tremor. Ak sa vyskytnú tieto symptómy, liečba sa má prerušiť. Kombinácia s MAOI je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Tricyklické antidepresíva (TCA, napríklad desipramín, nortriptylín, imipramín, amitriptylín) sú metabolizované enzýmom CYP2D6, takže takisto vstupujú do farmakokinetickej interakcie s chinidínom. Vzhľadom na farmakodynamické a farmakokinetické interakcie sa neodporúča súbežné užívanie lieku NUEDEXTA a TCA z dôvodu zvýšeného rizika sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.5). Opatrnosť je potrebná v prípade liečby pacientov súbežne podávanými selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI).

Závraty

NUEDEXTA môže spôsobovať závraty (pozri časť 4.8). Je potrebné prijať opatrenia na zníženie rizika pádu najmä u pacientov so zhoršenými motorickými schopnosťami ovplyvňujúcimi chôdzu alebo s pádmi v anamnéze.

Anticholinergné účinky chinidínu

Pacienti sa majú monitorovať z hľadiska zhoršenia klinického stavu pri myasténii gravis a iných ochoreniach, ktoré môžu byť nežiaduco ovplyvnené anticholinergnými účinkami.

Zneužívanie lieku a závislosť od lieku

Dextrometorfan je nekompetitívny antagonist NMDA s nízkou afinitou a agonista sigma-1 receptora, ktorý sa systematicky neskúmal u zvierat ani ľudí, pokiaľ ide o jeho potenciálne zneužívanie, toleranciu či fyzickú závislosť. Boli však hlásené prípady zneužívania dextrometorfanu prevažne u dospievajúcich.

Z dôvodu možnosti zneužívania dextrometorfanu majú lekári vyšetriť pacientov z hľadiska zneužívania liekov a drog v anamnéze a pozorne u týchto pacientov sledovať príznaky nesprávneho užívania alebo zneužívania (napríklad rozvoj tolerancie, zvýšenie dávky, snaha získať liek).

Okrem toho sa má u pacientov pravidelne monitorovať dlhodobé zachovanie klinického účinku lieku NUEDEXTA v porovnaní s jeho toleranciou, aby sa tak potvrdil pretrvávajúci prínos lieku.

Výstraha v súvislosti s laktózou

NUEDEXTA obsahuje laktózu. Tento liek nesmú užívať pacienti so zriedkavými dedičnými problémami, ako sú intolerancia galaktózy, deficit Lapp-laktázy alebo glukózo-galaktóza malabsorpcia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

MAOI

NUEDEXTA sa nesmie užívať spolu s inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI), ako sú fenelzín a moklobemid, ani u pacientov, ktorí užívali MAOI v priebehu predchádzajúcich 14 dní, z dôvodu rizika sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Inhibítory enzýmu CYP3A4

Chinidín je metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Súbežné podávanie liekov, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môže zvyšovať hladinu chinidínu v plazme, čím sa môže zvýšiť riziko súvisiace s predĺžením intervalu QTc. Počas liečby liekom NUEDEXTA je potrebné vyhnúť sa silným a stredne silným inhibítormi enzýmu CYP3A4. Okrem iného medzi ne patria atazanavir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycín, flukonazol, fosamprenavir, grapefruitová šťava a verapamil. Ak sa súbežná liečba silnými alebo stredne silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 považuje za nevyhnutnú, odporúča sa pred podaním lieku NUEDEXTA a následne vo vhodných časových bodoch uskutočniť elektrokardiografické (EKG) vyšetrenie intervalu QT.

Induktory pečenných enzýmov

Chinidín je metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Silné induktory enzýmu CYP3A4 (napríklad rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník/*Hypericum perforatum*) môžu urýchľovať metabolizmus chinidínu, čo vedie k nižšej koncentrácii v plazme a následnej slabšej inhibícii enzýmu CYP2D6. To môže viesť k nižším a potenciálne subterapeutickým koncentráciám dextrometorfanu v plazme a zníženej účinnosti lieku NUEDEXTA.

Substráty enzýmu CYP2D6

Chinidín je silný inhibítor enzýmu CYP2D6. Liečba liekom NUEDEXTA preto môže viesť k zvýšenej hladine v plazme a hromadeniu spoločne podávaných liekov, ktoré sú vo veľkej miere metabolizované enzýmom CYP2D6. Substráty enzýmu CYP2D6 zahŕňajú niektoré beta-blokátory, napríklad metoprolol, antipsychotiká, napríklad haloperidol, perfenazín a aripiprazol, antidepresíva, napríklad nortriptylín, imipramín, amitriptylín a desipramín, chemoterapeutikum tamoxifén a inhibítor noradrenalinových transportérov atomoxetín. Tioridazín, substrát enzýmu CYP2D6, ktorý takisto predlžuje interval QT, je kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Súbežné používanie flekainidu, chlórpromazínu alebo haloperidolu, substrátov enzýmu CYP2D6, ktoré takisto predlžujú interval QT, si vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

V prípade prekursorov, ktorých pôsobenie je sprostredkované metabolitmi produkovanými enzýmom CYP2D6 (napríklad kodeín a hydrokodón, ktorých analgetický a antitusický účinok je zrejme sprostredkovaný morfinom, resp. hydromorfónom), môže liek NUEDEXTA výrazne znížiť účinnosť v dôsledku inhibície enzýmu CYP2D6 a následného narušenia tvorby účinného metabolitu.

Liekové interakcie s desipramínom a paroxetínom sa skúmali v kontrolovaných klinických skúšaníach s vyššou dávkou kombinácie dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) ako v prípade tohto lieku. Výsledky štúdie sú opísané ďalej. Žiadne ďalšie liekové interakcie so substrátmi enzýmu CYP2D6 sa systematicky neskúmali.

Desipramín (substrát enzýmu CYP2D6)

Tricyklické antidepresívum desipramín je primárne metabolizovaný enzýmom CYP2D6. Uskutočnila sa interakčná štúdia medzi vyššou kombinovanou dávkou dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) a desipramínom 25 mg. Kombinovaná dávka dextrometorfanu/chinidínu zvýšila stabilný stav hladiny desipramínu približne 8-násobne. Súbežné užívanie lieku NUEDEXTA a TCA sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Paroxetín (inhibitor a substrát enzýmu CYP2D6)

Selektívny inhibitor spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) paroxetín je primárne metabolizovaný enzýmom CYP2D6 a je aj silným inhibítorom enzýmu CYP2D6. V interakčnej štúdii sa vyššia kombinovaná dávka dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) pridala k paroxetínu v stabilnom stave. Vystavenie paroxetínu (AUC_{0-24}) sa zvýšilo 1,7-násobne a hodnota C_{max} sa zvýšila 1,5-násobne. Ak sa liek NUEDEXTA a paroxetín predpisujú súbežne, úvodná dávka paroxetínu sa má znížiť. Dávku paroxetínu potom možno prispôsobiť na základe klinickej reakcie, ale dávkovanie vyššie ako 35 mg/deň sa neodporúča.

Antagonisti NMDA receptora (memantín)

Dextrometorfan i memantín sú antagonistami *N*-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptora, čo môže teoreticky viesť k prídavnému účinku na NMDA receptory a potenciálne i k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií. Uskutočnila sa interakčná štúdia medzi vyššou kombinovanou dávkou dextrometorfanu/chinidínu (dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg) a memantínom 20 mg/deň. Nezistil sa žiadny významný rozdiel v koncentráciách dextrometorfanu a dextrometorfanu v plazme pred podaním a po podaní memantínu ani žiadny účinok na koncentráciu memantínu v plazme pred podaním a po podaní dextrometorfanu/chinidínu. Koncentrácia chinidínu v plazme sa po pridaní memantínu zvýšila o 20 – 30 %. Nepozorovali sa žiadne farmakodynamické interakcie.

Digoxín a iné substráty P-glykoproteínu

Chinidín je inhibitor P-glykoproteínu. Súbežné podávanie chinidínu s digoxínom, substrátom P-glykoproteínu, vedie až k dvojnásobnej hladine digoxínu v sére. Koncentrácia digoxínu v plazme sa má pozorne monitorovať u pacientov súbežne užívajúcich liek NUEDEXTA a v prípade potreby sa má znížiť dávka digoxínu. Medzi ďalšie substráty P-glykoproteínu, pri ktorých môže byť potrebné znížiť dávku, patria tikagrelor a dabigatranetexilát.

Alkohol

V prípade užívania tohto lieku v kombinácii s alkoholom alebo inými centrálne pôsobiacimi liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií, ako sú napríklad ospalosť alebo závraty, je potrebné postupovať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku NUEDEXTA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách (potkanoch a králikoch) preukázali vývinovú toxicitu vrátane teratogenicity a letality embryí (pozri časť 5.3).

Keďže tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu, neodporúča sa používať ho počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Laktácia

Chinidín sa vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa dextrometorfan vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom NUEDEXTA sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozoroval žiadny účinok na fertilitu u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek NUEDEXTA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na možnosť účinkov súvisiacich s CNS, ako sú ospalosť, závraty a synkopa alebo porucha videnia (pozri časť 4.8). Takisto je potrebné odporučiť im, aby v prípade, že sa vyskytnú tieto symptómy, neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku NUEDEXTA sa skúmala v dvojito zaslepenej randomizovanej placebom kontrolovanej multicentrickej štúdii počas 12 týždňov u 326 pacientov s PBA so základnou amyotrofnou laterálnou sklerózou (ALS, 60 %) alebo sklerózou multiplex (SM, 40 %) a v následnej otvorenej rozšírenej fáze s podskupinou pacientov z tejto štúdie (253 pacientov) počas ďalších 84 dní.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú poruchy gastrointestinálneho traktu (napríklad hnačka, nauzea), poruchy nervového systému (napríklad závraty, bolesť hlavy, ospalosť) a únava.

Pri liečbe liekom NUEDEXTA boli hlásené tieto závažné nežiaduce reakcie: svalová spasticita, útlm dýchania a znížená saturácia krvi kyslíkom.

Desať pacientov prerušilo liečbu v rámci štúdie v dôsledku nežiaducich reakcií, z toho jeden pacient v dôsledku závažnej nežiaducej reakcie (zhoršenie svalovej spasticity).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie uvedené nežiaduce reakcie považované za aspoň potenciálne súvisiace s liečbou liekom NUEDEXTA v placebom kontrolovanej a otvorenej rozšírenej fáze uvedenej klinickej štúdie.

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Znížená chuť do jedla
	Zriedkavé	Anorexia
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť
	Zriedkavé	Bruxizmus, stav zmätenosti, depresívna nálada, depresia,

		dezorientácia, skoré ranné budenie, otupenosť, halucinácie, impulzívne správanie, ľahostajnosť, nespavosť, nepokoj, porucha spánku
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty, bolesť hlavy, ospalosť
	Menej časté	Dysgeúzia, hypersomnia, svalová spasticita, synkopa, pád
	Zriedkavé	Porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, dysartria, motorická porucha, parestézia, paraparéza, sedácia
Poruchy oka	Zriedkavé	Diplopia, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Kinetóza, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa, predĺžený interval QT na elektrokardiograme
	Zriedkavé	Infarkt myokardu, palpitácie, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Epistaxa, faryngolaryngálna bolesť, útlm dýchania, rinorea, zívanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nauzea
	Menej časté	Bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, flatulencia, žalúdočné ťažkosti, vracanie
	Zriedkavé	Abnormálna stolica, dyspepsia, gastritída, orálna hypoestézia, orálna parestézia, proktalgia, suchosť jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov (GGT, AST, ALT)
	Zriedkavé	Cholelitiáza, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, abnormálne výsledky pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Erytém, hyperhydróza, tvárová hypoestézia, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalové kŕče
	Zriedkavé	Stuhnutosť kostrových svalov, myalgia, bolesť krku, bolesť v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Polakizúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé	Sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Asténia, podráždenosť
	Zriedkavé	Nepohodlie v oblasti hrudníka, bolesť hrudníka, zimnica, pocit horúčavy, porucha chôdze, ochorenie podobné chrípke, pyrexia, znížená saturácia kyslíkom
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Zriedkavé	Úraz kostry

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité.

Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Vyhodnocovanie a liečba predávkovania sú založené na skúsenostiach s jednotlivými zložkami dextrometorfanom a chinidínom. Chinidín inhibuje metabolizmus dextrometorfanu takým spôsobom, že nežiaduce reakcie pri predávkovaní v dôsledku liečby liekom NUEDEXTA môžu byť závažnejšie alebo trvalejšie v porovnaní s predávkovaním samostatným dextrometorfanom.

V priebehu vývoja tohto lieku sa skúmali kombinácie dávok dextrometorfanu/chinidínu obsahujúce až 6-násobne vyššiu dávku dextrometorfanu a 12-násobne vyššiu dávku chinidínu. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli mierna a stredne závažná nauzea, závraty a bolesť hlavy.

Dextrometorfan

Medzi nežiaduce reakcie pri predávkovaní dextrometorfanom patria nauzea, vracanie, stupor, kóma, útlm dýchania, záchvaty, tachykardia, hyperexcitabilita a toxická psychóza. Medzi ďalšie nežiaduce reakcie patria ataxia, nystagmus, dystónia, rozmazané videnie a zmeny v svalových reflexoch. Dextrometorfan môže zvyšovať riziko sérotonínového syndrómu, pričom toto riziko sa zvyšuje pri predávkovaní, najmä keď sa dextrometorfan užíva spolu s inými sérotonergnými látkami, SSRI alebo tricyklickými antidepresívami.

Chinidín

Najvýznamnejšie účinky akútneho predávkovania sú ventrikulárne arytmie a hypotenzia. Medzi ďalšie príznaky a symptómy predávkovania môžu patriť vracanie, hnačka, trnitosť, strata sluchu na vysokých frekvenciách, vertigo, rozmazané videnie, diplopia, fotofóbia, bolesť hlavy, zmätenosť a delírium.

Hoci terapeutické dávky chinidínu pri liečbe srdcovej arytmie alebo malárie sú vo všeobecnosti ≥ 10 -násobne vyššie ako dávka chinidínu v tomto lieku, pri vystavení chinidínu, ku ktorému môže dôjsť pri predávkovaní liekom NUEDEXTA, sa môže vyskytnúť potenciálne smrteľná srdcová arytmia vrátane *torsades de pointes*.

Liečba predávkovania

Chinidín

Liečba účinkov na srdce (hemodynamicky nestabilnej polymorfnnej ventrikulárnej tachykardie (vrátane typu *torsades de pointes*)) je buď okamžitá kardioverzia, alebo okamžitá vysokofrekvenčná („overdrive“) stimulácia. Ak je to možné, je potrebné vyhnúť sa ďalším antiarytmikám s účinkom triedy I (prokainamid) alebo triedy III. Liečba hypotenzie a ďalších príznakov a symptómov sa má zamerať na symptomatické a podporné opatrenia. Podávanie aktivovaného dreveného uhlia v konvenčnej dávke 1 g/kg každé 2 až 6 hodín vo forme riedkej kaše spolu s 8 ml/kg vody z kohútika môže posilniť systémovú elimináciu chinidínu. Tieto opatrenia sa nemajú používať, ak je prítomný ileus. Nepreukázal sa žiadny prínos metód okysličenia moču a dialýzy. Lieky, ktoré oddiaľujú elimináciu chinidínu (cimetidín, inhibítory karboanhydrázy, tiazidové diuretiká), sa majú prestať užívať, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Dextrometorfan

Liečba predávkovania dextrometorfanom sa má zamerať na symptomatické a podporné opatrenia. Užitočný môže byť výplach žalúdka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ostatné lieky na nervový systém, ATC kód: N07XX59

Dextrometorfan hydrobromid je farmakologicky účinná zložka, ktorá účinkuje na centrálny nervový systém (CNS). Chinidínsulfát je špecifický inhibítor oxidatívneho metabolizmu závislého od enzýmu CYP2D6, ktorý sa používa na zvýšenie systémovej biologickej dostupnosti dextrometorfanu.

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus terapeutického účinku dextrometorfanu u pacientov s pseudobulbárnym afektom nie je známy. Chinidín zvyšuje hladinu dextrometorfanu v plazme tým, že kompetitívne inhibuje cytochróm P450 2D6 (CYP2D6), ktorý katalyzuje významnú dráhu biologickej transformácie dextrometorfanu.

Farmakodynamické účinky

Dextrometorfan je agonista sigma-1 receptora a nekompetitívny antagonist NMDA receptora. Okrem toho vykazuje afinitu k sérotonínovému transportéru (SERT) a k 5-HT1B/D receptoru. Usudzuje sa, že dextrometorfan má prostredníctvom svojej väzby na NMDA, sigma-1, SERT a 5-HT1B/D receptory modulačný účinok na neurotransmisii zahŕňajúcu glutamát, monoamíny (vrátane sérotonínu), ako aj funkciu iónových kanálov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť dextrometorfanu/chinidínu pri liečbe PBA bola preukázaná v troch randomizovaných kontrolovaných dvojito zaslepených multicentrických klinických skúšaníach u pacientov s PBA s hlavnou amyotrofnou laterálnou sklerózou (ALS) alebo sklerózou multiplex (SM). Vhodní pacienti mali diagnózu PBA definovanú epizódami nedobrovoľných a nekontrolovateľných emočných prejavov smiechu a/alebo plaču, ktoré sú nevhodné alebo neúmerne ich emočnému stavu alebo nálade.

Vo všetkých štúdiách boli koncovými bodmi účinnosti počet epizód smiechu alebo plaču (epizódy PBA) a patientske skóre podľa stupnice labilnosti Centra pre neurologické štúdie (Center for Neurologic Studies – Lability Scale, CNS-LS), čo je overený 7-položkový dotazník vyplňaný samotným pacientom, ktorý predstavuje kvantitatívnu mieru frekvencie a závažnosti PBA. Skóre CNS-LS sú v rozsahu od minimálnej hodnoty 7 (žiadne symptómy) po maximálnu hodnotu 35.

- Hlavná štúdia (07-AVR-123)

V tejto placebom kontrolovanej 12-týždňovej štúdii bolo 326 pacientov s PBA s hlavnou ALS alebo SM randomizovaných a dostávali liek NUEDEXTA 15 mg /9 mg (n = 107), NUEDEXTA 23 mg /9 mg (n = 110) alebo placebo (n = 109) počas 12 týždňov.

Pacienti boli vo veku 25 až 80 rokov s priemerným vekom približne 51 rokov. Približne 74 % pacientov bolo kaukazského, 4 % černoškého, 1 % ázijského a 19 % hispánskeho pôvodu. 60 % pacientov malo hlavnú ALS a 40 % pacientov malo hlavnú SM. U všetkých pacientov sa prejavovali klinicky významné symptómy PBA kvantifikované ako skóre CNS-LS 13 alebo vyššie.

Priemerná denná miera epizód PBA na začiatku liečby (vypočítaná z celkového počtu epizód hlásených v priebehu 7 dní pred liečbou) bola 4,7 v skupine s liekom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 v skupine s liekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg a 4,5 v skupine s placebom.

Priemerné skóre CNS-LS na začiatku liečby bolo 19,8 v skupine s liekom NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 v skupine s liekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg a 19,9 v skupine s placebom.

S cieľom vyhodnotiť dlhodobé údaje malo 253 pacientov, ktorí dokončili dvojito zaslepenú fázu štúdie, možnosť zapojiť sa do otvorenej rozšírenej fázy, v ktorej dostávali liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg počas ďalších 84 dní.

Frekvencia epizód PBA meraná ako „počet epizód“ v oboch liečebných skupinách s liekom NUEDEXTA výrazne klesala v priebehu štúdie formou postupného znižovania o 47 %, resp. 49 % oproti placebo (p < 0,0001 v oboch porovnaníach).

Priemery najmenších štvorcov skóre CNS-LS boli na konci liečby výrazne nižšie v oboch liečebných skupinách v porovnaní s placebom (zníženie o 8,2 bodu pri lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg, zníženie o 7,5 bodu pri lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg, zníženie o 5,7 bodu pri placebe). Hodnota p pre liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg oproti placebo bola $p = 0,0002$ a pre NUEDEXTA 15 mg/9 mg oproti placebo bola $p = 0,008$.

12-týždňová otvorená fáza štúdie (počas ktorej všetci pacienti dostávali liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg) preukázala pretrvanie účinku pozorovaného v období kontrolovanom placebom.

- Štúdie s vyššou dávkou kombinácie dextrometorfanu/chinidínu

Uskutočnili sa dve doplnkové štúdie fázy III s použitím vyššej dávky kombinácie dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg. Vyššia dávka chinidínu použitá v týchto štúdiách by viedla k približne 1,6-krát vyššiemu vystaveniu dextrometorfanu ako v prípade lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Prvá štúdia bola 4-týždňová štúdia u pacientov s PBA s hlavnou ALS, druhá bola 12-týždňová štúdia u pacientov s hlavnou SM. V oboch štúdiách sa miera primárneho výsledku CNS-LS a miera sekundárneho výsledku „počet epizód smiechu a plaču“ štatisticky významne znížili pri použití kombinácie dextrometorfanu/chinidínu.

12-mesačná otvorená štúdia bezpečnosti, v ktorej sa takisto použila vyššia dávka kombinácie dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg, zahŕňala 553 pacientov s PBA spojeným s tridsiatimi štyrmi rôznymi neurologickými ochoreniami. Približne 30 % účastníkov štúdie malo iné diagnózy ako ALS a SM vrátane mozgovej príhody, traumatického poranenia mozgu, Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby a iných foriem demencie, primárnej laterálnej sklerózy, progresívnej bulbárnej obrny a progresívnej supranukleárnej obrny. V tejto štúdii sa získavali len údaje o bezpečnosti a nezistili sa žiadne nové bezpečnostné signály.

- Štúdie na vyhodnotenie účinkov na srdce

Účinky lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg (počas 7 po sebe idúcich dávok) na predĺženie intervalu QTc sa vyhodnocovali v randomizovanej dvojite zaslepenej (okrem moxifloxacínu) placebom a pozitívne kontrolovanej (400 mg moxifloxacínu) skríženej podrobnej štúdii intervalu QT nalačno u 50 normálnych zdravých mužov a žien s genotypom značného metabolizmu CYP2D6. Priemerná zmena hodnoty QTcF bola 6,8 ms pre liek NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 9,1 ms pre referenčnú pozitívnu kontrolnú skupinu (moxifloxacín). Maximálny priemerný (horná hranica spoľahlivosti 95 %) rozdiel v porovnaní s placebom po korekcii s použitím hodnoty na začiatku liečby bol 10,2 (12,6) ms. Táto testovacia dávka primerane reprezentuje vystavenie pacientov s fenotypom značného metabolizmu CYP2D6 v stabilnom stave.

Účinky supratераpeutických dávok dextrometorfanu/chinidínu (23 mg/26 mg a 46 mg/53 mg, 7 po sebe idúcich dávok) na predĺženie intervalu QTc sa vyhodnocovali v randomizovanej placebom kontrolovanej dvojite zaslepenej skríženej štúdii s doplnkovým otvoreným pozitívnym kontrolným (400 mg moxifloxacínu) ramenom u 36 zdravých dobrovoľníkov. Maximálne priemerné (horná hranica spoľahlivosti 95 %) rozdiely v porovnaní s placebom po korekcii s použitím hodnoty na začiatku liečby boli 10,2 (14,6) a 18,4 (22,7) ms po dávkach dextrometorfanu/chinidínu 23 mg/26 mg, resp. 46 mg/53 mg. Supratераpeutické dávky primerane reprezentujú nárast vystavenia chinidínu v dôsledku liekových interakcií a dysfunkcií orgánov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom NUEDEXTA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s PBA (informácie o použití u pediatrickej populácie, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednotlivjej dávke a opakovaných kombinovaných dávkach lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg došlo u pacientov k približne 20-násobnému zvýšeniu vystavenia dextrometorfanu v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi dextrometorfan bez chinidínu.

Po opakovaných dávkach lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg a NUEDEXTA 15 mg/9 mg sa maximálna koncentrácia ($C_{\max}$) dextrometorfanu v plazme dosiahne približne 3 až 4 hodiny od podania a maximálna koncentrácia chinidínu v plazme sa dosiahne približne 2 hodiny od podania.

V prípade pacientov so značným metabolizmom sa po zvýšení dávky dextrometorfanu z 15 mg na 23 mg zvýšili hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-12} dextrometorfanu a dextrorfánu, pričom hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-12} chinidínu zostali podobné.

Priemerná hodnota $C_{\max}$ chinidínu v plazme po podávaní lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg dvakrát denne pacientom s PBA bola na úrovni 1 až 3 % terapeutických koncentrácií spojených antiarytmickou účinnosťou (2 až 5 µg/ml).

Liek NUEDEXTA možno užívať bez ohľadu na jedlo, pretože potraviny nemajú významný vplyv na vystavenie dextrometorfanu a chinidínu.

Distribúcia

Po podaní kombinovaného lieku zostáva viazanie na proteíny v podstate rovnaké ako po podaní jednotlivých zložiek: na proteíny sa naviaže približne 60 – 70 % dextrometorfanu a približne 80 – 89 % chinidínu.

Biotransformácia a eliminácia

Dextrometorfan je rýchlo metabolizovaný enzýmom CYP2D6 na svoj primárny metabolit dextrorfán, ktorý sa rýchlo glukuroniduje a eliminuje obličkami. Chinidínová zložka lieku NUEDEXTA slúži na selektívnu inhibíciu oxidatívneho metabolizmu dextrometorfanu závislého od enzýmu CYP2D6, čím zvyšuje koncentráciu dextrometorfanu v plazme. Usudzuje sa, že v prítomnosti chinidínu zohráva väčšiu úlohu pri eliminácii dextrometorfanu oxidatívny metabolizmus závislý od enzýmu CYP3A4.

Po podaní lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg 14 pacientom so značným metabolizmom bol polčas eliminácie dextrometorfanu 18,8 hodiny a polčas eliminácie chinidínu 9,6 hodiny.

Chinidín je metabolizovaný enzýmom CYP3A4. Existuje viacero hydroxylovaných metabolitov chinidínu. Hlavným metabolitom je 3-hydroxychinidín, ktorý sa považuje za aspoň polovične farmakologicky účinný ako chinidín, pokiaľ ide o účinky na srdce, napríklad predĺženie intervalu QT. V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o veľkosti účinku inhibítorov enzýmu CYP3A4 na farmakokinetické parametre chinidínu a jeho metabolitov vrátane potenciálnu akumulácie v stabilnom stave.

Keď je pH moču nižšie ako 7, približne 20 % podaného chinidínu sa v moči objaví nezmenených, ale tento podiel klesá na iba 5 % v prípade, že moč je zásaditejší. Obličkový klírens zahŕňa glomerulárnu filtráciu i aktívnu tubulárnu sekréciu, ktorú zmierňuje tubulárna reabsorpcia (závislá od pH).

Linearita/nelinearita

Koncentrácie dextrometorfanu a dextrorfánu v plazme sú úmerné dávke dextrometorfanu v prítomnosti fixnej dávky chinidínu, ktorú obsahuje NUEDEXTA. Koncentrácia chinidínu v plazme je úmerná dávke chinidínu.

Interakčné štúdie *in vitro* s enzýmom CYP P450

Potenciál dextrometorfanu a chinidínu inhibovať alebo indukovať cytochróm P450 *in vitro* sa skúmal na ľudských mikrozómoch. Dextrometorfan neinhiboval (inhibícia < 20 %) žiadny z testovaných izoenzýmov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 v ľudských pečňových mikrozómoch pri koncentrácii do 5 µM. Chinidín neinhiboval

(inhibícia < 30 %) enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ani CYP3A4 v ľudských mikrozómoch pri koncentrácii do 5 μM . Chinidín inhiboval enzým CYP2D6 s polovicou maximálnej inhibičnej koncentrácie (IC_{50}) nižšou ako 0,05 μM . Dextrometorfan ani chinidín neindukovali enzýmy CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 v ľudských hepatocytoch pri koncentrácii do 4,8 μM .

Interakčné štúdie *in vitro* s transportérom

Na základe štúdií inhibície transportérov sa neočakávajú liekové interakcie súvisiace s inhibíciou P-glykoproteínu, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 alebo BSEP dextrometorfanom počas liečby liekom NUEDEXTA. Preukázalo sa, že dextrometorfan je miernym/stredne silným inhibítorom transportéra OCT1 *in vitro*. Klinický význam tohto pozorovania pre lieky, ktoré sú substrátmi enzýmu OCT1, ako je napríklad metformín, je neznámy.

Na základe citácií literatúry sa neočakávajú liekové interakcie v dôsledku inhibície OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 a MATE2-K chinidínom.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti dextrometorfanu/chinidínu sa u starších pacientov (vo veku > 65 rokov) systematicky neskúmali, hoci títo pacienti boli zaradení do klinického programu (14 % vo veku $\geq$ 65 rokov, 2 % vo veku $\geq$ 75 rokov).

V populačnej farmakokinetickej analýze so 170 pacientmi (148 pacientov vo veku < 65 rokov a 22 pacientov vo veku $\geq$ 65 rokov) dostávajúcimi dextrometorfan 23 mg/chinidín 26 mg sa zistili podobné farmakokinetické vlastnosti u pacientov vo veku < 65 rokov a pacientov vo veku $\geq$ 65 rokov.

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze na základe údajov od 109 pacientov (75 mužov a 34 žien) sa nepreukázali žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach dextrometorfanu/chinidínu medzi pohlaviami.

Rasa

V populačnej farmakokinetickej analýze rasy sa u 109 pacientov (21 kaukazského, 71 hispánskeho, 18 černoškého pôvodu) nezistili žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach dextrometorfanu/chinidínu.

Poškodenie obličiek

V štúdií kombinovanej dávky dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg dvakrát denne porovnávajúcej 12 pacientov s miernym (CLCR 50 – 80 ml/min) alebo stredne závažným (CLCR 30 – 50 ml/min) poškodením obličiek (v každej skupine 6 pacientov) s 9 zdravými pacientmi (zodpovedajúcimi pacientom s poškodením z hľadiska pohlavia, veku a rozsahu hmotnosti) sa zistil len malý rozdiel vo farmakokinetických vlastnostiach chinidínu alebo dextrometorfanu medzi týmito skupinami. Pri miernom alebo stredne závažnom poškodení obličiek preto nie je potrebná úprava dávky. Dextrometorfan/chinidín sa neskúmali u pacientov so závažným poškodením obličiek.

Poškodenie pečene

V štúdií kombinovanej dávky dextrometorfanu 23 mg/chinidínu 26 mg dvakrát denne porovnávajúcej 12 pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (podľa Childovej-Pughovej metódy, v každej skupine 6 pacientov) s 9 zdravými pacientmi (zodpovedajúcimi pacientom s poškodením z hľadiska pohlavia, veku a rozsahu hmotnosti) sa u pacientov so stredne závažným poškodením pečene zistili podobné hodnoty AUC, C_{max} a klirensu dextrometorfanu ako u zdravých pacientov. Mierne až stredne závažné poškodenie pečene malo len malý účinok na farmakokinetické vlastnosti chinidínu. Hodnota klirensu chinidínu nebola ovplyvnená napriek zvýšenému objemu distribúcie, ktorý vedie k zvýšenému polčasu eliminácie. U pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa zistila zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií. U pacientov s miernym až

stredne závažným poškodením pečene sa preto nevyžaduje úprava dávky, ale u pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa má zvážiť doplnkové monitorovanie nežiaducich reakcií. Ak je zaručené zvýšenie dávkovania, má sa k nemu u týchto pacientov pristupovať s opatrnosťou. Samostatný dextrometorfan ani dextrometorfan/chinidín sa nevyhodnocovali u pacientov so závažným poškodením pečene.

Farmakogenomika

Chinidínová zložka má inhibovať enzým CYP2D6, aby sa dosiahlo vyššie vystavenie dextrometorfanu v porovnaní s podávaním samostatného dextrometorfanu. Približne 7 – 8 % osôb kaukazského pôvodu, 3 – 6 % černošského afrického pôvodu, 2 – 3 % arabského pôvodu a 1 – 2 % ázijského pôvodu vo všeobecnosti nemá schopnosť metabolizovať substráty enzýmu CYP2D6. Tieto osoby sú klasifikované ako slabo metabolizujúci pacienti. Neočakáva sa, že by chinidínová zložka prispievala k účinnosti lieku NUEDEXTA u slabo metabolizujúcich pacientov, ale nežiaduce reakcie chinidínovej zložky sú stále možné.

Približne u 1 – 10 % osôb kaukazského pôvodu, 5 – 30 % černošského afrického pôvodu, 12 – 40 % arabského pôvodu a 1 % ázijského pôvodu sa prejavuje zvýšená metabolická aktivita v súvislosti so substrátmi enzýmu CYP2D6. Tieto osoby sú klasifikované ako mimoriadne rýchlo metabolizujúci pacienti. U mimoriadne rýchlo metabolizujúcich pacientov sa dextrometorfan rýchlo metabolizuje, čo vedie k nižším, potenciálne subterapeutickým koncentráciám.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti dextrometorfanu/chinidínu sa v pediatrickej populácii neskúmali (pozri časť 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko z hľadiska genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu ani z hľadiska narušenia fertility.

V štúdiách toxicity na embryo a plod a vývinovej toxicity (na potkanoch a králikoch) s dextrometorfanom hydrobromidom/chinidínsulfátom sa u potkanov pozorovali abnormality pri strednej a vysokej dávke vo forme zníženej osifikácie už od najnižšej dávky, ktorá je približne 1-krát, resp. 50-krát vyššia ako ľudská dávka 30/18 mg/deň na základe mg/m². Dávka bez účinku u králikov je 2-krát a 60-krát vyššia ako odporúčaná denná dávka u človeka (RHD).

V štúdií prenatálneho a postnatálneho vývinu sa pri stredných a vysokých dávkach pozorovalo mierne oneskorenie vývinu potomstva. Prežívanie a hmotnosť mláďat sa mierne znížili už od najnižšej dávky, ktorá zodpovedá približne 1-násobku, resp. 50-násobku ľudskej dávky 30/18 mg/kg na základe mg/m², pokiaľ ide o dextrometorfan hydrobromid, resp. chinidínsulfát.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Kroskarmelóza sodná
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný bezvodný oxid kremičitý
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát

Obal kapsuly

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

Tlačiarenská farba

Šelaková glazúra (esterifikovaná z 20 %)

Propylénglykol

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým viečkom s detskou poistkou.

Každá fľaša je zabalená v škatuli.

Veľkosť balenia: 60 kapsúl

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/833/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
VEĽKÁ BRITÁNIA

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi na programe vzdelávania.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby po rozhovore a dohode s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi každého členského štátu, v ktorom sa Nuedexta uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať liek Nuedexta, pri uvedení na trh a po ňom dostali tieto položky:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov,

- pohotovostné karty pacienta.

Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov im má pomôcť pri získavaní a hodnotení relevantných údajov o pacientoch týkajúcich sa jestvujúcich súbežných ochorení a súbežne podávaných liekov pred začatím liečby liekom Nuedexta. Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov má poskytovať aj informácie o nasledujúcich bezpečnostných rizikách a opatreniach potrebných na ich zníženie:

- používanie mimo schválenej indikácie
- alergické reakcie
- účinky na srdce (predĺženie intervalu QT) vrátane existujúcich kardiovaskulárnych ochorení a klinicky významná porušená rovnováha elektrolytov
- liekové interakcie vrátane úlohy substrátov a inhibítorov enzýmu CYP2D6,
- sérotonínový syndróm,
- súbežné podávanie silného inhibítora enzýmu CYP3A4,
- nesprávne používanie lieku a zneužívanie lieku.

Pohotovostná karta pacienta sa má poskytnúť všetkým pacientom s pokynmi, aby ju mali vždy pri sebe. Karta má obsahovať podrobné informácie na nasledujúcich bezpečnostných rizikách vrátane skorého rozpoznania symptómov a významu vyhľadania lekárskej pomoci, ak je to potrebné:

- účinky na srdce (predĺženie intervalu QT),
- jestvujúce kardiovaskulárne ochorenia,
- liekové interakcie vrátane úlohy substrátov a inhibítorov enzýmu CYP2D6,
- sérotonínový syndróm,
- súbežné podávanie silného inhibítora enzýmu CYP3A4,
- klinicky významná porušená rovnováha elektrolytov.

Pohotovostná karta pacienta sa má poskytnúť všetkým pacientom spolu s pokynmi, aby ju nosili vždy pri sebe. Táto karta má obsahovať informácie s cieľom upozorniť všetkých zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa starajú o pacientov, že pacient je liečený liekom Nuedexta, a o možnej interakcii, keď je už pacient liečený liekom Nuedexta v prípade, že sa k tejto liečbe pridá ďalšia liečba.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA FLAŠE (60 tvrdých kapsúl) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé kapsuly

dextrometorfán/chinidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 15,41 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHDNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/13/833/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE (60 tvrdých kapsúl) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuly****1. NÁZOV LIEKU**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé kapsuly

dextrometorfán/chinidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 15,41 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/13/833/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA FLAŠE (60 tvrdých kapsúl) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé kapsuly

dextrometorfán/chinidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 23,11 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHDNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/13/833/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE (60 tvrdých kapsúl) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé kapsuly

dextrometorfán/chinidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 23,11 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHDNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/13/833/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA– NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuly: BALENIE 13 KAPSÚL

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé kapsuly

dextrometorfán/chinidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 15,41 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

13 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

Prístup ku kapsulám:

1. Stlačte a podržte za úchytky hore a dole (▼▲).
2. Vytiahnite kartu smerom doprava (➤).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/833/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PUZDRO BLISTRA (13 tvrdých kapsúl) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé kapsuly

dextrometorfan/chinidín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

1. – 7. DEŇ

1. deň

2. deň

3. deň

4. deň

5. deň

6. deň

7. deň

POČÍNAJÚC DŇOM

8. deň

9. deň

10. deň

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvrdé kapsuly NUEDEXTA 23 mg/9 mg tvrdé kapsuly dextrometorfan/chinidín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie:

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je NUEDEXTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek NUEDEXTA
3. Ako užívať liek NUEDEXTA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek NUEDEXTA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NUEDEXTA a na čo sa používa

NUEDEXTA je kombináciou dvoch liečiv:

- dextrometorfan pôsobí na mozog,
- chinidín zvyšuje množstvo dextrometorfanu vo vašom tele tým, že blokuje odbúravanie dextrometorfanu pečeňou.

NUEDEXTA sa používa na liečbu pseudobulbárneho afektu (PBA) u dospelých. PBA je neurologické ochorenie typické epizodami nedobrovoľného a nekontrolovateľného smiechu a/alebo plaču, ktoré nezodpovedajú vášmu emočnému stavu alebo nálaďe.

NUEDEXTA môže pomôcť znížiť frekvenciu vašich epizód PBA.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek NUEDEXTA

Neužívajte liek NUEDEXTA

- ak ste alergický na dextrometorfan, chinidín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v anamnéze nízku hladinu krvných buniek spôsobenú chinidínom, chinínom alebo meflochínom (môže spôsobovať tendenciu k ľahšiemu krvácaniu alebo tvorbe modrín, ako je normálne),
- ak máte v anamnéze chorobu pečene (hepatitídu) spôsobenú chinidínom,
- ak máte v anamnéze ochorenie nazývané syndróm podobný lupusu spôsobené chinidínom (môže spôsobovať bolesť kĺbov, kožnú vyrážku, nadmernú citlivosť kože na slnko a celkový pocit choroby),
- ak už užívate lieky obsahujúce chinidín, chinín alebo meflochín. Tieto lieky sa používajú na liečbu malárie alebo problémov so srdcovým rytmom.
- ak máte problém so srdcom nazývaný „úplná blokáda srdca“ alebo „syndróm dlhého intervalu QT“ alebo ak ste mali problém so srdcom nazývaný *torsades de pointes*,

- ak užívate liek nazývaný tioridazín, ktorý sa používa na liečbu duševných chorôb, ale môže mať vplyv aj na srdce,
- ak užívate alebo ste v priebehu posledných dvoch týždňov užívali určité lieky na depresiu nazývané inhibítory monoaminoxidázy (MAOI), napríklad fenelzín a moklobemid.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niektorá z uvedených položiek, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek NUEDEXTA, a po jeho užití sa obráťte na svojho lekára:

- ak vy alebo člen vašej rodiny máte alebo ste mali akékoľvek ochorenie srdca alebo problémy so srdcom. Tento liek môže spôsobovať zmeny v srdcovom rytme. Ak máte určité problémy so srdcom alebo ak v súčasnosti užívate niektoré iné lieky, liek NUEDEXTA pre vás nemusí byť vhodný, prípadne váš lekár môže monitorovať činnosť vášho srdca, ak začnete užívať liek NUEDEXTA.
- ak sa u vás vyskytnú symptómy, ako napríklad búšenie srdca alebo omdlenie, ktoré môžu byť známkou problémov so srdcom,
- ak sa u vás po užití lieku rozvinú symptómy alergickej reakcie, napríklad opuch hrdla alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním, závraty, horúčka, vyrážka alebo žihľavka,
- ak sa u vás vyskytnú symptómy, ako napríklad tvorba modrín, krvácanie pod kožu, krvácanie z nosa alebo ďasien, pretože môžu byť príznakom nízkej hladiny krvných buniek nazývaných krvné doštičky (trombocytopenia),
- ak sa u vás vyskytnú symptómy, ako napríklad zožltnutie kože alebo očí, tmavý moč, nevoľnosť alebo vracanie, strata chuti do jedla, bolesť brucha a horúčka, pretože môžu byť príznakom hepatitídy (zápalu pečene) vyvolanej liekom,
- ak máte ochorenie nazývané myasténia gravis (autoimunitné neuromuskulárne ochorenie spôsobujúce slabosť a únavu svalov),
- ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami. V závislosti od závažnosti vašich problémov môže váš lekár starostlivo zvážiť, či je tento liek pre vás vhodný, prípadne môže u vás pozornejšie monitorovať výskyt potenciálnych vedľajších účinkov.
- ak máte tendenciu padať. Tento liek môže spôsobovať závraty, preto môže byť potrebné, aby váš lekár s vami prebral vhodné opatrenia na zníženie rizika pádov.
- ak ste kedykoľvek v minulosti mali závažné ochorenie nazývané sérotonínový syndróm, ktoré môžu spôsobovať niektoré lieky, napríklad antidepresíva. Medzi symptómy sérotonínového syndrómu patria podráždenie, vysoký krvný tlak, nepokoj, svalové kŕče a zášklby, vysoká telesná teplota, nadmerné potenie, triaška a tremor.
- ak máte v anamnéze zneužívanie liekov a drog. Váš lekár bude u vás pozorne monitorovať príznaky nesprávneho používania alebo zneužívania lieku NUEDEXTA.

Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z uvedených symptómov, prestaňte užívať liek NUEDEXTA a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

NUEDEXTA sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov veku.

Iné lieky a NUEDEXTA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je veľmi dôležité povedať vášmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie, pretože tieto lieky sa nikdy nesmú užívať spolu s liekom NUEDEXTA:

- lieky obsahujúce chinidín, chinín alebo meflochín. Tieto lieky sa používajú na liečbu malárie alebo problémov so srdcovým rytmom.
- tioridazín, liek používaný na liečbu schizofrénie a psychózy, ktorý môže ovplyvňovať srdce,
- niektoré lieky na depresiu nazývané inhibítory monoaminoxidázy (MAOI), napríklad fenelzín a moklobemid. Ak ste v priebehu posledných dvoch týždňov užívali tieto antidepresíva,

neužívajte liek NUEDEXTA. Pred začiatkom užívania liekov zo skupiny MAOI počkajte po zastavení užívania lieku NUEDEXTA aspoň 14 dní.

Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi, aby mohol u vás pozorne monitorovať výskyt vedľajších účinkov:

- lieky používané na liečbu plesňových infekcií, napríklad ketokonazol, itraconazol, flukonazol,
- liečby používané na liečbu infekcie HIV a AIDS, napríklad atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, amprenavir, fosamprenavir,
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy obsahujúce klaritromycín, telitromycín, erytromycín a rifampicín,
- lieky používané na liečbu rôznych ochorení srdca, napríklad diltiazem, verapamil, digoxín, flekainid a beta-blokátory (napríklad metoprolol),
- lieky používané na prevenciu nevoľnosti a vracania počas chemoterapie a po operácii, napríklad aprepitant,
- niektoré lieky používané na liečbu depresie vrátane nortriptylínu, desipramínu, paroxetínu, imipramínu a amitriptylínu, nefazodónu,
- ľubovník, rastlinný liek používaný na liečbu depresie,
- lieky používané na liečbu schizofrénie a iných psychických porúch, napríklad haloperidol, perfenazín, aripiprazol a chlórpromazín,
- niektoré lieky používané na prevenciu krvných zrazenín u pacientov s ochoreniami srdca a rizikom mozgovej príhody, napríklad tikagrelor a dabigatranetexilat,
- tamoxifén používaný na liečbu alebo prevenciu niektorých karcinómov,
- atomoxetín používaný na liečbu poruchy pozornosti sprevádzanej hyperaktivitou (ADHD),
- lieky na zníženie bolesti a/alebo kašľa, napríklad kodeín a hydrokodón,
- lieky na liečbu epilepsie alebo záchvatov, napríklad fenytoín, karbamazepín a fenobarbital.

Váš lekár bude pozorne monitorovať vaše vedľajšie účinky a/alebo môže upraviť dávku iných liekov alebo lieku NUEDEXTA.

NUEDEXTA a jedlo, nápoje a alkohol

Keď užívate liek NUEDEXTA, nemali by ste piť grapefruitovú šťavu ani jesť grapefruity, pretože to môže zvyšovať pravdepodobnosť závažných vedľajších účinkov.

Buďte opatrný, ak konzumujete alkohol, keď užívate liek NUEDEXTA, pretože to môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov, ako sú závraty alebo ospalosť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, prípadne ak nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Keďže liek NUEDEXTA môže spôsobiť poškodenie vášho nenarodeného dieťaťa, jej používanie sa neodporúča, ak ste tehotná alebo ak ste vo fertilnom veku a nepoužívate antikoncepciu. Váš lekár s vami prejde riziká a prínosy užívania tohto lieku v týchto situáciách.

Nie je známe, či sa liečivá lieku NUEDEXTA prejavujú v ľudskom mlieku. Váš lekár rozhodne, či máte užívať tento liek počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

NUEDEXTA môže spôsobovať závraty. Ak sa u vás vyskytnú, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

NUEDEXTA obsahuje laktózu.

Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku sa obráťte na svojho lekára.

3. Ako užívať liek NUEDEXTA

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Začiatok liečby (prvé 4 týždne):

Váš lekár začne vašu liečbu liekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuly, ktoré musíte užívať nasledujúcim spôsobom:

- počas prvých siedmich dní liečby: jedna kapsula denne užívaná ráno,
- od ôsmeho dňa liečby: dve kapsuly denne, jedna ráno a jedna večer s odstupom 12 hodín.

Po 4 týždňoch:

Váš lekár vás dôkladne vyšetří. V závislosti od vašej reakcie na liečbu sa váš lekár môže rozhodnúť:

- pokračovať v liečbe liekom NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsuly alebo
- dať vám vyššiu dávku a predpísať vám lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsuly.

Bez ohľadu na to, aká sila lieku NUEDEXTA vám bola predpísaná:

- pokračujte v liečbe s: dvoma kapsulami denne (jedna kapsula každých 12 hodín).

Použitie u starších osôb

U starších pacientov nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávky lieku NUEDEXTA.

Ako užívať liek NUEDEXTA

Kapsula sa má užívať perorálne (cez ústa) s jedlom alebo bez jedla každý deň približne v rovnakom čase. Ak užívate dve kapsuly v priebehu 24 hodín, medzi dávkami nechajte odstup aspoň 12 hodín.

Ak užijete viac lieku NUEDEXTA, ako máte

Ak ste užili viac kapsúl, ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Nežiaduce reakcie pozorované pri tomto lieku sa môžu vyskytovať častejšie alebo sa môžu zhoršiť.

Váš lekár môže vykonať určité testy a pozornejšie vás monitorovať.

Medzi symptómy pri predávkovaní dextrometorfanom patria nevoľnosť, vracanie, otupenosť, kóma, útlm dýchania, záchvaty, zvýšená srdcová frekvencia, nadmerná podráždenosť a toxická psychóza.

Medzi ďalšie účinky patria strata koordinovaného pohybu (ataxia), nedobrovoľné pohyby oka (nystagmus), nadmerné sťahovanie svalov (dystónia), rozmazané videnie a zmeny v svalových reflexoch. Dextrometorfan môže zvyšovať riziko sérotonínového syndrómu (*pozri Upozornenia a opatrenia a Možné vedľajšie účinky*).

Medzi symptómy predávkovania chinidínom patria nepravidelný srdcový tep a nízky krvný tlak a môžu zahŕňať aj vracanie, hnačku, zvonenie v ušiach, stratu sluchu na vysokých frekvenciách, vertigo, rozmazané videnie, dvojité videnie, zvýšenú citlivosť očí na svetlo, bolesť hlavy, zmätenosť a delírium (charakterizované stratou pozornosti, zhoršením pamäti, dezorientáciou, poruchou reči).

Ak zabudnete užiť liek NUEDEXTA

Ak zabudnete užiť 1 alebo viac kapsúl, nesmiete užiť dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané dávky. Nasledujúcu dávku užite v zvyčajnom čase a uistite sa, že medzi dvoma dávkami uplynulo približne 12 hodín.

Ak prestanete užívať liek NUEDEXTA

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, aj keď sa začnete cítiť lepšie. Zastavenie liečby môže spôsobiť návrat vašich symptómov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná. Niektoré vedľajšie účinky však môžu byť závažné a môžu si vyžadovať liečbu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú závažné symptómy vrátane podráždenia, vysokého krvného tlaku, nepokoja, svalových kŕčov a zášklbov, vysokej telesnej teploty, nadmerného potenia, triašky a tremoru. Môžu byť príznakom závažného ochorenia nazývaného sérotonínový syndróm.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov:

- nadmerná stuhnutosť svalov (spasticita),
- nadmerne pomalé alebo plytké dýchanie (útlm dýchania) a/alebo zmodranie.

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky sú poruchy gastrointestinálneho traktu (napríklad hnačka, nevoľnosť), poruchy nervového systému (napríklad závraty, bolesť hlavy, ospalosť) a únava.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených účinkov, prestaňte užívať kapsuly a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Nižšie je uvedený zoznam všetkých ostatných vedľajších účinkov:

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť maximálne 1 človeka z 10)

- hnačka, nevoľnosť,
- závraty, bolesť hlavy, ospalosť,
- únava.

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť maximálne 1 človeka zo 100)

- znížená chuť do jedla,
- úzkosť,
- narušené vnímanie chuti (dysgeúzia), ospalosť (hypersomnia), svalová spasticita, omdlenie (synkopa), pád,
- choroba z pohybu alebo cestovania, zvonenie v ušiach (tinitus),
- problémy so srdcom, napríklad pomalý, rýchly alebo nepravidelný srdcový tep alebo zmenené výsledky počas elektrokardiogramu (EKG – predĺženie intervalu QT),
- bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, vetry (flatulencia), žalúdočné ťažkosti, vracanie,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (GGT, AST, ALT),
- vyrážka,
- svalové kŕče,
- slabosť (asténia), podráždenosť.

Zriedkavé

(môžu postihnúť maximálne 1 človeka z 1 000)

- strata chuti do jedla (anorexia),
- škripanie zubov (bruxizmus), zmätenosť, depresívna nálada, depresia, dezorientácia (napríklad ťažkosti s vnímaním času, smeru a rozpoznávaním ľudí a miest), skoré ranné budenie, znížené prejavovanie emócií (otupenosť), halucinácie, impulzívne správanie, ľahostajnosť, nespavosť, nepokoj, porucha spánku,
- porucha rovnováhy, abnormálna koordinácia, ťažkosti s rečou (dysartria), motorická porucha, brnenie/ŕpnutie alebo znecitlivenie (parestézia), strata citlivosti alebo funkcie spodných končatín (paraparéza), sedácia,
- dvojité videnie, rozmazané videnie,
- srdcový infarkt (infarkt myokardu), búšenie srdca,

- krvácanie z nosa, bolesť hrudníka, nadmerne pomalé alebo plytké dýchanie (útlm dýchania), nádcha, zívanie,
- abnormálna stolica, porucha trávenia, zápal výstelky žalúdka (gastritída), znecitlivenie alebo abnormálny pocit v ústach, bolesť konečníka, suchosť jazyka,
- žlčnikové kamene, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, abnormálne výsledky pečeňových testov,
- sčervenenie pokožky (erytém), nadmerné potenie (hyperhidróza), strata citlivosti alebo znecitlivenie tváre, nočné potenie,
- stuhnutosť kostrových svalov, bolesť svalov (myalgia), bolesť krku, bolesť v končatinách,
- abnormálne časté denné močenie,
- sexuálna porucha,
- nepohodlie v oblasti hrudníka, bolesť hrudníka, zimnica, pocit horúčavy, porucha chôdze (ťažkosti s chodením), ochorenie podobné chrípke, horúčka, znížená hladina kyslíka v krvi,
- zlomeniny kostí (úraz kostry).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek NUEDEXTA

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši, blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NUEDEXTA obsahuje

- Liečivá sú
Každá kapsula lieku NUEDEXTA 15 mg/9 mg obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 15,41 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

Každá kapsula lieku NUEDEXTA 23 mg/9 mg obsahuje monohydrát dextrometorfanu hydrobromidu zodpovedajúci 23,11 mg dextrometorfanu a dihydrát chinidínsulfátu zodpovedajúci 8,69 mg chinidínu.

- Ďalšie zložky sú kroskarmelóza sodná, mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, monohydrát laktózy, magnéziumstearát a želatína, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), tlačiarenská farba (šelaková glazúra, propylénglykol, oxid titaničitý (E171)).

Ako vyzerá NUEDEXTA a obsah balenia

Každá fľaša je vyrobená z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým viečkom s detskou poistkou a obsahuje 60 tvrdých kapsúl. Každá fľaša bude zabalená v škatuli.

Len pre liek NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Balenia blistrov sú vyrobené z priesvitného filmu z PVC utesneného hliníkovou fóliou a obsahujú 13 tvrdých kapsúl. Každý blister je zabalený v puzdre. Toto balenie je určené na použitie počas prvých 10 dní liečby.

Opis:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg je tehlovočervená želatínová kapsula veľkosti 1 s nápisom „DMQ / 20-10“ vytlačeným bielou farbou na kapsule.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg je tehlovočervená želatínová kapsula veľkosti 1 s nápisom „DMQ / 30-10“ vytlačeným bielou farbou na kapsule a s tromi bielymi pásmi po obvode.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londýn
Veľká Británia

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.