

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTPRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder dextromethorphan-hydrobromidmonohydrat svarende til 15,41 mg dextromethorphan, og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 119,1 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

Rødbrune gelatinekapsler, størrelse 1, med påskriften "DMQ/20-10" med hvid trykfarve på kapslen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NUEDEXTA er indiceret til symptomatisk behandling af pseudobulbær affekt (PBA) hos voksne (se pkt. 4.4). Virkningen er kun undersøgt hos patienter med underliggende amyotrofisk lateralsklerose eller multipel sklerose (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede begyndelsesdosis af NUEDEXTA er 15 mg/9 mg én gang dagligt. Den anbefalede dosistitreringsplan er angivet nedenfor:

- Uge 1 (dag 1-7)
Patienten skal tage én kapsel af NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, én gang dagligt om morgenen i de første 7 dage.
- Uge 2-4 (dag 8-28)
Patienten skal tage én kapsel af NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, to gange dagligt, én om morgenen og én om aftenen, med 12-timers mellemrum, i 21 dage.
- Fra uge 4:
Ved adækvat klinisk respons med NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, fortsættes med samme dosering som i uge 2-4.

Ved inadækvat klinisk respons med NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, ordineres NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, to gange dagligt, én om morgenen og én om aftenen med 12-timers mellemrum.

Den maksimale dagsdosis fra uge 4 er NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, to gange dagligt.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den efterfølgende ordinerede dosis til sædvanlig tid. Der bør ikke tages mere end to kapsler i løbet af en 24-timers periode, og der skal gå 12 timer mellem hver dosis.

Særlige patientkategorier

Ældre

I de kliniske undersøgelser var der ikke tilstrækkeligt med patienter over 65 år til med sikkerhed at fastslå, om de reagerer forskelligt hvad angår virkning og sikkerhed. En populationsfarmakokinetisk analyse viste samme farmakokinetik hos patienter <65 og ≥65 år (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var der imidlertid tendens til øget forekomst af bivirkninger. Ekstra overvågning af bivirkninger hos sådanne patienter tilrådes. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) bør de potentielle risici ved lægemidlets anvendelse afvejes mod de medicinske behov (se pkt. 5.2).

CYP2D6-genotype

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med ikke-fungerende CYP2D6-enzym (såkaldt dårlige metabolisatorer (PM)). Der kræves heller ikke dosisjustering hos patienter med forhøjet CYP2D6-aktivitet, såkaldt ultrahurtige metabolisatorer (UM), se pkt. 5.2. Ved inadækvat klinisk respons henvises til den anbefalede dosistitreringsplan.

Pædiatrisk population

Hos den pædiatriske population er der ingen relevant anvendelse af NUEDEXTA til symptomatisk behandling af pseudobulbær affekt.

Administration

Kapslerne bør indtages oralt på omtrent samme klokkeslæt hver dag. Når der tages to kapsler inden for 24 timer, anbefales et dosisinterval på 12 timer. Kapslerne kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

Patienter med kinidin, kinin- eller mefloquininduceret trombocytopeni, hepatitis, knoglemarvsdepression eller lupuslignende syndrom i anamnesen (se pkt. 4.4).

Patienter i samtidig behandling med kinidin, kinin eller mefloquin (se pkt. 4.5).

Patienter med forlænget QT-interval, kongenit langt QT-syndrom eller anamnese med tegn på torsade de pointes ventrikulær takykardi (se pkt. 4.4).

Patienter i samtidig behandling med thioridazin, et lægemiddel, der både signifikant forlænger QT-intervallet og primært metaboliseres af CYP2D6. Interaktion med NUEDEXTA kan medføre øget påvirkning af QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienter med totalt atrioventrikulært (AV) blok uden implanteret pacemaker og patienter med høj risiko for totalt AV-blok (se pkt. 4.4).

Patienter, der får monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller har fået MAO-hæmmere inden for de foregående 14 dage, idet der er risiko for alvorlig og muligvis fatal lægemiddelinteraktion,

herunder serotonin syndrom. Behandling med en MAO-hæmmer bør ikke indledes, før der er gået mindst 14 dage efter ophør af behandlingen med NUEDEXTA (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

NUEDEXTA er udelukkende egnet til behandling af PBA, ikke til andre årsager til emotionel labilitet. PBA er en følge af neurologiske sygdomme i hjernen eller hjernetraumer og er kendetegnet ved episoder med involuntære, ukontrollerbare følelsesudbrud med latter og/eller gråd uden sammenhæng eller ude af proportioner med patientens emotionelle tilstand eller sindsstemning. Inden behandlingen med NUEDEXTA indledes, skal patienten være fuldt udredt, så diagnosen PBA kan bekræftes. Afgørende for diagnosen er tilstedeværelsen af en underliggende neurologisk sygdom, der vides at medføre PBA, og bekræftelse af, at episoderne med emotionelle udbrud er uden sammenhæng eller ude af proportioner med patientens emotionelle tilstand eller sindsstemning.

Trombocytopeni

Kinidin i doser højere end i NUEDEXTA kan forårsage immunmedieret trombocytopeni, som kan være af svær grad eller fatal. Risikoen for trombocytopeni i forbindelse med den lavere dosis af kinidin i NUEDEXTA kendes ikke. Uspecifikke symptomer såsom svimmelhed, kulderystelser, feber, kvalme og opkastning kan gå forud for eller ledsage trombocytopeni. Ved trombocytopeni bør NUEDEXTA straks seponeres, medmindre trombocytopenien klart ikke er lægemiddelrelateret. Hos sensibiliserede patienter bør behandlingen med dette lægemiddel ikke genoptages, da der er risiko for hurtigere indsættende og sværere trombocytopeni end ved den oprindelige episode. Ved mistanke om immunmedieret trombocytopeni forårsaget af strukturelt beslægtede aktive stoffer, herunder kinin og mefloquin, bør NUEDEXTA ikke anvendes, da krydsallergi kan forekomme. Kinidinrelateret trombocytopeni svinder sædvanligvis, men ikke altid, få dage efter seponering af det sensibiliserende lægemiddel.

Andre hypersensitivitetsreaktioner

Kinidin er desuden i højere doser blevet kædet sammen med et lupuslignende syndrom med polyarthritis, undertiden med positiv test for antinukleære antistoffer. Andre tilknyttede symptomer er udslæt, bronkospasme, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi, vaskulitis, uveitis, angioødem, agranulocytose, siccasyndrom, myalgi, forhøjet serumkoncentration af skeletmuskelenzymer og pneumonitis. Dextromethorphan kan desuden være forbundet med hypersensitivitetsreaktioner, herunder urticaria, angioødem og dyspnø.

Hepatotoksicitet

Hos patienter i kinidinbehandling er beskrevet hepatitis, herunder granulomatøs hepatitis, sædvanligvis i de første uger af behandlingen. Feber kan være et første symptom, og der kan desuden forekomme trombocytopeni og andre tegn på hypersensitivitet. Ved hepatitis bør NUEDEXTA seponeres, medmindre den klart ikke er behandlingsrelateret. I de fleste tilfælde ses remission ved seponering af kinidin.

Kardiale effekter

NUEDEXTA har potentiale for at forårsage QTc-forlængelse og dermed ventrikulær takykardi af torsade de pointes-typen. Inden påbegyndelse af behandlingen bør hypokaliæmi og hypomagnesiæmi korrigeres, og under behandlingen bør serumkalium og serummagnesium overvåges, hvis det er klinisk indiceret. Hos patienter med risiko for QT-forlængelse bør der ved indledningen af behandlingen med NUEDEXTA foretages EKG-bestemmelse af QT-intervallet ved baseline og to timer efter den første administrerede fastende dosis (omtrent svarende til $T_{\max}$ for kinidin). Dette gælder således for patienter med unormalt QT i anamnesen, ved samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, og ved hypertrofi og/eller dysfunktion af venstre ventrikel. Hypertrofi og dysfunktion af venstre ventrikel forekommer oftere hos patienter med kronisk hypertension, kendt koronararteriesygdom eller anamnese med apopleksi.

Særlig risiko foreligger ved behandling med lægemidler, som både forlænger QT-intervallet og primært metaboliseres af CYP2D6 (se nedenfor). Samtidig anvendelse af thioridazin er kontraindiceret

(se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved administration af NUEDEXTA i kombination med flecainid, chlorpromazin og haloperidol. Før og efter dosering bør der tages EKG med henblik på virkningen af kombinationen på QTc-intervallet.

Fornytt EKG-vurdering bør foretages ved væsentlige ændringer i risikofaktorerne for QTc-forlængelse under behandlingen med NUEDEXTA. Ved symptomer tydende på hjerterytm, f.eks. synkope eller palpitationer, bør NUEDEXTA seponeres, indtil patienten er nærmere udredt.

Samtidig anvendelse af CYP2D6-substrater/-inhibitorer.

Kinidinet i NUEDEXTA hæmmer CYP2D6 hos patienter, hos hvem CYP2D6 ikke i forvejen mangler genetisk eller har lav aktivitet ("dårlige CYP2D6-metabolisatorer", se farmakogenomik i pkt. 5.2). Denne virkning på CYP2D6 kan medføre ophobning af moderstof og/eller manglende dannelse af aktive metabolitter. Dette kan påvirke sikkerhed og/eller virkning af lægemidler, der anvendes sammen med NUEDEXTA og metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.5). Ved behandling med NUEDEXTA bør det sædvanligvis undgås at anvende lægemidler, der er afhængige af CYP2D6-metabolisering, navnlig lægemidler med forholdsvis smalt terapeutisk indeks, og patienterne skal instrueres herom. Ved behov for sideløbende anvendelse af lægemidler, som er CYP2D6-substrater, skal dosis heraf nedsættes i henhold til deres farmakokinetik (se pkt. 4.5). Gennemgang af patientens aktuelle medicin er en essentiel del af evalueringen af patienter, som overvejes sat i behandling med NUEDEXTA.

Serotoninsyndrom

Ved anvendelse af NUEDEXTA sammen med andre serotoninerge lægemidler kan risikoen for serotoninsyndrom øges som følge af farmakodynamisk interaktion. Symptomer på serotoninsyndrom er ændret mental status, hypertension, rastløshed, myokloni, hypertermi, hyperrefleksi, diaforese, kulderystelser og tremor. Ved sådanne symptomer bør behandlingen seponeres. Samtidig anvendelse af MAO-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) metaboliseres af CYP2D6 og er derfor underkastet farmakokinetisk interaktion med kinidin. Samtidig brug af NUEDEXTA og tricykliske antidepressiva frarådes på grund af den farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktion og den forhøjede risiko for serotoninsyndrom (se pkt. 4.5). Forsigtighed bør udvises ved sideløbende behandling med serotoningenoptyagshæmmere (SSRI).

Svimmelhed

NUEDEXTA kan forårsage svimmelhed (se pkt. 4.8). Der bør træffes foranstaltninger til at mindske risikoen for fald, navnlig ved motoriske forstyrrelser, der påvirker gangen, eller ved fald i anamnesen.

Antikolinerge virkninger af kinidin

Ved myasthenia gravis og andre sygdomme, der kan forværres ved antikolinerg påvirkning, bør den kliniske tilstand overvåges.

Stofmisbrug og afhængighed

Dextromethorphan er en ikke-kompetitiv NMDA-antagonist med lav affinitet og er en sigma-1-receptoragonist, hvis potentiale for misbrug, tolerans og fysisk afhængighed ikke er systematisk undersøgt hos dyr eller mennesker. Misbrug af dextromethorphan er dog beskrevet, hovedsagelig hos unge.

På grund af muligheden for misbrug af dextromethorphan bør patienten vurderes for stofmisbrug i anamnesen, og sådanne patienter bør nøje overvåges for misbrugstegn (f.eks. udvikling af tolerans, dosissætning, stofsøgende adfærd).

Desuden bør den fortsatte kliniske virkning af NUEDEXTA regelmæssigt og langsigtet følges og sammenholdes med dets tolerabilitet for at sikre, at behandlingen fortsat har klinisk fordel.

Advarsel om lactose

NUEDEXTA indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes hos patienter med sjældne arvelige lidelser såsom galaktoseintolerans eller Lapp-laktasemangel (glukose-/galaktosemalabsorption).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er udelukkende foretaget hos voksne.

MAO-hæmmere

På grund af risikoen for serotonin syndrom må NUEDEXTA ikke anvendes sammen med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) såsom phenelzin eller moclobemid, eller hvis patienten har fået MAO-hæmmere inden for de foregående 14 dage (se pkt. 4.3).

CYP3A4-hæmmere

Kinidin metaboliseres af CYP3A4. Samtidig anvendelse af lægemidler, der hæmmer CYP3A4, kan forventes at øge plasmakoncentrationen af kinidin med risiko for QTc-forlængelse. Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere bør undgås under behandling med NUEDEXTA. Disse omfatter, men ikke er ikke begrænset til, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, keconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, grapefrugtjuice og verapamil. Ved behov for samtidig behandling med stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere anbefales EKG-bestemmelse af QT-intervallet før administration af NUEDEXTA og på et eller flere passende tidspunkter efterfølgende.

Leverenzym-inducerende stoffer

Kinidin metaboliseres af CYP3A4. Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, phenobarbital, karbamazepin, perikum (*Hypericum perforatum*)) kan fremskynde metabolismen af kinidin og nedsætte dets plasmakoncentration, hvorved hæmningen CYP2D6 mindskes. Dette kan medføre lavere, potentielt subterapeutiske plasmakoncentrationer af dextromethorphan og nedsat virkning af NUEDEXTA.

CYP2D6-substrater

Kinidin er en potent hæmmer af CYP2D6. NUEDEXTA kan derfor medføre forhøjet plasmakoncentration og akkumulering af samtidigt anvendte lægemidler, der vidtgående metaboliseres af CYP2D6. CYP2D6-substratet omfatter visse betablokkere såsom metoprolol, antipsykotika såsom haloperidol, perphenazin og aripiprazol, antidepressiva såsom nortriptylin, imipramin, amitriptylin og desipramin, det kemoterapeutiske middel tamoxifen og noradrenalintransporthæmmeren atomoxetin. Thioridazin er kontraindiceret, da det er et CYP2D6-substrat, der ligeledes forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af flecainid, chlorpromazin og haloperidol, som er CYP2D6-substrater, der ligeledes forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.4).

For pro-drugs, hvis virkning medieres af metabolitter frembragt af CYP2D6, kan NUEDEXTA væsentligt forringe virkningen ved at hæmme CYP2D6 og mindske dannelsen af den aktive metabolit. Dette gælder f.eks. kodein og hydrocodon, hvis analgetiske og antitussive virkning synes at være medieret af henholdsvis morfin og hydromorfon,

Lægemiddelinteraktioner med desipramin og paroxetin har været genstand for kontrollerede kliniske undersøgelser med kombinationen af dextromethorphan og kinidin i en højere dosis (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg) end i dette lægemiddel. Resultaterne beskrives nedenfor. Der er ikke foretaget andre systematiske undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med CYP2D6-substrater.

Desipramin (CYP2D6-substrat)

Det tricykliske antidepressivum desipramin metaboliseres primært af CYP2D6. Der er udført en lægemiddelinteraktionsundersøgelse med desipramin, 25 mg, og en højere dosis af kombinationen dextromethorphan/kinidin (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg). Dextromethorphan/kinidin i

denne dosis øgede steady state-koncentrationen af desipramin til ca. den 8-dobbelte. Samtidig anvendelse af NUEDEXTA og tricykliske antidepressiva frarådes (se pkt. 4.4).

Paroxetin (CYP2D6-hæmmer og -substrat)

Den selektive serotoningenoptagshæmmer (SSRI) paroxetin metaboliseres primært af CYP2D6 og er samtidig en potent CYP2D6-hæmmer. I en lægemiddelinteraktionsundersøgelse blev paroxetin i steady state suppleret med kombinationen dextromethorphan/kinidin i en højere dosis (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg). For paroxetin øgedes eksponeringen (AUC_{0-24}) med en faktor 1,7, og C_{max} øgedes med en faktor 1,5. Ved samtidig ordination af NUEDEXTA og paroxetin bør initialdosis af paroxetin reduceres. Paroxetindosis kan derefter justeres afhængigt af klinisk respons, dog frarådes doser over 35 mg dagligt.

NMDA-receptorantagonister (memantin)

Både dextromethorphan og memantin er antagonist til *N*-methyl-D-aspartat- (NMDA-) receptoren. Teoretisk kan dette medføre additiv virkning på NMDA-receptorerne og dermed øgede bivirkninger. I en lægemiddelinteraktionsundersøgelse blev en højere dosis af kombinationen (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg) anvendt sammen med memantin, 20 mg dagligt. Der var ingen nævneværdig forskel i plasmakoncentrationerne af dextromethorphan og dextrophan før og efter administration af memantin, og der var ingen virkning på plasmakoncentrationen af memantin før og efter administration af dextromethorphan/kinidin. Plasmakoncentrationerne af kinidin steg med 20-30 % ved tillægsbehandling med memantin. Der blev ikke observeret farmakodynamiske interaktioner.

Digoxin og andre P-glykoproteinsubstrater

Kinidin hæmmer P-glykoprotein. Anvendelse af kinidin sammen med digoxin, der er et substrat for P-glykoprotein, medfører op til en fordobling af serum-digoxin. Plasmakoncentrationen af digoxin bør overvåges tæt hos patienter i samtidig behandling med NUEDEXTA, og digoxindosis om nødvendigt reduceres. Andre P-gp-substrater, for hvilke dosisreduktion kan overvejes, er ticagrelor og dabigatran-etexilat.

Alkohol

Forsigtighed bør udvises ved kombination af dette lægemiddel med alkohol eller andre centralt virkende lægemidler, som kan øge risikoen for bivirkninger såsom somnolens og svimmelhed.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om anvendelse af NUEDEXTA hos gravide kvinder. Undersøgelser i dyr (rotter og kaniner) har vist udviklingstoksicitet, herunder teratogenicitet og embryoletalitet (se pkt. 5.3).

Da NUEDEXTA kan medføre fosterbeskadigelse, bør det ikke anvendes under graviditet eller hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

Kinidin udskilles i modermælk. Det vides ikke, om dextromethorphan udskilles i modermælk. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med NUEDEXTA skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I de prækliniske undersøgelser sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

NUEDEXTA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal advares om potentialet for CNS-relaterede virkninger såsom somnolens,

svimmelhed, synkope og nedsat syn (se pkt. 4.8) og skal have at vide, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af NUEDEXTA blev undersøgt i en dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12 ugers multicenterundersøgelse hos 326 patienter med PBA med underliggende ALS (60 %) eller multipel sklerose (40 %) samt i en opfølgende åben udvidelsesfase med en undergruppe fra denne undersøgelse (253 patienter) af yderligere 84 dages varighed.

De hyppigst indberettede bivirkninger er gastrointestinale gener (såsom diarré og kvalme), symptomer fra nervesystemet (såsom svimmelhed, hovedpine og somnolens) og træthed.

Alvorlige bivirkninger indberettet for NUEDEXTA er muskelspasticitet, respirationsdepression og nedsat oxygenmætning af blodet.

Ti patienter fik seponeret behandlingen på grund af bivirkninger, som i ét tilfælde var alvorlig (forværring af muskelspasticitet).

Tabel over bivirkninger

Nedenfor er opstillet de bivirkninger i den placebokontrollerede og den åben forlængede fase af ovennævnte kliniske undersøgelse, der i det mindste har mulig sammenhæng med NUEDEXTA, inddelt efter systemorganklasse og hyppighed.

- meget almindelig ($>1/10$)
- almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
- ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$)
- sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$)
- meget sjælden ($<1/10\ 000$)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjælden	Anoreksi
Psyriske lidelser	Ikke almindelig	Angst
	Sjælden	• Bruksisme, konfusionstilstand, nedtrykthed, depression, desorientering, opvågningen tidligt om morgenen, affektaffladning, hallucinationer, impulsiv adfærd, indifferens, søvnløshed, rastløshed, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, hovedpine, somnolens
	Ikke almindelig	Dysgeusi, hypersomni, muskelspasticitet, synkope, faldtendens
	Sjælden	Balanceforstyrrelser, koordinationsforstyrrelser, dysartri, motoriske forstyrrelser, paræstesi, paraparese, sedation
Øjne	Sjælden	Diplopi, sløret syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Transportsyge, tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok af første grad, QT-forlængelse på EKG
	Sjælden	• Myokardieinfarkt, palpitationer, ventrikulære ekstrasystoler
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	• Epistaxis, faryngolaryngeale smerter, respirationsdepression, rhinorré, gaben

Mave-tarmkanalen	Almindelig	Diarré, kvalme,
	Ikke almindelig	Abdominalsmærter, konstipation, mundtørhed, flatulens, ubehag i maven, opkastning
	Sjælden	Abnorme fæces, dyspepsi, gastritis, oral hypæstesi, oral paræstesi, proktalgi, tør tunge
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Forhøjede leverenzymmer (GGT, AST, ALT)
	Sjælden	Cholelithiasis, forhøjet bilirubin, unormal leverfunktionsprøve
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt
	Sjælden	Erytem, hyperhidrose, facial hypæstesi, erytem, nattesved
Muskuloskeletale system og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
	Sjælden	Muskelstivhed, myalgi, nakkesmerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Sjælden	Pollakisuri
Det reproduktive system og mammae	Sjælden	Seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
	Ikke almindelig	Asteni, irritabilitet
	Sjælden	Ubehag i brystet, brystsmærter, kulderystelser, varmekølelse, gangforstyrrelser, influenzalignende sygdom, pyreksi, nedsat oxygenmætning
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Sjælden	Knogleskader

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig.

Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved hjælp af de nationale indberetningssystemer, der er anført i [Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Vurdering og behandling af overdosering er baseret på erfaringerne med enkeltkomponenterne dextromethorphan og kinidin. Metaboliseringen af dextromethorphan hæmmes af kinidin, hvorfor virkningerne af overdosering med NUEDEXTA kan være sværere eller mere persisterende end ved en overdosis af dextromethorphan alene.

Under udviklingen af dette lægemiddel blev kombinationer af dextromethorphan og kinidin undersøgt med op til 6 gange højere dosis af dextromethorphan og 12 gange højere dosis af kinidin. De hyppigste bivirkninger var let til moderat kvalme, svimmelhed og hovedpine.

Dextromethorphan

Bivirkningerne ved overdosering med dextromethorphan er kvalme, opkastning, stupor, koma, respirationsdepression, krampeanfald, takykardi, hyperexcitabilitet og toksisk psykose. Andre bivirkninger er ataksi, nystagmus, dystoni, sløret syn og ændrede muskelreflekser. Dextromethorphan kan øge risikoen for serotonin syndrom. Risikoen øges ved overdosering, navnlig ved indtagelse sammen med andre serotonerge lægemidler, SSRI eller tricykliske antidepressiva.

Kinidin

De vigtigste bivirkninger af en akut overdosis er ventrikulære arytmier og hypotension. Andre tegn og symptomer på overdosis kan være opkastning, diarré, tinnitus, høretab ved høje frekvenser, vertigo, sløret syn, diplopi, fotofobi, hovedpine, konfusion og delirium.

Skønt de terapeutiske doser af kinidin til behandling af hjertearytmier og malaria generelt er ≥ 10 gange højere end kinidindosis i NUEDEXTA, kan overdosering med NUEDEXTA medføre potentielt fatal hjertearytmi med torsade de pointes som følge af kinidineksponeringen.

Behandling af overdosering

Kinidin

Kardiale effekter (hæmodynamisk ustabil, polymorf ventrikulær takykardi (herunder torsade de pointes)), behandles med øjeblikkelig defibrillering eller øjeblikkelig anvendelse af pacemaker. Om muligt bør det undgås at anvende andre antiarytmika med aktivitet svarende til klasse I (prokainamid) eller klasse III. Hypotension og andre tegn og symptomer behandles symptomatisk og støttende. Aktivt kul i sædvanlig dosis på 1 g/kg, indgivet hver 2. til 6. time opslæmmet i postevand, 8 ml/kg, kan øge den systemiske udskillelse af kinidin. Ved ileus bør dette dog ikke anvendes. Der er ikke påvist gavnlig virkning af acidificering af urinen eller dialyse. Midler, der forsinket udskillelsen af kinidin (cimetidin, carboanhydrasehæmmere, thiaziddiuretika) bør seponeres, medmindre de er absolut nødvendige.

Dextromethorphan

Ved overdosering med dextromethorphan er behandlingen symptomatisk og støttende. Maveskylning kan være hensigtsmæssig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX59

Dextromethorphanhydrobromid er det farmakologisk aktive indholdsstof, der virker på centralnervesystemet (CNS). Kinidinsulfat er en specifik hæmmer af CYP2D6-afhængig oxidativ metabolisme og anvendes til at øge den systemiske biotilgængelighed af dextromethorphan.

Virkningsmekanisme

Den nøjagtige mekanisme bag dextromethorphans terapeutiske virkning hos patienter med pseudobulbær affekt kendes ikke. Kinidin øger plasmakoncentrationerne af dextromethorphan ved kompetitiv hæmning af cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), der katalyserer en af de vigtigste biotransformationsveje for dextromethorphan.

Farmakodynamiske virkninger

Dextromethorphan er en sigma-1-receptoragonist og en ikke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist. Desuden udviser det affinitet for serotonintransportsystemet (SERT) og for 5-HT1B/D-receptoren. Gennem sin binding til NMDA-, sigma-1-, SERT- og 5-HT1B/D-receptorerne menes dextromethorphan at have en modulerende virkning på neurotransmission, hvori der indgår glutamat og monoaminer (herunder serotonin) samt på ionkanalfunktionen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af dextromethorphan/kinidin til behandling af PBA blev påvist i tre randomiserede, kontrollerede, dobbeltblinded kliniske multicenterundersøgelser hos patienter med PBA og underliggende amyotrofisk lateralsklerose (ALS) eller multipel sklerose (MS). Egnede patienter fik fastlagt diagnosen PBA ved episoder med involuntære, ukontrollerbare følelsesudbrud med latter

og/eller gråd uden sammenhæng eller ude af proportioner med patientens emotionelle tilstand eller sindsstemning.

I alle undersøgelserne var endepunkterne for virkning “antal episoder med latter og gråd” (PBA-episoder) og deltagernes score på Center for Neurologic Studies - Lability Scale (CNS-LS), der er et valideret 7-punkts selvadministreret spørgeskema, som giver et kvantitativt mål for hyppigheden og sværheden af PBA. CNS-LS-score går fra en mindsteværdi på 7 (ingen symptomer) til en maksimumværdi på 35.

- Hovedundersøgelse (07-AVR-123)

I denne placebokontrollerede undersøgelse blev 326 patienter med PBA med underliggende ALS eller MS randomiseret til NUEDEXTA, 15 mg/9 mg (n=107), NUEDEXTA, 23 mg/9 mg (n=110) eller placebo (n=109) i 12 uger.

Patienterne var 25-80 år med en gennemsnitsalder på 51 år. Ca. 74 % var af kaukasisk race, 4 % var sorte, 1 % var af asiatisk og 19 % af latinamerikansk oprindelse. 60 % af patienterne havde underliggende ALS, og 40 % havde underliggende MS. Alle havde klinisk relevante symptomer på PBA, der var kvantificeret til en CNS-LS-score på 13 eller derover.

Den gennemsnitlige daglige frekvens af PBA-episoder (beregnet af det totale antal indberettede episoder i op til 7 dage før behandlingen) var 4,7 i gruppen på NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, 6,8 i gruppen på NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, og 4,5 i placebogruppen.

Den gennemsnitlige CNS-LS-score ved baseline var 19,8 i gruppen på NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, 21,0 i gruppen på NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, og 19,9 i placebogruppen.

For at der kunne genereres langsigtede data fik 253 patienter, der fuldførte undersøgelsens dobbeltblinded fase, mulighed for at indgå i en åben forlængelsesfase, hvor de fik NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, i endnu 84 dage.

Hyppigheden af PBA-episoder, målt som “antal episoder” i de to NUEDEXTA-behandlingsgrupper, aftog væsentligt i løbet af undersøgelsen med en reduktion på henholdsvis 47 % og 49 % i forhold til placebo ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger).

Mindste middelværdi af CNS-LS-score var væsentligt reduceret ved behandlingens slutning i begge behandlingsgrupper i forhold til placebo (8,2 point mindre for NUEDEXTA, 23 mg/9 mg og 7,5 point mindre for NUEDEXTA, 15 mg/9 mg mod 5,7 point mindre for placebo). For NUEDEXTA 23 mg/9 mg, var $p=0,0002$ for sammenligning med placebo, og for NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, var $p=0,008$ for sammenligning med placebo.

Den 12-ugers åbne fase af undersøgelsen (hvor alle patienterne fik NUEDEXTA, 23 mg/9 mg) viste vedholdende virkning svarende til den, der var iagttaget i den placebokontrollerede periode.

- Undersøgelser med kombinationer af dextromethorphan/kinidin i højere dosering

Der blev udført to yderligere fase III-undersøgelser med en højere dosering: dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg. Den højere dosis af kinidin i disse undersøgelser forventedes at resultere i en ca. 1,6 gange større dextromethorphan-eksponering end med NUEDEXTA, 23 mg/9 mg.

Den første var en 4-ugers undersøgelse hos patienter med PBA med underliggende ALS, mens den anden var en 12-ugers undersøgelse hos patienter med underliggende MS. I begge undersøgelser resulterede kombinationen dextromethorphan/kinidin i statistisk signifikant reduktion i det primære mål for udfald, CNS-LS, og i det sekundære mål for udfald, “antal episoder med latter og gråd”.

I en 12-måneders åben sikkerhedsundersøgelse blev der også her anvendt den højere dosering af kombinationen dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg. Undersøgelsen omfattede 553 patienter med PBA med 34 forskellige tilknyttede neurologiske sygdomstilstande. Ca. 30 % af undersøgelsens deltagere havde andre diagnoser end ALS eller MS, herunder apopleksi, traumatisk hjerneskade, Parkinsons sygdom, Alzheimers sygdom og anden form for demens, primær lateralsklerose, progressiv bulbær parese og progressiv supranukleær parese. I undersøgelsen blev der kun indsamlet sikkerhedsdata, og der blev ikke konstateret nye sikkerhedssignaler.

- Undersøgelser til vurdering af kardiale virkninger

Virkningen af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg (syv på hinanden følgende doser) på QTc-forlængelse blev vurderet i en omfattende randomiseret, dobbeltblindet (undtagen for moxifloxacin), QT-overkrydsningsundersøgelse med placebokontrol og aktivt sammenligningsstof (400 mg moxifloxacin) hos 50 fastende, normale, raske mænd og kvinder med genotypen ekstensiv metabolisator (EM). Den gennemsnitlige ændring i QTcF var 6,8 ms for NUEDEXTA 23 mg/9 mg, og 9,1 ms for det aktive kontrolstof (moxifloxacin). Den maksimale gennemsnitsforskel (øvre grænse af 95 % sikkerhedsintervallet) i forhold til placebo efter korrektion fra baseline var 10,2 (12,6) ms. Den anvendte testdosis er repræsentativ for steady state-eksponeringen hos patienter med fenotypen ekstensiv CYP2D6-metabolisator.

Virkningerne på QTc-forlængelse af supratherapeutiske doser af dextromethorphan/kinidin (23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg i syv på hinanden følgende doser) blev vurderet i en randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet overkrydsningsundersøgelse med en supplerende åben arm med aktivt sammenligningsstof (400 mg moxifloxacin) hos 36 raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige maksimale (øvre grænse af 95 % sikkerhedsintervallet) forskel fra placebo efter baseline-korrektion var 10,2 (14,6) og 18,4 (22,7) ms efter dextromethorphan/kinidin i en dosering af henholdsvis 23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg. De supratherapeutiske doser er repræsentative for forhøjet kinidineksponering ved lægemiddelinteraktioner og organ dysfunktion.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af undersøgelser med NUEDEXTA i alle undergrupper af den pædiatriske population ved PBA (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter enkelt og gentagen dosering af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, var deltagernes eksponering for dextromethorphan ca. 20 gange større end hos dem, der fik dextromethorphan uden kinidin.

Efter gentagne doser af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg og NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, nås maksimal plasmakonzentration (C_{max}) af dextromethorphan ca. 3-4 timer efter dosering, og maksimal plasmakonzentration af kinidin ca. 2 timer efter dosering.

Hos ekstensive metabolisatorer steg gennemsnitsværdierne af C_{max} og AUC_{0-12} for dextromethorphan og dextromethorphan, når dosis af dextromethorphan øgedes fra 15 mg til 23 mg, mens gennemsnitsværdierne af C_{max} og AUC_{0-12} for kinidin var uændrede.

Den gennemsnitlige C_{max} af kinidin i plasma efter NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, to gange dagligt hos patienter med PBA var 1 til 3 % af de terapeutiske antiarytmiske koncentrationer (2 til 5 µg/ml).

NUEDEXTA kan tages uafhængigt af måltider, da fødeindtagelse ikke nævneværdigt påvirker eksponeringen for dextromethorphan og kinidin.

Fordeling

Efter administration af kombinationsproduktet er proteinbindingen i det væsentlige den samme som efter administration af de enkelte komponenter; dextromethorphan er ca. 60-70 % proteinbundet, og kinidin er ca. 80-89 % proteinbundet.

Biotransformation og elimination

Dextromethorphan metaboliseres hurtigt af CYP2D6 til den primære metabolit dextrorphan, der hurtigt glukuronideres og udskilles renalt. Kinidinkomponenten i NUEDEXTA tjener til selektivt at hæmme den CYP2D6-afhængige oxidative metabolisering af dextromethorphan og derved øge plasmakoncentrationen af dextromethorphan. I tilstedeværelse af kinidin antages den CYP3A4-afhængige oxidative metabolisering at spille en øget rolle i udskillelsen af dextromethorphan.

Efter administration af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, til 14 ekstensive metabolisatorer var eliminationshalveringstiden 18,8 timer for dextromethorphan og 9,6 timer for kinidin.

Kinidin metaboliseres af CYP3A4. Der findes adskillige hydroxylerede metabolitter af kinidin. Den vigtigste metabolit er 3-hydroxykinidin, der anses for at have mindst halvt så stor farmakologisk aktivitet som kinidin hvad angår kardiale virkninger såsom QT-forlængelse. På nuværende tidspunkt foreligger der begrænsede oplysninger om størrelsen af CYP3A4-hæmmers indvirkning på de farmakokinetiske parametre af kinidin og dets metabolitter, herunder potentialet for akkumulering i steady state.

Når pH i urinen er under 7, genfindes ca. 20 % af den administrerede kinidin uændret i urinen, men denne andel falder til så lidt som 5 %, når urinen er mere alkalisk. Den renale clearance omfatter både glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion, modereret af (pH-afhængig) tubulær reabsorption.

Linearitet/ikke-linearitet

I tilstedeværelse af en fast dosis kinidin således som den, der er indeholdt i NUEDEXTA, er plasmakoncentrationerne af dextromethorphan og dextrorphan proportionale med dextromethorphan-dosis. Plasmakoncentrationerne af kinidin er proportionale med kinidindosis.

In vitro CYP P450-interaktionsundersøgelser

Potentialet af dextromethorphan og kinidin for *in vitro*-hæmning eller -induktion af cytokrom P450 blev vurderet i humane mikrosomer. Dextromethorphan hæmmede ikke (<20 % hæmning) nogen af de testede isoenzymer: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane levermikrosomer ved en koncentration op til 5 µM. Kinidin hæmmede ikke (<30 % hæmning) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane mikrosomer ved en koncentration op til 5 µM. Kinidin hæmmede CYP2D6 med en koncentration svarende til 50 % af maksimal hæmning (IC₅₀) på under 0,05 µM. Hverken dextromethorphan eller kinidin inducerede CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i humane hepatocytter i koncentrationer op til 4,8 µM.

In vitro-interaktionsundersøgelser for transportmekanismer

Undersøgelserne af transporthæmning giver ikke grundlag for at forvente lægemiddelinteraktioner som følge af dextromethorphan-betinget hæmning af P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eller BSEP ved behandling med NUEDEXTA.

Dextromethorphan er påvist at være en svag til moderat hæmmer af OCT1-transportmekanismen *in vitro*.

Den kliniske relevans heraf for lægemidler, der er substrater for OCT1, såsom metformin, kendes ikke.

Litteraturred data giver ikke grundlag for at forvente lægemiddelinteraktioner som følge af kinidin-betinget hæmning af OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 eller MATE2-K.

Særlige patientkategorier

Ældre

Farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin er ikke systematisk undersøgt hos ældre (over 65 år), skønt der i de kliniske program indgik et antal ældre (14 % ≥ 65 år, 2 % ≥ 75 år).

Populationsfarmakokinetisk analyse af 170 personer (148 personer < 65 år og 22 personer ≥ 65 år), som fik dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg, viser samme farmakokinetik hos personer < 65 år og ≥ 65 år.

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra 109 personer (75 mænd og 34 kvinder) viste ingen åbenbare kønsforskelle i farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin.

Etnisk baggrund

En populationsfarmakokinetisk analyse af etnisk baggrund hos 109 personer (21 af kaukasiske race, 71 af latinamerikansk oprindelse, 18 sorte) viste ingen åbenbare etnisk betingede forskelle i farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin.

Nyrefunktionsnedsættelse

I en undersøgelse, hvor der blev givet en kombineret dosis af dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg to gange dagligt til 12 personer med let (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse (6 af hver), sås ringe forskel i farmakokinetikken af kinidin og dextromethorphan i forhold til 9 raske sammenligningspersoner (matchede i køn, alder og vægt). Der er derfor ikke behov for dosisjustering for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dextromethorphan/kinidin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

I en undersøgelse, hvor der blev givet en kombineret dosis af dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg to gange dagligt til 12 personer med let eller moderat nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-metoden; 6 af hver), var AUC, $C_{\max}$ og clearance af dextromethorphan den samme som hos 9 raske sammenligningspersoner (matchede i køn, alder og vægt). Let til moderat nedsat leverfunktion havde ringe indvirkning på farmakokinetikken af kinidin. Clearance af kinidin påvirkes ikke, skønt der er et forøget fordelingsvolumen, som medfører forlænget eliminationshalveringstid. Patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse havde øget bivirkningsfrekvens. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion kræves derfor ingen dosisjustering, men øget overvågning for bivirkninger bør overvejes. Hvis dosisstigning er påkrævet, bør dette ske med forsigtighed hos sådanne patienter. Hverken dextromethorphan alene eller dextromethorphan/kinidin er vurderet hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Farmakogenetik

Hensigten med kinidinkomponenten er at hæmme CYP2D6, så der opnås højere eksponering for dextromethorphan end med dextromethorphan alene. Ca. 7-8 % af personer af kaukasiske race, 3-6 % af personer af sort afrikansk race, 2-3 % af personer af arabisk oprindelse og 1-2 % af personer af asiatisk oprindelse mangler evnen til at metabolisere substrater for CYP2D6 og klassificeres som dårlige metabolisatorer (PM). Hos dårlige metabolisatorer forventes kinidinkomponenten ikke at bidrage til virkningen af NUEDEXTA, men bivirkninger af kinidinkomponenten er alligevel mulige.

Ca. 1-10 % af personer af kaukasiske race, 5-30 % af personer af sort afrikanske race, 12-40 % af personer af arabisk oprindelse og 1 % af personer af asiatisk oprindelse har øget metabolisk aktivitet over for substrater for CYP2D6 og klassificeres som ultrahurtige metabolisatorer (UM). Hos sådanne UM-patienter metaboliseres dextromethorphan hurtigt, hvilket medfører lavere, potentielt subterapeutiske koncentrationer.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt (se pkt. 5.1).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for genotoksicitet, karcinogent potentiale eller nedsættelse af fertiliteten.

I de embryoføtale toksicitetsundersøgelser og udviklingstoksicitetsundersøgelserne (rotter og kaniner) med dextromethorphanhydrobromid/kinidinsulfat sås abnormiteter ved mellemste og højeste dosis med nedsat ossifikation fra laveste dosis hos rotter; denne dosis er henholdsvis 1 og 50 gange den humane dosis på 30/18 mg dagligt, beregnet som mg/m^2 . Nuleffektdosis hos kaniner er henholdsvis 2 og 60 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker.

I den præ- og postnatale udviklingsundersøgelse sås let forsinket udvikling af afkommet i mellemste og højeste dosisgruppe. Ungernes overlevelse og vægt var let nedsat fra den laveste dosis svarende til henholdsvis ca. 1 og 50 gange den humane dosis på 30/18 mg dagligt, beregnet som mg/m^2 for dextromethorphanhydrobromid og kinidinsulfat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Croscarmellosematrik
Cellulose, mikrokrySTALLISK
Silica, kolloid vandfri
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

Kapsel:

Gelatine
Titaniumdioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Trykfarve

Shellacglasering (20 % esterificeret)
Propylenglycol
Titaniumdioxid (E171)

6.2 Ufordeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af HD-polyethylen (HDPE) med børnesikret låg af polypropylen. Hver beholder er pakket i en karton.

Pakningsstørrelse: 60 kapsler

Blister af klar PVC-baseret film lukket med alufolie. Hver blister er pakket i et hylster.

Pakningsstørrelse: 13 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 23 mg/9 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder dextromethorphan-hydrobromidmonohydrat svarende til 23,11 mg dextromethorphan, og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hård kapsel indeholder 109,2 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

Rødbrune gelatinekapsler, størrelse 1, med påskriften "DMQ/30-10" med hvid trykfarve på kapslen og tre hvide bånd langs omkredsen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NUEDEXTA er indiceret til symptomatisk behandling af pseudobulbær affekt (PBA) hos voksne (se pkt. 4.4). Virkningen er kun undersøgt hos patienter med underliggende amyotrofisk lateralsklerose eller multipel sklerose (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede begyndelsesdosis af NUEDEXTA er 15 mg/9 mg én gang dagligt. Den anbefalede dosistitreringsplan er angivet nedenfor:

- Uge 1 (dag 1-7)
Patienten skal tage én kapsel af NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, én gang dagligt om morgenen i de første 7 dage.
- Uge 2-4 (dag 8-28)
Patienten skal tage én kapsel af NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, to gange dagligt, én om morgenen og én om aftenen, med 12-timers mellemrum, i 21 dage.
- Fra uge 4:
Ved adækvat klinisk respons med NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, fortsættes med samme dosering som i uge 2-4.

Ved inadækvat klinisk respons med NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, ordineres NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, to gange dagligt, én om morgenen og én om aftenen med 12-timers mellemrum.

Den maksimale dagsdosis fra uge 4 er NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, to gange dagligt.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den efterfølgende ordinerede dosis til sædvanlig tid. Der bør ikke tages mere end to kapsler i løbet af en 24-timers periode, og der skal gå 12 timer mellem hver dosis.

Særlige patientkategorier

Ældre

I de kliniske undersøgelser var der ikke tilstrækkeligt med patienter over 65 år til med sikkerhed at fastslå, om de reagerer forskelligt hvad angår virkning og sikkerhed. En populationsfarmakokinetisk analyse viste samme farmakokinetik hos patienter <65 og ≥65 år (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var der imidlertid tendens til øget forekomst af bivirkninger. Ekstra overvågning af bivirkninger hos sådanne patienter tilrådes. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) eller svært nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) bør de potentielle risici ved lægemidlets anvendelse afvejes mod det medicinske behov (se pkt. 5.2).

CYP2D6-genotype

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med ikke-fungerende CYP2D6-enzym (såkaldt dårlige metabolisatorer (PM)). Der kræves heller ikke dosisjustering hos patienter med forhøjet CYP2D6-aktivitet, såkaldt ultrahurtige metabolisatorer (UM), se pkt. 5.2. Ved inadækvat klinisk respons henvises til den anbefalede dosistitreringsplan.

Pædiatrisk population

Hos den pædiatriske population er der ingen relevant anvendelse af NUEDEXTA til symptomatisk behandling af pseudobulbær affekt.

Administration

Kapslerne bør indtages oralt på omtrent samme klokkeslæt hver dag. Når der tages to kapsler inden for 24 timer, anbefales et dosisinterval på 12 timer. Kapslerne kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.

Patienter med kinidin, kinin- eller mefloquininduceret trombocytopeni, hepatitis, knoglemarvsdepression eller lupuslignende syndrom i anamnesen (se pkt. 4.4).

Patienter i samtidig behandling med kinidin, kinin eller mefloquin (se pkt. 4.5).

Patienter med forlænget QT-interval, kongenit langt QT-syndrom eller anamnese med tegn på torsade de pointes ventrikulær takykardi (se pkt. 4.4).

Patienter i samtidig behandling med thioridazin, et lægemiddel, der både signifikant forlænger QT-intervallet og primært metaboliseres af CYP2D6. Interaktion med NUEDEXTA kan medføre øget påvirkning af QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienter med totalt atrioventrikulært (AV) blok uden implanteret pacemaker og patienter med høj risiko for totalt AV-blok (se pkt. 4.4).

Patienter, der får monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller har fået MAO-hæmmere inden for de foregående 14 dage, idet der er risiko for alvorlig og muligvis fatal lægemiddelinteraktion, herunder serotonin syndrom. Behandling med en MAO-hæmmer bør ikke indledes, før der er gået mindst 14 dage efter ophør af behandlingen med NUEDEXTA (se pkt. 4.5).

4.5 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

NUEDEXTA er udelukkende egnet til behandling af PBA, ikke til andre årsager til emotionel labilitet. PBA er en følge af neurologiske sygdomme i hjernen eller hjernetraumer og er kendetegnet ved episoder med involuntære, ukontrollerbare følelsesudbrud med latter og/eller gråd uden sammenhæng eller ude af proportioner med patientens emotionelle tilstand eller sindsstemning. Inden behandlingen med NUEDEXTA indledes, skal patienten være fuldt udredt, så diagnosen PBA kan bekræftes. Afgørende for diagnosen er tilstedeværelsen af en underliggende neurologisk sygdom, der vides at medføre PBA, og bekræftelse af, at episoderne med emotionelle udbrud er uden sammenhæng eller ude af proportioner med patientens emotionelle tilstand eller sindsstemning.

Trombocytopeni

Kinidin i doser højere end i NUEDEXTA kan forårsage immunmediert trombocytopeni, som kan være af svær grad eller fatal. Risikoen for trombocytopeni i forbindelse med den lavere dosis af kinidin i NUEDEXTA kendes ikke. Uspecifikke symptomer såsom svimmelhed, kulderystelser, feber, kvalme og opkastning kan gå forud for eller ledsage trombocytopeni. Ved trombocytopeni bør NUEDEXTA straks seponeres, medmindre trombocytopenien klart ikke er lægemiddelrelateret. Hos sensibiliserede patienter bør behandlingen med dette lægemiddel ikke genoptages, da der er risiko for hurtigere indsættende og sværere trombocytopeni end ved den oprindelige episode. Ved mistanke om immunmediert trombocytopeni forårsaget af strukturelt beslægtede aktive stoffer, herunder kinin og mefloquin, bør NUEDEXTA ikke anvendes, da krydsallergi kan forekomme. Kinidinrelateret trombocytopeni svinder sædvanligvis, men ikke altid, få dage efter seponering af det sensibiliserende lægemiddel.

Andre hypersensitivitetsreaktioner

Kinidin er desuden i højere doser blevet kædet sammen med et lupuslignende syndrom med polyarthritis, undertiden med positiv test for antinukleære antistoffer. Andre tilknyttede symptomer er udslæt, bronkospasme, lymfadenopati, hæmolytisk anæmi, vaskulitis, uveitis, angioødem, agranulocytose, sicca syndrom, myalgi, forhøjet serumkoncentration af skeletmuskelenzymer og pneumonitis. Dexamethorphan kan desuden være forbundet med hypersensitivitetsreaktioner, herunder urticaria, angioødem og dyspnø.

Hepatotoksicitet

Hos patienter i kinidinbehandling er beskrevet hepatitis, herunder granulomatøs hepatitis, sædvanligvis i de første uger af behandlingen. Feber kan være et første symptom, og der kan desuden forekomme trombocytopeni og andre tegn på hypersensitivitet. Ved hepatitis bør NUEDEXTA seponeres, medmindre den klart ikke er behandlingsrelateret. I de fleste tilfælde ses remission ved seponering af kinidin.

Kardiale effekter

NUEDEXTA har potentiale for at forårsage QTc-forlængelse og dermed ventrikulær takykardi af torsade de pointes-typen. Inden påbegyndelse af behandlingen bør hypokaliæmi og hypomagnesiæmi korrigeres, og under behandlingen bør serumkalium og serummagnesium overvåges, hvis det er klinisk indiceret. Hos patienter med risiko for QT-forlængelse bør der ved indledningen af behandlingen med NUEDEXTA foretages EKG-bestemmelse af QT-intervallet ved baseline og to timer efter den første administrerede fastende dosis (omtrent svarende til $T_{\max}$ for kinidin). Dette

gælder således for patienter med unormalt QT i anamnesen, ved samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, og ved hypertrofi og/eller dysfunktion af venstre ventrikel. Hypertrofi og dysfunktion af venstre ventrikel forekommer oftere hos patienter med kronisk hypertension, kendt koronararteriesygdom eller anamnese med apopleksi.

Særlig risiko foreligger ved behandling med lægemidler, som både forlænger QT-intervallet og primært metaboliseres af CYP2D6 (se nedenfor). Samtidig anvendelse af thioridazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved administration af NUEDEXTA i kombination med flecainid, chlorpromazin og haloperidol. Før og efter dosering bør der tages EKG med henblik på virkningen af kombinationen på QTc-intervallet.

Fornytt EKG-vurdering bør foretages ved væsentlige ændringer i risikofaktorerne for QTc-forlængelse under behandlingen med NUEDEXTA. Ved symptomer tydende på hjerterytmie, f.eks. synkope eller palpitationer, bør NUEDEXTA seponeres, indtil patienten er nærmere udredt.

Samtidig anvendelse af CYP2D6-substrater/-inhibitorer.

Kinidinet i NUEDEXTA hæmmer CYP2D6 hos patienter, hos hvem CYP2D6 ikke i forvejen mangler genetisk eller har lav aktivitet ("dårlige CYP2D6-metabolisatorer", se farmakogenomik i pkt. 5.2). Denne virkning på CYP2D6 kan medføre ophobning af moderstof og/eller manglende dannelse af aktive metabolitter. Dette kan påvirke sikkerhed og/eller virkning af lægemidler, der anvendes sammen med NUEDEXTA og metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.5). Ved behandling med NUEDEXTA bør det sædvanligvis undgås at anvende lægemidler, der er afhængige af CYP2D6-metabolisering, navnlig lægemidler med forholdsvis smalt terapeutisk indeks, og patienterne skal instrueres herom. Ved behov for sideløbende anvendelse af lægemidler, som er CYP2D6-substrater, skal dosis heraf nedsættes i henhold til deres farmakokinetik (se pkt. 4.5). Gennemgang af patientens aktuelle medicin er en essentiel del af evalueringen af patienter, som overvejes sat i behandling med NUEDEXTA.

Serotoninsyndrom

Ved anvendelse af NUEDEXTA sammen med andre serotoninerge lægemidler kan risikoen for serotoninsyndrom øges som følge af farmakodynamisk interaktion. Symptomer på serotoninsyndrom er ændret mental status, hypertension, rastløshed, myokloni, hypertermi, hyperrefleksi, diaforese, kulderystelser og tremor. Ved sådanne symptomer bør behandlingen seponeres. Samtidig anvendelse af MAO-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) metaboliseres af CYP2D6 og er derfor underkastet farmakokinetisk interaktion med kinidin. Samtidig brug af NUEDEXTA og tricykliske antidepressiva frarådes på grund af den farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktion og den forhøjede risiko for serotoninsyndrom (se pkt. 4.5). Forsigtighed bør udvises ved sideløbende behandling med serotoningenoptagshæmmere (SSRI).

Svimmelhed

NUEDEXTA kan forårsage svimmelhed (se pkt. 4.8). Der bør træffes foranstaltninger til at mindske risikoen for fald, navnlig ved motoriske forstyrrelser, der påvirker gangen, eller ved fald i anamnesen.

Antikolinerge virkninger af kinidin

Ved myasthenia gravis og andre sygdomme, der kan forværres ved antikolinerg påvirkning, bør den kliniske tilstand overvåges.

Stofmisbrug og afhængighed

Dextromethorphan er en ikke-kompetitiv NMDA-antagonist med lav affinitet og er en sigma-1-receptoragonist, hvis potentiale for misbrug, tolerans og fysisk afhængighed ikke er systematisk undersøgt hos dyr eller mennesker. Misbrug af dextromethorphan er dog beskrevet, hovedsagelig hos unge.

På grund af muligheden for misbrug af dextromethorphan bør patienten vurderes for stofmisbrug i anamnesen, og sådanne patienter bør nøje overvåges for misbrugstegn (f.eks. udvikling af tolerans, dosisstigning, stofsøgende adfærd).

Desuden bør den fortsatte kliniske virkning af NUEDEXTA regelmæssigt og langsigtet følges og sammenholdes med dets tolerabilitet for at sikre, at behandlingen fortsat har klinisk fordel.

Advarsel om lactose

NUEDEXTA indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes hos patienter med sjældne arvelige lidelser såsom galaktoseintolerans eller Lapp-laktasemangel (glukose-/galaktosemalabsorption).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er udelukkende foretaget hos voksne.

MAO-hæmmere

På grund af risikoen for serotonin syndrom må NUEDEXTA ikke anvendes sammen med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) såsom phenelzin eller moclobemid, eller hvis patienten har fået MAO-hæmmere inden for de foregående 14 dage (se pkt. 4.3).

CYP3A4-hæmmere

Kinidin metaboliseres af CYP3A4. Samtidig anvendelse af lægemidler, der hæmmer CYP3A4, kan forventes at øge plasmakoncentrationen af kinidin med risiko for QTc-forlængelse. Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere bør undgås under behandling med NUEDEXTA. Disse omfatter, men ikke er begrænset til, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, grapefrugtjuice og verapamil. Ved behov for samtidig behandling med stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere anbefales EKG-bestemmelse af QT-intervallet før administration af NUEDEXTA og på et eller flere passende tidspunkter efterfølgende.

Leverenzym-inducerende stoffer

Kinidin metaboliseres af CYP3A4. Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, phenobarbital, karbamazepin, perikum (*Hypericum perforatum*)) kan fremskynde metaboliseringen af kinidin og nedsætte dets plasmakoncentration, hvorved hæmningen CYP2D6 mindskes. Dette kan medføre lavere, potentielt subterapeutiske plasmakoncentrationer af dextromethorphan og nedsat virkning af NUEDEXTA.

CYP2D6-substrater

Kinidin er en potent hæmmer af CYP2D6. NUEDEXTA kan derfor medføre forhøjet plasmakoncentration og akkumulering af samtidigt anvendte lægemidler, der vidtgående metaboliseres af CYP2D6. CYP2D6-substrater omfatter visse betablokkere såsom metoprolol, antipsykotika såsom haloperidol, perphenazin og aripiprazol, antidepressiva såsom nortriptylin, imipramin, amitriptylin og desipramin, det kemoterapeutiske middel tamoxifen og noradrenalintransporthæmmeren atomoxetin. Thioridazin er kontraindiceret, da det er et CYP2D6-substrat, der ligeledes forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af flecainid, chlorpromazin og haloperidol, som er CYP2D6-substrater, der ligeledes forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.4).

For pro-drugs, hvis virkning medieres af metabolitter frembragt af CYP2D6, kan NUEDEXTA væsentligt forringe virkningen ved at hæmme CYP2D6 og mindske dannelsen af den aktive metabolit. Dette gælder f.eks. kodein og hydrocodon, hvis analgetiske og antitussive virkning synes at være medieret af henholdsvis morfin og hydromorfon,

Lægemiddelinteraktioner med desipramin og paroxetin har været genstand for kontrollerede kliniske undersøgelser med kombinationen af dextromethorphan og kinidin i en højere dosis (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg) end i dette lægemiddel. Resultaterne beskrives nedenfor.

Der er ikke foretaget andre systematiske undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med CYP2D6-substrater.

Desipramin (CYP2D6-substrat)

Det tricykliske antidepressivum desipramin metaboliseres primært af CYP2D6. Der er udført en lægemiddelinteraktionsundersøgelse med desipramin, 25 mg, og en højere dosis af kombinationen dextromethorphan/kinidin (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg). Dextromethorphan/kinidin i denne dosis øgede steady state-koncentrationen af desipramin til ca. den 8-dobbelte. Samtidig anvendelse af NUEDEXTA og tricykliske antidepressiva frarådes (se pkt. 4.4).

Paroxetin (CYP2D6-hæmmer og -substrat)

Den selektive serotoningenoptagshæmmer (SSRI) paroxetin metaboliseres primært af CYP2D6 og er samtidig en potent CYP2D6-hæmmer. I en lægemiddelinteraktionsundersøgelse blev paroxetin i steady state suppleret med kombinationen dextromethorphan/kinidin i en højere dosis (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg). For paroxetin øgedes eksponeringen (AUC_{0-24}) med en faktor 1,7, og C_{max} øgedes med en faktor 1,5. Ved samtidig ordination af NUEDEXTA og paroxetin bør initialdosis af paroxetin reduceres. Paroxetindosis kan derefter justeres afhængigt af klinisk respons, dog frarådes doser over 35 mg dagligt.

NMDA-receptorantagonister (memantin)

Både dextromethorphan og memantin er antagonist til *N*-methyl-D-aspartat- (NMDA-) receptoren. Teoretisk kan dette medføre additiv virkning på NMDA-receptorerne og dermed øgede bivirkninger. I en lægemiddelinteraktionsundersøgelse blev en højere dosis af kombinationen (dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg) anvendt sammen med memantin, 20 mg dagligt. Der var ingen nævneværdig forskel i plasmakoncentrationerne af dextromethorphan og dextromethorphan før og efter administration af memantin, og der var ingen virkning på plasmakoncentrationen af memantin før og efter administration af dextromethorphan/kinidin. Plasmakoncentrationerne af kinidin steg med 20-30 % ved tillægsbehandling med memantin. Der blev ikke observeret farmakodynamiske interaktioner.

Digoxin og andre P-glykoproteinsubstrater

Kinidin hæmmer P-glykoprotein. Anvendelse af kinidin sammen med digoxin, der er et substrat for P-glykoprotein, medfører op til en fordobling af serum-digoxin. Plasmakoncentrationen af digoxin bør overvåges tæt hos patienter i samtidig behandling med NUEDEXTA, og digoxindosis om nødvendigt reduceres. Andre P-gp-substrater, for hvilke dosisreduktion kan overvejes, er ticagrelor og dabigatran-etexilat.

Alkohol

Forsigtighed bør udvises ved kombination af dette lægemiddel med alkohol eller andre centralt virkende lægemidler, som kan øge risikoen for bivirkninger såsom somnolens og svimmelhed.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om anvendelse af NUEDEXTA hos gravide kvinder. Undersøgelser i dyr (rotter og kaniner) har vist udviklingstoksicitet, herunder teratogenicitet og embryoletalitet (se pkt. 5.3).

Da NUEDEXTA kan medføre fosterbeskadigelse, bør det ikke anvendes under graviditet eller hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

Kinidin udskilles i modermælk. Det vides ikke, om dextromethorphan udskilles i modermælk. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med NUEDEXTA skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I de prækliniske undersøgelser sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

NUEDEXTA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne skal advares om potentialet for CNS-relaterede virkninger såsom somnolens, svimmelhed, synkope og nedsat syn (se pkt. 4.8) og skal have at vide, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af NUEDEXTA blev undersøgt i en dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12 ugers multicenterundersøgelse hos 326 patienter med PBA med underliggende ALS (60 %) eller multipel sklerose (40 %) samt i en opfølgende åben udvidelsesfase med en undergruppe fra denne undersøgelse (253 patienter) af yderligere 84 dages varighed.

De hyppigst indberettede bivirkninger er gastrointestinale gener (såsom diarré og kvalme), symptomer fra nervesystemet (såsom svimmelhed, hovedpine og somnolens) og træthed.

Alvorlige bivirkninger indberettet for NUEDEXTA er muskelpasticitet, respirationsdepression og nedsat oxygenmætning af blodet.

Ti patienter fik seponeret behandlingen på grund af bivirkninger, som i ét tilfælde var alvorlig (forværring af muskelpasticitet).

Tabel over bivirkninger

Nedenfor er opstillet de bivirkninger i den placebokontrollerede og den åbne forlængede fase af ovennævnte kliniske undersøgelse, der i det mindste har mulig sammenhæng med NUEDEXTA, inddelt efter systemorganklasse og hyppighed.

- meget almindelig ($>1/10$)
- almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
- sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- meget sjælden ($< 1/10\ 000$)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjælden	Anoreksi
Psykkiske lidelser	Ikke almindelig	Angst
	Sjælden	• Bruksisme, konfusionstilstand, nedtrykthed, depression, desorientering, opvågningen tidligt om morgenen, affektaffladning, hallucinationer, impulsiv adfærd, indifferens, søvnløshed, rastløshed, søvnforstyrrelser
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, hovedpine, somnolens
	Ikke almindelig	Dysgeusi, hypersomni, muskelpasticitet, synkope, faldtendens
	Sjælden	Balanceforstyrrelser, koordinationsforstyrrelser, dysartri, motoriske forstyrrelser, paræstesi, paraparese, sedation
Øjne	Sjælden	Diplopi, sløret syn

Øre og labyrint	Ikke almindelig	Transportsyge, tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok af første grad, QT-forlængelse på EKG
	Sjælden	Myokardieinfarkt, palpitationer, ventrikulære ekstrasystoler
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	Epistaxis, faryngolaryngeale smerter, respirationsdepression, rhinoré, gaben
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Diarré, kvalme,
	Ikke almindelig	Abdominalsmerter, konstipation, mundtørhed, flatulens, ubehag i maven, opkastning
	Sjælden	Abnorme fæces, dyspepsi, gastritis, oral hypæstesi, oral paræstesi, proktalgi, tør tunge
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Forhøjede leverenzymmer (GGT, AST, ALT)
	Sjælden	Cholelithiasis, forhøjet bilirubin, unormal leverfunktionsprøve
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt
	Sjælden	Erytem, hyperhidrose, facial hypæstesi, erytem, nattesved
Muskuloskeletale system og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
	Sjælden	Muskelstivhed, myalgi, nakkesmerter, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje	Sjælden	Pollakisuri
Det reproduktive system og mammae	Sjælden	Seksuel dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed
	Ikke almindelig	Asteni, irritabilitet
	Sjælden	Ubehag i brystet, brystsmerter, kulderystelser, varmfølelse, gangforstyrrelser, influenzalignende sygdom, pyreksi, nedsat oxygenmætning
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Sjælden	Knogleskader

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig.

Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved hjælp af de nationale indberetningssystemer, der er anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Vurdering og behandling af overdosering er baseret på erfaringerne med enkeltkomponenterne dextromethorphan og kinidin. Metaboliseringen af dextromethorphan hæmmes af kinidin, hvorfor virkningerne af overdosering med NUEDEXTA kan være sværere eller mere persisterende end ved en overdosis af dextromethorphan alene.

Under udviklingen af dette lægemiddel blev kombinationer af dextromethorphan og kinidin undersøgt med op til 6 gange højere dosis af dextromethorphan og 12 gange højere dosis af kinidin. De hyppigste bivirkninger var let til moderat kvalme, svimmelhed og hovedpine.

Dextromethorphan

Bivirkningerne ved overdosering med dextromethorphan er kvalme, opkastning, stupor, koma, respirationsdepression, krampeanfald, takykardi, hyperexcitabilitet og toksisk psykose. Andre bivirkninger er ataksi, nystagmus, dystoni, sløret syn og ændrede muskelreflekser. Dextromethorphan kan øge risikoen for serotonin syndrom. Risikoen øges ved overdosering, navnlig ved indtagelse sammen med andre serotonerge lægemidler, SSRI eller tricykliske antidepressiva.

Kinidin

De vigtigste bivirkninger af en akut overdosis er ventrikulære arytmier og hypotension. Andre tegn og symptomer på overdosis kan være opkastning, diarré, tinnitus, høretab ved høje frekvenser, vertigo, sløret syn, diplopi, fotofobi, hovedpine, konfusion og delirium.

Skønt de terapeutiske doser af kinidin til behandling af hjertearytmier og malaria generelt er ≥ 10 gange højere end kinidindosis i NUEDEXTA, kan overdosering med NUEDEXTA medføre potentielt fatal hjertearytmi med torsade de pointes som følge af kinidineksponeringen.

Behandling af overdosering

Kinidin

Kardiale effekter (hæmodynamisk ustabil, polymorf ventrikulær takykardi (herunder torsade de pointes)), behandles med øjeblikkelig defibrillering eller øjeblikkelig anvendelse af pacemaker. Om muligt bør det undgås at anvende andre antiarytmika med aktivitet svarende til klasse I (prokainamid) eller klasse III. Hypotension og andre tegn og symptomer behandles symptomatisk og støttende. Aktivt kul i sædvanlig dosis på 1 g/kg, indgivet hver 2. til 6. time opløst i postevand, 8 ml/kg, kan øge den systemiske udskillelse af kinidin. Ved ileus bør dette dog ikke anvendes. Der er ikke påvist gavnlig virkning af acidificering af urinen eller dialyse. Midler, der forsinker udskillelsen af kinidin (cimetidin, carboanhydrasehæmmere, thiaziddiuretika) bør seponeres, medmindre de er absolut nødvendige.

Dextromethorphan

Ved overdosering med dextromethorphan er behandlingen symptomatisk og støttende. Maveskyllning kan være hensigtsmæssig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX59

Dextromethorphanhydrobromid er det farmakologisk aktive indholdsstof, der virker på centralnervesystemet (CNS). Kinidinsulfat er en specifik hæmmer af CYP2D6-afhængig oxidativ metabolisme og anvendes til at øge den systemiske biotilgængelighed af dextromethorphan.

Virkningsmekanisme

Den nøjagtige mekanisme bag dextromethorphans terapeutiske virkning hos patienter med pseudobulbær affekt kendes ikke. Kinidin øger plasmakoncentrationerne af dextromethorphan ved kompetitiv hæmning af cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), der katalyserer en af de vigtigste biotransformationsveje for dextromethorphan.

Farmakodynamiske virkninger

Dextromethorphan er en sigma-1-receptoragonist og en ikke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist. Desuden udviser det affinitet for serotonintransportsystemet (SERT) og for 5-HT1B/D-receptoren. Gennem sin binding til NMDA-, sigma-1-, SERT- og 5-HT1B/D-receptorerne menes dextromethorphan at have en modulerende virkning på neurotransmission, hvori der indgår glutamat og monoaminer (herunder serotonin) samt på ionkanalfunktionen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af dextromethorphan/kinidin til behandling af PBA blev påvist i tre randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske multicenterundersøgelser hos patienter med PBA og underliggende amyotrofisk lateralsklerose (ALS) eller multipel sklerose (MS). Egnede patienter fik fastlagt diagnosen PBA ved episoder med involuntære, ukontrollerbare følelsesudbrud med latter og/eller gråd uden sammenhæng eller ude af proportioner med patientens emotionelle tilstand eller sindsstemning.

I alle undersøgelserne var endepunkterne for virkning "antal episoder med latter og gråd" (PBA-episoder) og deltagernes score på Center for Neurologic Studies - Lability Scale (CNS-LS), der er et valideret 7-punkts selvadministreret spørgeskema, som giver et kvantitativt mål for hyppigheden og sværheden af PBA. CNS-LS-score går fra en mindsteværdi på 7 (ingen symptomer) til en maksimumværdi på 35.

- Hovedundersøgelse (07-AVR-123)

I denne placebokontrollerede undersøgelse blev 326 patienter med PBA med underliggende ALS eller MS randomiseret til NUEDEXTA, 15 mg/9 mg (n=107), NUEDEXTA, 23 mg/9 mg (n=110) eller placebo (n=109) i 12 uger.

Patienterne var 25-80 år med en gennemsnitsalder på 51 år. Ca. 74 % var af kaukasiske race, 4 % var sorte, 1 % var af asiatisk og 19 % af latinamerikansk oprindelse. 60 % af patienterne havde underliggende ALS, og 40 % havde underliggende MS. Alle havde klinisk relevante symptomer på PBA, der var kvantificeret til en CNS-LS-score på 13 eller derover.

Den gennemsnitlige daglige frekvens af PBA-episoder (beregnet af det totale antal indberettede episoder i op til 7 dage før behandlingen) var 4,7 i gruppen på NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, 6,8 i gruppen på NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, og 4,5 i placebo-gruppen.

Den gennemsnitlige CNS-LS-score ved baseline var 19,8 i gruppen på NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, 21,0 i gruppen på NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, og 19,9 i placebo-gruppen.

For at der kunne genereres langsigtede data fik 253 patienter, der fuldførte undersøgelsens dobbeltblindede fase, mulighed for at indgå i en åben forlængelsesfase, hvor de fik NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, i endnu 84 dage.

Hyppigheden af PBA-episoder, målt som "antal episoder" i de to NUEDEXTA-behandlingsgrupper, aftog væsentligt i løbet af undersøgelsen med en reduktion på henholdsvis 47 % og 49 % i forhold til placebo ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger).

Mindste middelværdi af CNS-LS-score var væsentligt reduceret ved behandlingens slutning i begge behandlingsgrupper i forhold til placebo (8,2 point mindre for NUEDEXTA, 23 mg/9 mg og 7,5 point mindre for NUEDEXTA, 15 mg/9 mg mod 5,7 point mindre for placebo). For NUEDEXTA 23 mg/9 mg, var $p=0,0002$ for sammenligning med placebo, og for NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, var $p=0,008$ for sammenligning med placebo.

Den 12-ugers åbne fase af undersøgelsen (hvor alle patienterne fik NUEDEXTA, 23 mg/9 mg) viste vedholdende virkning svarende til den, der var iagttaget i den placebokontrollerede periode.

- Undersøgelser med kombinationer af dextromethorphan/kinidin i højere dosering

Der blev udført to yderligere fase III-undersøgelser med en højere dosering: dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg. Den højere dosis af kinidin i disse undersøgelser forventedes at resultere i en ca. 1,6 gange større dextromethorphan-eksponering end med NUEDEXTA, 23 mg/9 mg.

Den første var en 4-ugers undersøgelse hos patienter med PBA med underliggende ALS, mens den anden var en 12-ugers undersøgelse hos patienter med underliggende MS. I begge undersøgelser resulterede kombinationen dextromethorphan/kinidin i statistisk signifikant reduktion i det primære mål for udfald, CNS-LS, og i det sekundære mål for udfald, "antal episoder med latter og gråd".

I en 12-måneders åben sikkerhedsundersøgelse blev der også her anvendt den højere dosering af kombinationen dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg. Undersøgelsen omfattede 553 patienter med PBA med 34 forskellige tilknyttede neurologiske sygdomstilstande. Ca. 30 % af undersøgelsens deltagere havde andre diagnoser end ALS eller MS, herunder apopleksi, traumatisk hjerneskade, Parkinsons sygdom, Alzheimers sygdom og anden form for demens, primær lateralsklerose, progressiv bulbær parese og progressiv supranukleær parese. I undersøgelsen blev der kun indsamlet sikkerhedsdata, og der blev ikke konstateret nye sikkerhedssignaler.

- Undersøgelser til vurdering af kardiale virkninger

Virkningen af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg (syv på hinanden følgende doser) på QTc-forlængelse blev vurderet i en omfattende randomiseret, dobbeltblindet (undtagen for moxifloxacin), QT-overkrydsningsundersøgelse med placebokontrol og aktivt sammenligningsstof (400 mg moxifloxacin) hos 50 fastende, normale, raske mænd og kvinder med genotypen ekstensiv metabolisator (EM). Den gennemsnitlige ændring i QTcF var 6,8 ms for NUEDEXTA 23 mg/9 mg, og 9,1 ms for det aktive kontrolstof (moxifloxacin). Den maksimale gennemsnitsforskel (øvre grænse af 95 % sikkerhedsintervallet) i forhold til placebo efter korrektion fra baseline var 10,2 (12,6) ms. Den anvendte testdosis er repræsentativ for steady state-eksponeringen hos patienter med fænotypen ekstensiv CYP2D6-metabolisator.

Virkningerne på QTc-forlængelse af supratherapeutiske doser af dextromethorphan/kinidin (23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg i syv på hinanden følgende doser) blev vurderet i en randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet overkrydsningsundersøgelse med en supplerende åben arm med aktivt sammenligningsstof (400 mg moxifloxacin) hos 36 raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige maksimale (øvre grænse af 95 % sikkerhedsintervallet) forskel fra placebo efter baseline-korrektion var 10,2 (14,6) og 18,4 (22,7) ms efter dextromethorphan/kinidin i en dosering af henholdsvis 23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg. De supratherapeutiske doser er repræsentative for forhøjet kinidineksponering ved lægemiddelinteraktioner og organdysfunktion.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af undersøgelser med NUEDEXTA i alle undergrupper af den pædiatriske population ved PBA (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter enkelt og gentagen dosering af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, var deltagernes eksponering for dextromethorphan ca. 20 gange større end hos dem, der fik dextromethorphan uden kinidin.

Efter gentagne doser af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg og NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, nås maksimal plasmakonzentration (C_{max}) af dextromethorphan ca. 3-4 timer efter dosering, og maksimal plasmakonzentration af kinidin ca. 2 timer efter dosering.

Hos ekstensive metabolisatorer steg gennemsnitsværdierne af C_{max} og AUC_{0-12} for dextromethorphan og dextromethorphan, når dosis af dextromethorphan øgedes fra 15 mg til 23 mg, mens gennemsnitsværdierne af C_{max} og AUC_{0-12} for kinidin var uændrede.

Den gennemsnitlige C_{max} af kinidin i plasma efter NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, to gange dagligt hos patienter med PBA var 1 til 3 % af de terapeutiske antiarytmiske koncentrationer (2 til 5 µg/ml).

NUEDEXTA kan tages uafhængigt af måltider, da fødeindtagelse ikke nævneværdigt påvirker eksponeringen for dextromethorphan og kinidin.

Fordeling

Efter administration af kombinationsproduktet er proteinbindingen i det væsentlige den samme som efter administration af de enkelte komponenter; dextromethorphan er ca. 60-70 % proteinbundet, og kinidin er ca. 80-89 % proteinbundet.

Biotransformation og elimination

Dextromethorphan metaboliseres hurtigt af CYP2D6 til den primære metabolit dextrorphan, der hurtigt glukuronideres og udskilles renalt. Kinidinkomponenten i NUEDEXTA tjener til selektivt at hæmme den CYP2D6-afhængige oxidative metabolisering af dextromethorphan og derved øge plasmakonzentrationen af dextromethorphan. I tilstedeværelse af kinidin antages den CYP3A4-afhængige oxidative metabolisering at spille en øget rolle i udskillelsen af dextromethorphan.

Efter administration af NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, til 14 ekstensive metabolisatorer var eliminationshalveringstiden 18,8 timer for dextromethorphan og 9,6 timer for kinidin.

Kinidin metaboliseres af CYP3A4. Der findes adskillige hydroxylerede metabolitter af kinidin. Den vigtigste metabolit er 3-hydroxyquinidin, der anses for at have mindst halvt så stor farmakologisk aktivitet som kinidin hvad angår kardiale virkninger såsom QT-forlængelse. På nuværende tidspunkt foreligger der begrænsede oplysninger om størrelsen af CYP3A4-hæmmerens indvirkning på de farmakokinetiske parametre af kinidin og dets metabolitter, herunder potentialet for akkumulering i steady state.

Når pH i urinen er under 7, genfindes ca. 20 % af den administrerede kinidin uændret i urinen, men denne andel falder til så lidt som 5 %, når urinen er mere alkalisk. Den renale clearance omfatter både glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion, modereret af (pH-afhængig) tubulær reabsorption.

Linearitet/ikke-linearitet

I tilstedeværelse af en fast dosis kinidin, således som den, der er indeholdt i NUEDEXTA, er plasmakonzentrationerne af dextromethorphan og dextrorphan proportionale med dextromethorphan-dosis. Plasmakonzentrationerne af kinidin er proportionale med kinidindosis.

In vitro CYP P450-interaktionsundersøgelser

Potentialet af dextromethorphan og kinidin for *in vitro*-hæmning eller -induktion af cytokrom P450 blev vurderet i humane mikrosomer. Dextromethorphan hæmmede ikke (<20 % hæmning) nogen af de testede isoenzymer: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane levermikrosomer ved en koncentration op til 5 µM. Kinidin hæmmede ikke (<30 % hæmning) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane mikrosomer ved en koncentration op til 5 µM. Kinidin hæmmede CYP2D6 med en koncentration svarende til 50 % af maksimal hæmning (IC₅₀) på under 0,05 µM. Hverken dextromethorphan eller kinidin inducerede CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i humane hepatocytter i koncentrationer op til 4,8 µM.

In vitro-interaktionsundersøgelser for transportmekanismer

Undersøgelserne af transporthæmning giver ikke grundlag for at forvente lægemiddelinteraktioner som følge af dextromethorphan-betinget hæmning af P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eller BSEP ved behandling med NUEDEXTA.

Dextromethorphan er påvist at være en svag til moderat hæmmer af OCT1-transportmekanismen *in vitro*.

Den kliniske relevans heraf for lægemidler, der er substrater for OCT1, såsom metformin, kendes ikke.

Litteraturdata giver ikke grundlag for at forvente lægemiddelinteraktioner som følge af kinidin-betinget hæmning af OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 eller MATE2-K.

Særlige patientkategorier

Ældre

Farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin er ikke systematisk undersøgt hos ældre (over 65 år), skønt der i de kliniske program indgik et antal ældre (14 % ≥ 65 år, 2 % ≥ 75 år).

Populationsfarmakokinetisk analyse af 170 personer (148 personer < 65 år og 22 personer ≥ 65 år), som fik dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg, viser samme farmakokinetik hos personer < 65 år og ≥ 65 år.

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra 109 personer (75 mænd og 34 kvinder) viste ingen åbenbare kønsforskelle i farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin.

Etnisk baggrund

En populationsfarmakokinetisk analyse af etnisk baggrund hos 109 personer (21 af kaukasisk race, 71 af latinamerikansk oprindelse, 18 sorte) viste ingen åbenbare etnisk betingede forskelle i farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin.

Nyrefunktionsnedsættelse

I en undersøgelse, hvor der blev givet en kombineret dosis af dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg to gange dagligt til 12 personer med let (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse (6 af hver), sås ringe forskel i farmakokinetikken af kinidin og dextromethorphan i forhold til 9 raske sammenligningspersoner (matchede i køn, alder og vægt). Der er derfor ikke behov for dosisjustering for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dextromethorphan/kinidin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

I en undersøgelse, hvor der blev givet en kombineret dosis af dextromethorphan 23 mg/kinidin 26 mg to gange dagligt til 12 personer med let eller moderat nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-metoden; 6 af hver), var AUC, $C_{\max}$ og clearance af dextromethorphan den samme som hos 9 raske sammenligningspersoner (matchede i køn, alder og vægt). Let til moderat nedsat leverfunktion havde ringe indvirkning på farmakokinetikken af kinidin. Clearance af kinidin påvirkes ikke, skønt der er et forøget fordelingsvolumen, som medfører forlænget eliminationshalveringstid. Patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse havde øget bivirkningsfrekvens. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion kræves derfor ingen dosisjustering, men øget overvågning for bivirkninger bør overvejes. Hvis dosisstigning er påkrævet, bør dette ske med forsigtighed hos sådanne patienter. Hverken dextromethorphan alene eller dextromethorphan/kinidin er vurderet hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Farmakogenetik

Hensigten med kinidinkomponenten er at hæmme CYP2D6, så der opnås højere eksponering for dextromethorphan end med dextromethorphan alene. Ca. 7-8 % af personer af kaukasisk race, 3-6 % af personer af sort afrikansk race, 2-3 % af personer af arabisk oprindelse og 1-2 % af personer af asiatisk oprindelse mangler evnen til at metabolisere substrater for CYP2D6 og klassificeres som dårlige metabolisatorer (PM). Hos dårlige metabolisatorer forventes kinidinkomponenten ikke at bidrage til virkningen af NUEDEXTA, men bivirkninger af kinidinkomponenten er alligevel mulige.

Ca. 1-10 % af personer af kaukasisk race, 5-30 % af personer af sort afrikanske race, 12-40 % af personer af arabisk oprindelse og 1 % af personer af asiatisk oprindelse har øget metabolisk aktivitet over for substrater for CYP2D6 og klassificeres som ultrahurtige metabolisatorer (UM). Hos sådanne UM-patienter metaboliseres dextromethorphan hurtigt, hvilket medfører lavere, potentielt subterapeutiske koncentrationer.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af dextromethorphan/kinidin hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt (se pkt. 5.1).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for genotoksicitet, karcinogent potentiale eller nedsættelse af fertiliteten.

I de embryoføtale toksicitetsundersøgelser og udviklingstoksicitetsundersøgelserne (rotter og kaniner) med dextromethorphanhydrobromid/kinidinsulfat sås abnormiteter ved mellemste og højeste dosis med nedsat ossifikation fra laveste dosis hos rotter; denne dosis er henholdsvis 1 og 50 gange den humane dosis på 30/18 mg dagligt, beregnet som mg/m². Nuleffektdosis hos kaniner er henholdsvis 2 og 60 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker.

I den præ- og postnatale udviklingsundersøgelse sås let forsinket udvikling af afkommet i mellemste og højeste dosisgruppe. Ungernes overlevelse og vægt var let nedsat fra den laveste dosis svarende til henholdsvis ca. 1 og 50 gange den humane dosis på 30/18 mg dagligt, beregnet som mg/m² for dextromethorphanhydrobromid og kinidinsulfat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Croscarmellosematrik
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silica, kolloid vandfri
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

Kapsel:

Gelatine
Titaniumdioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Trykfarve

Shellacglasering (20 % esterificeret)
Propylenglycol
Titaniumdioxid (E171)

6.2 Ufordeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af HD-polyethylen (HDPE) med børnesikret låg af polypropylen. Hver beholder er pakket i en karton.

Pakningsstørrelse: 60 kapsler

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHERIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Receptpligtigt lægemiddel.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender den første periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning for dette lægemiddel senest 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender efterfølgende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel i overensstemmelse med de krav i listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), der er fastsat i artikel 107c (7) i direktiv 2001/83/EC og offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører de lægemiddelovervågningsaktiviteter og -tiltag, der er fastsat i den vedtagne risikostyringsplan, som fremgår af modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, samt alle efterfølgende vedtagne ajourføringer af risikostyringsplanen.

Der skal indsendes en opdateret RMP:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- ved enhver ændring af risikostyringssystemet, navnlig som resultat af, at der tilgår nye oplysninger, som kan medføre væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis indsendelsen af en PSUR falder sammen med opdateringen af en risikostyringsplan, kan de indsendes samlet.

• Yderligere foranstaltninger til risikominimering

Før markedsføring i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe aftale om et uddannelsesprogram med de nationale kompetente myndigheder.

Efter drøftelse og aftale med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat, hvor NUXEDXTA markedsføres, drager indehaveren af markedsføringstilladelsen omsorg for, at alle

sundhedspersoner, der forventes at ordinere NUEDEXTA, ved lanceringen og efter lanceringen får udleveret en informationspakke med følgende elementer:

- produktresumé (SPC)
- uddannelsesmateriale til sundhedspersoner
- patientadvarselkort

Uddannelsesmateriale for det sundhedsfaglige personale skal bistå dem med at indhente og vurdere relevante oplysninger om patienten vedrørende præeksisterende komorbiditet og samtidig medicinering, før behandlingen med NUEDEXTA påbegyndes. Desuden skal uddannelsesmateriale til det sundhedsfaglige personale indeholde oplysninger om følgende sikkerhedsproblemer og nødvendige tiltag til mindskelse af risiciene:

- off-label-brug
- allergiske reaktioner
- kardiale effekter (QT-forlængelse), herunder præeksisterende kardiovaskulær sygdom og klinisk vigtige elektrolytforstyrrelser
- lægemiddelinteraktioner, herunder medvirken af CYP2D6-substrater og -hæmmere
- serotonin syndrom
- koadministration af en potent CYP3A4-hæmmer
- stofmisbrug

Patientadvarselkort skal udleveres til alle patienter med anvisning om altid at have det på sig. Kortet skal indeholde oplysninger til det behandlende sundhedsfaglige personale om, at patienten er i behandling med NUEDEXTA og om risikoen for interaktion, når en patient behandles med NUEDEXTA, og en anden behandling tilføjes.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FLASKEKARTON (60 kapsler, hårde) – NUEDEXTA, kapsler, 15 mg/9 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg

dextromethorphan/kinidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 15,41 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

NUEDEXTA, 15 mg/9 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEKARTON (60 kapsler, hårde) – NUEDEXTA, kapsler, 15 mg/9 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg

dextromethorphan/kinidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 15,41 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FLASKEKARTON (60 kapsler, hårde) – NUEDEXTA, kapsler, 23 mg/9 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 23 mg/9 mg

dextromethorphan/kinidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 23,11 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

NUEDEXTA, 23 mg/9 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEKARTON (60 kapsler, hårde) – NUEDEXTA, kapsler, 23 mg/9 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 23 mg/9 mg

dextromethorphan/kinidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 23,11 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON - NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg INDEHOLDER 13 KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg

dextromethorphan/kinidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 15,41 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

13 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Udtagning af kapslerne:

1. Tag fat om fligene over og under (▼▲).
2. Træk kortet ud mod højre (➤).

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/833/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NUEDEXTA, 15 mg/9 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**HYLSTER TIL BLISTER (13 kapsler, hårde) – NUEDEXTA, kapsler, 15 mg/9 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg

dextromethorphan/kinidin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

DAG 1-7

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

START DAG 8

Dag 8

Dag 9

Dag 10

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 15 mg/9 mg

NUEDEXTA, kapsler, hårde, 23 mg/9 mg
dextromethorphan/kinidin



Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage NUEDEXTA
3. Sådan skal du tage NUEDEXTA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NUEDEXTA er et lægemiddel, der indeholder to aktive stoffer:

- Dextromethorphan virker på hjernen.
- Kinidin øger mængden af dextromethorphan i kroppen ved at blokere nedbrydningen af dextromethorphan i leveren.

NUEDEXTA anvendes til behandling af pseudobulbær affekt (PBA) hos voksne. PBA er en neurologisk sygdom kendetegnet af ufrivillige og ukontrollerbare episoder med latter og gråd, som ikke svarer til følelser eller sindsstemning hos den pågældende.

NUEDEXTA kan medvirke til at mindske antallet af episoder med PBA.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage NUEDEXTA

Brug ikke NUEDEXTA

- hvis du er allergisk over for dextromethorphan, kinidin eller et af de øvrige indholdsstoffer i NUEDEXTA (angivet i afsnit 6)
- hvis du tidligere har haft for lavt indhold af blodceller forårsaget af kinidin, kinin eller mefloquin (kan vise sig ved unormal tendens til blødning eller blå mærker)
- hvis du tidligere har haft leversygdom (hepatitis) forårsaget af kinidin
- hvis du har haft lupuslignende syndrom forårsaget af kinidin (kan medføre ledsmerter, hududslæt, overfølsomhed af huden over for sol, og almindelig utilpashed)
- hvis du i forvejen får lægemidler indeholdende kinidin, kinin eller mefloquin. Disse lægemidler anvendes til behandling af malaria eller forstyrrelser i hjerterytmen,
- hvis du har hjerteproblemet "komplet hjerteblok" eller "langt QT-syndrom" eller har haft hjerteproblemet "torsade de pointes"

- hvis du får lægemidlet thioridazin, der anvendes til psykiske sygdomme, men også kan påvirke hjertet
- hvis du er i behandling med MAO-hæmmere (lægemidler mod depression), f.eks. phenelzin eller moclobemid, eller har været det inden for de seneste 14 dage.

Spørg lægen, hvis du ikke er sikker på, om nogen af ovenstående punkter gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før og efter at du tager NUEDEXTA, hvis:

- du eller nogen i familien har eller har haft en hjertesygdom eller hjerteproblemer. Dette lægemiddel kan medføre ændringer i hjerterytmen. Hvis du har visse hjerteproblemer eller får anden medicin, er NUEDEXTA muligvis ikke velegnet til dig, eller lægen vil muligvis overvåge din hjertefunktion, når du påbegynder behandlingen med NUEDEXTA.
- du har symptomer som hjertebanken eller besvimelse, der kan være tegn på hjerteproblemer
- du efter at have taget dette lægemiddel får symptomer på en allergisk reaktion såsom hævelse i halsen eller af tungen, vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, feber, udslæt eller nældefeber
- du får symptomer såsom blå mærker, blødning under huden, næseblødning og/eller eller blødende gummer, da dette kan være tegn på for lavt indhold af blodplader (trombocytopeni)
- du får symptomer såsom gulfarvning af hud eller øjne, mørk urin, kvalme eller opkastning, nedsat appetit, mavesmerter og feber, da dette kan være tegn på lægemiddelforårsaget leverbetændelse (hepatitis)
- du har sygdommen myasthenia gravis (en autoimmun neuromuskulær sygdom, der medfører svaghed og udmattelse)
- du har lever- eller nyreproblemer. Alt efter, hvor svære problemer, du har, vil lægen muligvis nøje overveje, om dette lægemiddel er egnet til dig og overvåge dig tættere for eventuelle bivirkninger
- du har tendens til at falde. Dette lægemiddel kan medføre svimmelhed, og lægen vil muligvis drøftede passende forholdsregler til mindskelse af risikoen for at falde
- du på noget tidspunkt har haft den alvorlige sygdomstilstand "serotoninsyndrom", der kan fremkaldes af visse lægemidler, f.eks. antidepressiv medicin. Symptomerne på serotoninsyndrom er uro, for højt blodtryk, rastløshed, muskelspasmer, sitren og rysten, forhøjet temperatur, svedtendens, kuldeystelser og rysten.
- du tidligere har haft et stofmisbrug. Lægen vil overvåge dig nøje for tegn på misbrug af NUEDEXTA.

Hold op med at bruge NUEDEXTA, og søg straks lægehjælp, hvis du får et eller flere af ovennævnte symptomer.

Børn og unge

NUEDEXTA bør ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med NUEDEXTA

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det.

Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du får nogen af nedenstående lægemidler, da du aldrig må få disse lægemidler, mens du får NUEDEXTA:

- lægemidler indeholdende kinidin, kinin eller mefloquin. Disse lægemidler anvendes til behandling af malaria eller forstyrrelser i hjerterytmen
- thioridazin, et lægemiddel, der anvendes til behandling af skizofreni og psykose og som kan påvirke hjertet
- visse lægemidler mod depression, der kaldes monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), f.eks. phenelzin og moclobemid). Du må ikke få NUEDEXTA, hvis du har fået disse antidepressive lægemidler inden for de sidste to uger. Hvis du holder op med at tage NUEDEXTA, skal der gå mindst 14 dage, før du begynder at få en MAO-hæmmer.

Fortæl det til lægen, hvis du får et af følgende lægemidler, da lægen vil overvåge dig nøje for bivirkninger:

- lægemidler mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol og fluconazol
- lægemidler mod hiv-smitte og aids såsom atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir og fosamprenavir
- lægemidler, der anvendes til behandling af bakterielle infektioner, herunder tuberkulose, og som indeholder clarithromycin, telithromycin, erythromycin eller rifampicin
- lægemidler, mod forskellige hjertesygdomme, således diltiazem, verapamil, digoxin, flecainid og betablokkere (såsom metoprolol)
- lægemidler til forebyggelse af kvalme og opkastning under kemoterapi og efter operationer, såsom aprepitant
- visse lægemidler mod depression, herunder nortriptylin, desipramin, paroxetin, imipramin, amitriptylin og nefazodon
- perikum (et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af depression)
- lægemidler til behandling af skizofreni og andre psykotiske sygdomme, såsom haloperidol, perphenazin, aripiprazol og chlorpromazin
- visse lægemidler, der anvendes til behandling af blodpropper hos patienter med hjertesygdom og risiko for slagtilfælde, såsom ticagrelor og dabigatranetexilat
- tamoxifen, der anvendes til behandling af visse kræftformer
- atomoxetin, der anvendes til behandling af hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse (ADHD)
- lægemidler mod smerter og/eller hoste, såsom kodein og hydrocodon
- lægemidler til behandling af epilepsi eller anfald, såsom fenylethin, karbamazepin og phenobarbital

Lægen vil overvåge dig nøje for bivirkninger og/eller muligvis ændre din dosis af det andet lægemiddel eller af NUEDEXTA.

Brug af NUEDEXTA sammen med mad, drikke og alkohol

Undgå grapefrugtjuice og grapefrugt, mens du får NUEDEXTA, da dette øger risikoen for alvorlige bivirkninger.

Vær forsigtig med alkoholindtagelse, mens du er i behandling med NUEDEXTA, da det kan øge risikoen for bivirkninger såsom svimmelhed og søvnighed.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, planlægger at blive gravid, eller ikke bruger sikker svangerskabsforebyggelse, skal du spørge lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel. Da NUEDEXTA kan medføre skade på det ufødte barn, frarådes det at bruge det, hvis du er gravid eller hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder og ikke anvender svangerskabsforebyggelse. Lægen vil drøfte risici og fordele ved at bruge dette lægemiddel i disse situationer med dig.

Det vides ikke, om de aktive stoffer i NUEDEXTA udskilles i modermælk. Lægen vil afgøre, om du skal tage dette lægemiddel, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

NUEDEXTA kan medføre svimmelhed. Hvis dette sker, skal du undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

NUEDEXTA indeholder lactose

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage NUEDEXTA

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Ved behandlingens start (de første fire uger):

Lægen sætter dig i behandling med NUEDEXTA, kapsler, 15 mg/9 mg, som du skal tage således:

- De første 7 dage af behandlingen: en kapsel dagligt om morgenen.
- Fra den 8. og følgende behandlingsdage: to kapsler dagligt, en om morgenen og en om aftenen, med 12-timers mellemrum.

Efter 4 uger:

Lægen vil vurdere dig nøje. Afhængigt af din reaktion på behandlingen vil lægen enten beslutte:

- at fortsætte behandlingen med NUEDEXTA, kapsler, 15 mg/9 mg, eller
- at give dig en højere dosis og ordinere NUEDEXTA, kapsler, 23 mg/9 mg.

Uanset hvilken styrke af NUEDEXTA, du har fået ordineret:

- fortsæt behandlingen med: to kapsler dagligt (én kapsel hver 12. time).

Anvendelse hos ældre

Der kræves ingen særlig dosistilpasning af NUEDEXTA hos ældre patienter.

Sådan skal du tage NUEDEXTA

Kapslen skal indtages oralt (gennem munden) på omtrent samme klokkeslæt hver dag, enten sammen med et måltid eller mellem måltiderne. Når du får to kapsler inden for 24 timer, skal der gå ca. 12 timer mellem hver.

Hvis du har taget for mange NUEDEXTA tabletter

Kontakt straks lægen, hvis du har taget for mange kapsler.

Bivirkningerne med dette lægemiddel kan optræde oftere eller blive forværret, og lægen vil muligvis tage prøver og undersøge dig nærmere.

Symptomerne på overdosering med dextromethorphan er kvalme, opkastning, sløvhed, bevidstløshed, nedsat vejrtrækning, krampeanfald, øget hjerterytme, irritabilitet og psykose som følge af giftpåvirkning. Andre virkninger er nedsat evne til at koordinere bevægelser (ataksi), ufrivillige øjenbevægelser (nystagmus), muskelspændinger (dystoni), sløret syn og ændrede muskelreflekser. Dextromethorphan kan øge risikoen for serotonin syndrom (se *Advarsler og forsigtighedsregler og Bivirkninger*).

Symptomer på overdosis af kinidin er uregelmæssig hjerterytme og lavt blodtryk. Desuden kan det medføre opkastning, diarré, ringen for ørerne, høretab ved høje toner, svimmelhed, sløret syn, dobbeltsyn, øget lysfølsomhed af øjnene, hovedpine, omtågethed og delirium (karakteriseret ved svækket opmærksomhed, dårlig hukommelse, desorientering og talevanskeligheder).

Hvis du har glemt at tage NUEDEXTA

Hvis du glemmer at tage en eller flere kapsler, må du ikke tage en dobbelt dosis til at erstatte de glemte doser. Tag den næste dosis til sædvanlig tid, og sørg for at der går 12 timer mellem to doser.

Hvis du holder op med at bruge NUEDEXTA

Du må ikke holde op med at tage NUEDEXTA uden at have spurgt lægen, selv om du har fået det bedre. Ophør med behandlingen kan få symptomerne til at vende tilbage.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er lette til moderate. Nogle bivirkninger kan dog være alvorlige og behandlingskrævende.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får svære symptomer, herunder uro, for højt blodtryk, rastløshed, muskeltrækninger og sitren, forhøjet legemstemperatur, stærk svedtendens, kulderystelser eller rysten. Dette kan være tegn på den alvorlige tilstand "serotoninsyndrom".

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker noget af det følgende:

- stærk muskelstivhed (spasticitet)
- meget langsom eller overfladisk vejrtrækning (respirationsdepression) og/eller blå hud.

De hyppigst indberettede bivirkninger er gener fra mave-tarmsystemet (såsom diarré og kvalme), symptomer fra nervesystemet (såsom svimmelhed, hovedpine og søvnighed) og træthed.

Hold op med at tage kapslerne og kontakt straks lægen, hvis du får nogen af ovenstående symptomer.

Nedenfor er givet en liste over alle andre bivirkninger:

Almindelige bivirkninger

(forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- diarré, kvalme
- svimmelhed, hovedpine, døsighed
- træthed

Ualmindelige bivirkninger:

(forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede):

- nedsat appetit
- angst
- forkerte smagsindtryk (dysgeusi), søvnighed (hypersomni), muskelkramper (spasticitet), besvimelse (synkope), faldtendens
- køre- eller søsyge, ringen for ørerne (tinnitus)
- hjerteproblemer såsom langsom, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme eller forandringer på elektrokardiogrammet (EKG – QT-forlængelse)
- mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, tarmluft (flatulens), ubehag i maven, opkastning
- forhøjede leverenzymmer (GGT, AST, ALT)
- udslæt
- muskeltrækninger
- svaghed (asteni), irritabilitet

Sjældne

(forekommer hos indtil 1 ud af 1 000 behandlede):

- nedsat appetit (anoreksi)
- tænderskæren (bruksisme), omtågethed, nedtrykhed, depression, desorientering (f.eks. vanskelighed ved at opfatte tidspunkt og retning eller genkende personer og steder), opvågnen tidligt om morgenen, nedsat følelsesudtryk (affektaffladning), sansebedrag (hallucinationer), pludselige indskydelser (impulsiv adfærd), ligegyldighed, søvnløshed (insomni), rastløshed, søvnforstyrrelser
- balanceforstyrrelse, abnorm koordination, talevanskeligheder (dysartri), bevægelsesforstyrrelser, prikken og stikken/snurren eller følelsesløshed (paræstesi), manglende følesans eller funktion i benene (paraparese), sløvhed
- dobbeltsyn, sløret syn
- hjerteanfald (myokardieinfarkt), hjertebanken

- næseblødning, ondt i halsen, meget langsom eller overfladisk vejrtrækning (respirationsdepression), løbende næse, gaben
- unormal afføring, fordøjelsesbesvær, irritation af maveslimhinden (gastritis), følelsesløshed og abnorm følesans i munden, smerter fra endetarmen, mundtørhed
- galdesten, forhøjet bilirubin i blodet, abnorm leverfunktionsprøve
- rødme af huden (erytem), svedtendens (hyperhidrose), nedsat følesans eller følelsesløshed i ansigtet, nattesved
- muskelstivhed, muskelsmerter (myalgi), nakkesmerter, smerter i lemmerne
- abnormt hyppig vandladning i dagtiden
- seksuel funktionsforstyrrelse
- ubehag i brystet, bryst smerter, kulderystelser, varmefølelse, gangforstyrrelser, influenzalignende sygdom, feber, nedsat iltmætning i blodet
- knoglebrud

Indberetning af bivirkninger

Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte gennem det nationale indberetningssystem, der er anført i [tillæg V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar NUEDEXTA utilgængeligt for børn.

Brug ikke NUEDEXTA efter den udløbsdato, der står på flasken, blisterpakningen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Derved skåner du miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NUEDEXTA indeholder:

- De aktive indholdsstoffer er:
Hver kapsel NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 15,41 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.
Hver kapsel NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, indeholder dextromethorphanhydrobromidmonohydrat svarende til 23,11 mg dextromethorphan og kinidinsulfatdihydrat svarende til 8,69 mg kinidin.

- De øvrige indholdsstoffer er croscarmellosenatrium, cellulose mikrokrySTALLinsk, silica kolloid, lactosemonohydrat, magnesiumstearat og gelatine, titaniumdioxid (E171), jernoxid rød (E172), trykfarve (shellacglasering, propylenglycol, titaniumdioxid (E171)).

Udseende og pakningsstørrelser

Flaske af HD-polyethylen (HDPE) med børnesikret låg af polypropylen. Indeholder 60 hårde kapsler. Hver flaske er pakket i en karton.

Kun for NUEDEXTA, 15 mg/9 m: Blister af klar, PVC-baseret film, lukket med alufolie. Indeholder 13 hårde kapsler. Hver blister er pakket i et hylster. Denne pakning er bestemt til anvendelse i de første 10 dage af behandlingen.

Beskrivelse.

- NUEDEXTA, 15 mg/9 mg, er rødbrune gelatinekapsler, størrelse 1, med påskriften "DMQ/20-10" med hvid trykfarve.
- NUEDEXTA, 23 mg/9 mg, er rødbrune gelatinekapsler, størrelse 1, med påskriften "DMQ/30-10" med hvid trykfarve og tre hvide bånd langs omkredsen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>