

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 15,41 mg af dextrómetorfani og kínidín sulfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 119,1 mg af laktósa (sem mónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Dimmrátt gelhylki, stærð 1 með prentaðri áletrun „DMQ / 20-10“ í hylki bleki á hylkinu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

NUEDEXTA er ætlað til meðferðar einkenna sýndarmænukylfutrufunar (*pseudobulbar affect*, PBA) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4). Verkun hefur aðeins verið rannsökuð hjá sjúklingum með undirliggjandi blandaða hreyfitaugungahrörpun (*amyotrophic lateral sclerosis*) eða heila- og mænisigg (*multiple sclerosis*) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af NUEDEXTA er 15 mg/9 mg einu sinni á dag. Ráðlögð áætlun fyrir skammtatíðrun er tekið saman hér fyrir neðan:

- Vika 1 (dagur 1-7):
Sjúklingurinn skal taka eitt NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki einu sinni á dag, að morgni, fyrstu 7 dagana.
- Vikur 2-4 (dagur 8-28):
Sjúklingurinn skal taka eitt NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki, tvisvar á dag, eitt að morgni og eitt að kvöldi, með 12 klst. millibili, í 21 dag.
- Frá og með viku 4:
Ef klínísk svörun við NUEDEXTA 15 mg/9 mg er viðunandi, skal halda áfram með skammtinn sem var tekinn í viku 2-4.

Ef klínísk svörun með NUEDEXTA 15 mg/9 mg er ekki viðunandi, skal ávísa NUEDEXTA 23 mg/9 mg, til töku tvisvar á dag, eitt að morgni og eitt að kvöldi, með 12 klst. millibili.

Hámarksskammturinn frá og með viku 4 er NUEDEXTA 23 mg/9 mg, tvisvar á dag.

Ef gleymist að taka lyfið ættu sjúklingar ekki að taka annan skammt heldur taka næsta ávísaða skammtinn á venjulegum tíma. Ekki má taka fleiri en 2 hylki á sólarhring, með 12 klst. bili á milli skammta.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum voru ekki nægilega margir sjúklingar á aldrinum ≥ 65 til að ákvarða með vissu hvort svörun þeirra væri frábrugðin að því er varðar öryggi og verkun. Lyfjahvarfarannsókn hjá þessum sjúklingum sýndi svipuð lyfjahvörf hjá sjúklingum < 65 ára og hjá þeim sem voru ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að skammtaöðlun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Þar sem vísbendingar voru um fleiri aukaverkanir hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, er þó ráðlagt að hafa nánara eftirlit með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín./1,73m²), skal meta hugsanlega áhættu af notkun lyfsins á móti lækisfræðilegri þörf (sjá kafla 5.2).

CYP2D6 arfgerð

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með óvirkt CYP2D6 ensím, sem vísað er til sem sjúklinga með hæg umbrot (*Poor Metabolizers* eða PMs). Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með aukna CYP2D6 virkni, sem vísað er til sem sjúklinga með ofurhröð umbrot (*Ultra-rapid Metabolizers* eða UMs), sjá kafla 5.2. Ef ónóg klínísk svörun kemur fram, sjá áætlun um ráðlagða skammtatíðrun.

Börn

Notkun NUEDEXTA á ekki við hjá börnum til meðferðar einkenna sýndarmænukeylfutrufunar.

Lyfjagjöf

Hylkin eru til inntöku á svipuðum tíma dags á hverjum degi. Þegar tekin eru tvö hylki innan sólarhrings, er ráðlagður tími milli skammta 12 klst. Hylkin má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með sögu um blóðflagnafæð af völdum kínídins, kíníns eða meflókíns, lifrabólgu, bælingu beinmergs eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með kínídíni, kíníníni eða meflókíníni (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lengingu QT bils, arfgengt heilkenni langs QT bils eða sögu sem bendir til *torsades de pointes* sleglahraðsláttar (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með þíórídasíni, lyfi sem bæði lengir umtalsvert QT bil og umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2D6. Milliverkun við NUEDEXTA getur valdið auknum áhrifum á QT bil (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sjúklingar með algert gáttasleglarof sem ekki eru með ígræddan gangráð eða sjúklingar sem eru í hættu að fá algert gáttasleglarof (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem nota mónóamínóksídasahemla (MAOI) eða sem hafa tekið MAOI undanfarna 14 daga vegna hættunnar á alvarlegri og mögulega banvænni milliverkun, meðal annars serótónín heilkenni.

Meðferð með mónóaminoxídasahemlum skal ekki hefja fyrr en minnst 14 dögum eftir að notkun NUEDEXTA er hætt (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

NUEDEXTA hentar aðeins til meðferðar við PBA, en ekki við öðrum orsökum tilfinningalegs óstöðugleika. PBA er afleiðing taugasjúkdóma í heila eða heilaskaða og einkennist af ósjálfráðri og stjórnlausri tilfinningatjáningu með hlátri og/eða gráti sem stingur í stúf eða er ekki í samræmi við andlega líðan eða skap sjúklings. Áður en meðferð með NUEDEXTA er hafin þarf að meta sjúklinga að fullu til að staðfesta sjúkdómsgreiningu PBA. Við sjúkdómsgreiningu skiptir mestu máli að undirliggjandi taugasjúkdómur sem þekktur er fyrir að orsaka PBA sé fyrir hendi og að ósjálfráð og stjórnlaus tilfinningatjáning sem endurspeglar ekki andlega líðan eða skap sjúklings sé staðfest.

Blóðflagnafæð

Við stærri skammta en eru í NUEDEXTA getur kínidín valdið ónæmistengdri blóðflagnafæð sem getur verið alvarleg eða banvæn. Hætta á blóðflagnafæð í tengslum við minni skammta kínidíns, eins og eru í NUEDEXTA, er ekki þekkt. Almenn og oft óljós einkenni eins og vægur svíni, hrollur, hiti, ógleði og uppköst, geta komið fram á undan eða með blóðflagnafæð. Hætta skal notkun NUEDEXTA tafarlaust ef fram kemur blóðflagnafæð, nema ef blóðflagnafæðin sé klárlega ekki af völdum lyfsins. Með sama hætti skal ekki hefja meðferð aftur hjá næmum sjúklingum vegna þess að hraðari og alvarlegri blóðflagnafæð en sú fyrri getur komið fram. Ekki ætti að nota lyfið ef grunur leikur á ónæmistengdri blóðflagnafæð vegna virkra efna sem eru svipuð að uppbyggingu, meðal annars kínidín og meflókin, þar sem fram getur komið víxlnæmi. Blóðflagnafæð sem tengist kínidín leysist yfirleitt, en ekki alltaf, innan nokkurra daga eftir að notkun lyfsins sem veldur næmingunni er hætt.

Önnur ofnæmisviðbrögð

Við stærri skammta hefur kínidín einnig verið tengt heikenni sem líkist rauðum úlfum sem kemur meðal annars fram í fjölíðabólgu, stundum með jákvæðu prófi fyrir mótefnum gegn frumukjörnum. Önnur tengsl eru meðal annars útbrot, berkjukrampi, eitlastækkun, rauðalosblóðleysi, smáæðabólga, æðahjúpsbólga, ofsabjúgur, kyrningahrap, sicca heilkenni, vöðvaverkur, hækkuð beinagrindarvöðvaensín í sermi og lungnabólga. Dextrómetorfan getur einnig tengst ofnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsaklaða, ofsabjúg og mæði.

Eiturverkun á lifur

Tilkynnt hefur verið um lifrabólga, meðal annars bólguhnúðarlifrabólgu hjá sjúklingum sem er gefið kínidín, yfirleitt á fyrstu vikum meðferðar. Hiti getur verið forstigseinkenni og einnig getur komið fram blóðflagnafæð og önnur merki um ofnæmi. Hætta skal notkun NUEDEXTA ef lifrabólga kemur fram nema að það tengist klárlega ekki meðferðinni. Í flestum tilvikum gengur þetta til baka þegar notkun kínidíns er hætt.

Áhrif á hjarta

NUEDEXTA getur mögulega valdið QTc lengingu og þar með sleglahraðslætti af tegundinni *torsades de pointes*. Leiðrétta skal kalíum- og magnesíumskort í blóði áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með magni kalíum og magnesíums í sermi á meðan á meðferðinni stendur sé það klínískt ráðlagt. Þegar meðferð með NUEDEXTA er hafin hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá QT lengingu, skal láta fara fram mat á QT bilinu með hjartalínuriti í upphafi og tveimur klst. eftir að fyrsti skammturinn hefur verið gefinn á fastandi maga (nálgun fyrir kínidín T_{max}). Þetta á einnig við um sjúklinga með fjölskyldusögu um óeðlilegt QT, samhliða lyfjagjöf sem lengir QT bilið og sjúklinga með þykkun vinstri slegils (*left ventricular hypertrophy*, LVH) og/eða vanstarfsemi vinstri slegils (*left ventricular dysfunction*, LVD). LVH og LVD eru líklegri hjá sjúklingum með langvinnan háþrýsting, þekktan kransæðasjúkdóm eða sögu um heilaslag.

Sérstaklega skal huga að lyfjum sem notuð eru samhliða sem geta bæði lengt QT bilið og umbrotna fyrst fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá hér á eftir). Mælt er gegn samhliða notkun píórídasíns (sjá kafla 4.3). Gæta verður varúðar þegar NUEDEXTA er gefið með flekainíði, klórprómasíni og halóperidóli. Meta skal áhrif samsetningarinnar á QT bil sjúklingsins með hjartalínuriti fyrir og eftir lyfjagjöf.

Endurmeta skal hjartalínuritíð ef áhættuþættir QT lengingar breytast umtalsvert á meðan að meðferð með NUEDEXTA stendur. Fáí sjúklingar einkenni sem gætu bent til hjartsláttartruflana, t.d. yfirlið eða hjartsláttarónót, skal hætta notkun NUEDEXTA þar til sjúklingurinn hefur verið metinn frekar.

Samhliða notkun CYP2D6 hvarfefna/hemla

Kínidíníð í NUEDEXTA hamlar CYP2D6 hjá sjúklingum þar sem CYP2D6 vantar ekki af erfðafræðilegum ástæðum eða er með litla virkni („þeir sem eru með hæg CYP2D6 umbrot“ sjá „Lyfjaerfðafræði“ í kafla 5.2). Vegna þessara áhrifa á CYP2D6, getur uppsöfnun innihaldsefna móðurlýfs og/eða það að hvarfefni myndast ekki haft áhrif á öryggi og/eða verkun lyfja sem notuð eru samhliða NUEDEXTA sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá kafla 4.5). Forðast skal lyf sem eru háð umbroti CYP2D6 á meðan á meðferð með NUEDEXTA stendur, einkum þau sem hafa tiltölulega þröngt lækningalegt hlutfall, og leiðbeina verður sjúklingum samkvæmt því. Þegar samhliða notkun lyfs sem er hvarfefni CYP2D6 er talin nauðsynleg, skal minnka skammt CYP2D6 hvarfefnisins eins og við á í samræmi við lyfjahvörf viðkomandi hvarfefnis (sjá kafla 4.5). Endurskoðun á lyfjatöku sjúklings er því mikilvægur þáttur í mati á sjúklingi sem fyrirhugað er að veita meðferð með NUEDEXTA.

Serótónín heilkenni

Þegar NUEDEXTA er notað ásamt öðrum serótónínvirkum lyfjum, getur hættan á „serótónín heilkenni“ aukist vegna lyfhrifafræðilegrar milliverkunar. Einkenni um serótónín heilkenni eru meðal annars breytt andlegt ástand, háþrýstingur, eirðarleysi, vöðvakippir, hitanækkun, aukin viðbrög, svitamyndun, hrollur og skjálfti. Hætta skal meðferð ef þessi einkenni koma fram. Samtímis notkun með mónóamínóoxídasahemlum er óheimil (sjá kafla 4.3). Þríhringlaga geðdeyfðarlyf (TCA t.d. desipramín, nortriptýlín, imipramín, amitriptýlín) umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 og valda því einnig lyfjahvarfafræðilegri milliverkun við kínidín. Með tilliti til lyfhrifafræðilegra og lyfjahvarfafræðilegra milliverkana er ekki mælt með samhliða notkun NUEDEXTA og þríhringlaga geðdeyfðarlyfja vegna aukinnar hættu á serótónín heilkenni (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI).

Sundl

NUEDEXTA getur valdið sundli (sjá kafla 4.8). Gera skal varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á falli, einkum hjá sjúklingum með hreyfihömlun sem hefur áhrif á göngulag eða með sögu um föll.

Andkólnvirk áhrif kínidíns

Fylgjast verður með sjúklingum vegna versnandi klínískis ástands vöðvaslensfárs og annars ástands sem gæti versnað með andkólnvirkum áhrifum.

Lyfjamisnotkun og fíkn

Dextrómetorfan er ósamkeppnisfær N-methýl-D-aspartat (NMDA) blokki með litla sækni og sigma-1 viðtakaörvi sem hefur ekki verið rannsakaður kerfisbundið hjá dýrum eða mönnum vegna möguleika á misnotkun, þoli eða líkamlegri fíkn. Hins vegar hefur verið tilkynnt um misnotkun dextrómetorfans, aðallega hjá unglingum.

Vegna mögulegrar misnotkunar dextrómetorfans, skulu læknar meta sjúklinga með tilliti til sögu um lyfjamisnotkun og fylgjast vel með slíkum sjúklingum í leit að merkjum um misnotkun eða ofnotkun (t.d. þolmyndun, skammtaaukning, lyfjasækin hegðun).

Auk þess skal fylgjast reglulega með viðhaldi klínískrar verkunar og þoli sjúklinga gagnvart NUEDEXTA til lengri tíma til að ganga úr skugga um að lyfið sé áfram til hagsbóta.

Viðvörðun vegna laktósa

NUEDEXTA inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Mónóamínóxídasahemlar (MAOI)

Ekki má nota NUEDEXTA með mónóamínóxídasahemlum, eins og fenelzín og móklóbemíð eða hjá sjúklingum sem hafa notað mónóamínóxídasahemla á undanförunum 14 daga vegna hættu á serótónín heilkenni (sjá kafla 4.3).

CYP3A4 hemlar

Kínidín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Gera má ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf sem hamlar CYP3A4 geti aukið magn kínidíns í blóði, sem gæti aukið hættuna tengda lengingu QTc bils. Forðast skal öfluga og miðlungi öfluga CYP3A4 hemla á meðan á meðferð með NUEDEXTA stendur. Þeir eru meðal annars, en ekki takmarkað við, atazanavír, klaritrómýsín, indínavír, itrakónasól, ketókónasól, nefazodón, nelfínavír, ritónavír, sakínavír, telitrómýsín, amprenavír, aprepítant, diltiazem, erýtrómýsín, flúkónasól, fósamprenavír, greipaldinsafi og verapamíl. Ef samhliða meðferð með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum er talin nauðsynleg, er ráðlagt að fram fari mat á QT bili með hjartalínuriti áður en NUEDEXTA er gefið og á viðeigandi tímapunkti (tímapunktum) eftir það.

Lifraensímurkjar

Kínidín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Öflugir CYP3A4 virkjar (t.d. rifampísín, fenýtoín, fenóbarbítal, karbamasepín, jónsmessurunni/*Hypericum perforatum*) geta hraðað umbroti kínidíns og valdið með því minni plasmabéttni og þar með minni CYP2D6 hemlun. Þetta getur valdið minni styrk, hugsanlega minni en sem nemur lækningalegum styrk dextrómetorfans í blóðvökva, og minni verkun NUEDEXTA.

CYP2D6 hvarfefni

Kínidín er öflugur CYP2D6 hemill. Meðferð með NUEDEXTA getur þar af leiðandi valdið hækkun í blóðvökva og uppsöfnun lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2D6. CYP2D6 hvarfefni eru meðal annars tilteknir beta-blokkar eins og metóprólól, geðlyf eins og halóperidól, perfenasín og aripíprasól, geðdeyfðarlyf eins og nortriptýlín, imipramín, amitryptilín og desipramín, krabbameinslyfið tamoxifen og noradrenalinferjuhemillinn atómoxetín. Ekki má gefa tíórídasín sem er CYP2D6 hvarfefni sem lengir einnig QT bil (sjá kafla 4.3). Samhliða notkun flekainíðs, klórópróomasíns eða halóperidóls, sem eru einnig CYP2D6 hvarfefni sem lengja QT bil, skal fara fram með varúð (sjá kafla 4.4).

Áhrif forlyfja með verkun tengda umbrotsefnum sem til verða fyrir milligöngu CYP2D6 (til dæmis kódeín og hýdrókóðón, en verkja- og hóstastillandi áhrif þeirra virðast vera fyrir milligöngu morfíns annars vegar og hýdrómorfóns hins vegar), geta minnkað umtalsvert af völdum NUEDEXTA vegna hömlunar CYP2D6 og þar af leiðandi skerðist myndun virka umbrotsefnisins.

Milliverkun við desipramíð og paróxetín hafa verið rannsakaðar í klínískum samanburðarrannsóknum með stærri skammtasamsetningu dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/ kínidín 26 mg) en er að finna í þessu lyfi. Niðurstöðum rannsóknarinnar er lýst hér eftir. Engar aðrar milliverkanir við CYP2D6 hvarfefni voru rannsakaðar.

Desipramín (CYP2D6 hvarfefni)

Þríhringlaga geðdeyfðarlyfið (TCA) desipramín umbrotnar aðallega fyrir tilstuðlan CYP2D6. Gerð var rannsókn á milliverkun lyfja milli stærri skammtasamsetningar dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg) og desipramíns 25 mg. Skammtasamsetningin dextrómetorfan/kínidín jók magn desipramíns við stöðugt ástand u.þ.b. 8-falt. Ekki er mælt með samhliða notkun NUEDEXTA og TCA-lyfja (sjá kafla 4.4).

Paroxetín (CYP2D6 hemill og hvarfefni)

Sértæki serótónín endurupptökuhemillinn (SSRI) paroxetín umbrottnar aðallega fyrir tilstuðlan CYP2D6 og er einnig öflugur CYP2D6 hemill. Í rannsókn á milliverkun lyfja var stærri skammtasamsetningu dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg) bætt við paróxetín við stöðugt ástand. Útsetning fyrir paroxetíni (AUC_{0-24}) jókst 1,7 sinnum og C_{max} jókst 1,5 sinnum. Ef ávísað er NUEDEXTA og paroxetíni samhliða, skal minnka upphafsskammt paroxetíns. Paroxetín skammtinn er svo hægt að aðlaga klínískri svörun. Hins vegar er ekki mælt með stærri skammti en 35 mg/dag.

NMDA viðtakablokki (memantín)

Bæði dextrómetorfan og memantín eru *N*-metýl-D-aspartat (NMDA) viðtakablokkar sem gætu fræðilega valdið samleggjandi áhrifum í NMDA viðtökum og mögulega aukið tíðni aukaverkana. Gerð var rannsókn á milliverkun lyfja milli stærri skammtasamsetningar dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg) og memantíns 20 mg/dag. Enginn marktækur munur var á plasmastyrk dextrómetorfans og dextrorfans áður en memantín var gefið og engin áhrif komu fram á plasmastyrk memantíns fyrir og eftir lyfjagjöf með dextrómetorfani/kínidíni. Plasmastyrkur kínidíns jókst um 20-30% þegar memantíni var bætt við. Engar lyfhrifafræðilegar milliverkanir saust.

Digoxín og önnur P-glýkóprótein hvarfefni

Kínidín er P-glýkóprótein hemill. Samhliða lyfjagjöf kínidíns með digoxíni, sem er P-glýkóprótein hvarfefni, veldur allt að tvöföldun styrk digoxíns í sermi. Fylgjast verður náið með plasmastyrk digoxíns hjá sjúklingum sem nota NUEDEXTA samhliða, og minnka verður digoxín skammtinn eins og nauðsynlegt þykir. Önnur P-gp hvarfefni sem gætu kallað á skammtaminnkun eru meðal annars tikagrelor og dabigatran-etexilat.

Alkóhól

Gæta skal varúðar þegar lyfið er notað með áfengi eða öðrum lyfjum sem hafa miðlæg áhrif sem gætu aukið hættuna á aukaverkunum eins og svefnhöfða og sundl.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar fíggja fyrir um notkun NUEDEXTA á meðgöngu. Dýrarannsóknir (rottur og kanínur) hafa sýnt eitruverkun á æxlun, þar á meðal vansköpunarmyndandi áhrif og fósturdauða (sjá kafla 5.3).

Þetta lyf getur valdið fósturskaða og notkun þess er því ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Kínidín skilst út í móðurmjólk og ekki er þekkt hvort dextrómetorfan skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með NUEDEXTA.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu engin áhrif fram á frjósemi hjá karl- og kvenrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NUEDEXTA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við mögulegum áhrifum tengdum miðtaugakerfinu svo sem svefnhöfði, sundl og yfirlið eða skert sjón (sjá kafla 4.8), og þeim skal ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum komi þessi einkenni fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Öryggi NUEDEXTA var rannsakað í tvíblindri, slembivalinni, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu á 12 vikna tímabili hjá 326 sjúklingum með PBA og undirliggjandi blandaða hreyfitaugungahrönnun (60%) eða heila- og mænusigg (40%) og í opnum framhaldsfasa eftirfylgni hjá undirhópi sjúklinga í þessari rannsókn (253 sjúklingar) í 84 daga til viðbótar.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru meltingartruflanir (s.s. niðurgangur, ógleði), einkenni frá taugakerfi (s.s. sundl, höfuðverkur, svefnhöfði) og þreyta.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir með NUEDEXTA, m.a. vöðvasíspennu, öndunarbælingu og minni súrefnismettun í blóði.

Tíu sjúklingar hættu þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana, einn þeirra vegna alvarlegra aukaverkana (versnandi vöðvasíspennu).

Tafla með samantekt aukaverkana

Aukaverkanirnar sem talðar voru að minnsta kosti mögulega tengdar meðferð með NUEDEXTA í samanburðarrannsókninni og opnum framhaldsfasa eftirfylgni fyrrgreindrar klínískrar rannsóknar eru talðar upp hér fyrir neðan eftir líffærum og tíðni.

- mjög algengar ($\geq 1/10$)
- algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Fokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Minnkun matarlyst
	Mjög sjaldgæfar	Lýstarstol
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Kvíði
	Mjög sjaldgæfar	Gnistur tanna, ringlun, geðdeyfð, þunglyndi, vistarfirring, vakna snemma á morgnana, flatt geðslag, ofskynjanir, hvatvís hegðun, tómlæti, svefnleysi, óeirð, svefntruflanir
Taugakerfi	Algengar	Sundl, höfuðverkur, svefnhöfði
	Sjaldgæfar	Truflað bragðskyn, svefnsækni, vöðvasíspenna, yfirlið, fall
	Mjög sjaldgæfar	Truflað jafnvægisskyn, óeðlileg samhæfing, tormæli, hreyfiröskun, náladofi, helftarveiklun (<i>paraparesis</i>), slæving
Augu	Mjög sjaldgæfar	Tvísýni, óskýr sjón
Eyru og vöndarhús	Sjaldgæfar	Hreyfiveiki, eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	Fyrsta stig gáttasleglarofs, QT lenging í hjartalínuriti
	Mjög sjaldgæfar	Kransæðastífla, hjartsláttartruflanir, aukaslög frá sleglum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Blóðnasir, verkur í koki og barka, öndunarbæling, nefrennsli, geispi
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur, ógleði
	Sjaldgæfar	Kviðverkur, hægðatregða, munnþurrkur, vindgangur, óþægindi í maga, uppköst
	Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar hægðir, meltingartruflanir, magabólga, vannæmi í munni, náladofi í munni, endaparmsverkur, þurr tunga

Fokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Aukin lifrarensím (GGT, AST, ALT)
	Mjög sjaldgæfar	Gallsteinaveiki, aukið bilirúbín í blóði, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot
	Mjög sjaldgæfar	Roði, ofsviti, vannæmi í andliti, nætursviti
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar
	Mjög sjaldgæfar	Stirðleiki í stoðkerfi, vöðvaverkur, verkur í hálsi, verkur í útlimum
Nýru og þvágfæri	Mjög sjaldgæfar	Tíð þvaglát
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Skert kyngeta
Almennar aukaverkanir aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Þröttleysi, skapstyggð
	Mjög sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti, verkur fyrir brjóst, hrollur, hitatilfinning, brenglun á göngulagi, flensulík einkenni, hitasótt, minni súrefnismetun
Áverkar og eitranir	Mjög sjaldgæfar	Meiðsli á beinagrind

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Mat og meðferð ofskömmtnunar er byggð á reynslu af báðum efnispáttunum fyrir sig, dextrómetorfani og kínidíni. Kínidín hamlar umbróti dextrómetorfans þannig að aukaverkanir ofskömmtnunar með NUEDEXTA gætu verið verri eða þrálátari miðað við ofskömmtnun með dextrómetorfani eingöngu.

Við þróun lyfsins voru skammtasamsetningar dextrómetorfans/kínidíns með allt að 6-falt stærri skammti af dextrómetorfani og 12-falt stærri skammti af kínidíni rannsakaðar. Algengustu aukaverkanirnar voru væg til miðlungi alvarleg ógleði, sundl og höfuðverkur.

Dextrómetorfani

Aukaverkanir við ofskömmtnun með dextrómetorfani voru meðal annars ógleði, uppköst, sljóleiki, dá, öndunarbæling, flog, hraðsláttur, oförvun og geðrof vegna eitrunar. Aðrar aukaverkanir voru meðal annars hreyfiglöp, augntín, vöðvaspennnutruflun, óskýr sjón og breytt viðbrögð í vöðvum. Dextrómetorfani getur aukið hættuna á serótónín heilkenni og þessi hættu eykst við ofskömmtnun, einkum þegar það er tekið með öðrum serótónvirkum lyfjum, SSRI-lyfjum eða þríhringlaga geðdeyfðarlyfjum.

Kínidín

Helstu áhrif bráðrar ofskömmtnunar eru óreglulegur sleglataktur og lágþrýstingur. Önnur merki um ofskömmtnun eru meðal annars uppköst, niðurgangur, eyrnasuð, skert heyrn á hátíðnisviði, svimi, óskýr sjón, tvísýni, ljósfælni, höfuðverkur, ringlun og óráð.

Við meðferð á hjartsláttaróreglu eða maláriu eru meðferðarskammtar af kínidíni almennt ≥ 10 -falt stærri en kínidín skammturinn í þessu lyfi, en mögulegt er að fram komi banvæn hjartsláttaróregla, meðal annars *torsades de pointes*, við útsetningu við kínidíni sem kanna að verða við ofskömmtun með NUEDEXTA.

Meðferð við ofskömmtun

Kínidín

Meðferð áhrifa á hjarta (blóðaflfræðilega óstöðugur fjölbreyttinn seglahraðsláttur (meðal annars *torsades de pointes*)) felst annað hvort í tafarlausrí rafvendingu eða tafarlausum hraðslætti með gervigangráði. Önnur lyf við hjartsláttaróreglu með virkni í I. flokki (prókainamíð) eða III. flokki ætti (ef mögulegt) að forðast. Meðferð við lágþrýstingi og öðrum merkjum og einkennum skal vera meðferð einkenna og stuðningsmeðferð. Lyfjagjöf með virkjuðum lyfjakolum í hefðbundnum skömmtum með 1 g/kg, á 2 til 6 klst. fresti hrært upp í vökva með 8 ml/kg af kranavatni gæti aukið brotthvarf kínidíns úr líkamanum. Forðast skal þessa meðferð ef fyrir hendi er garnastífla. Ekki hefur verið sýnt fram á að þvagsýring og skilun hafi skilað árangri. Hætta skal gjöf lyfja sem seinka brotthvarfi kínidíns (símetidín, kolefnisvatnsleysihemlar, þíasín þvagræsilyf) nema þau séu klárlega nauðsynleg.

Dextrómetorfan

Meðferð við ofskömmtun dextrómetorfans ætti að beina að einkennum og stuðningi. Magaskolun getur komið að gagni.

5. LYFJAFRÆÐILEGIR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX59

Dextrómetorfan hýdróbrómíð er lyfjafræðilega virka efnið með áhrifum á miðtaugakerfið. Kínidínsúlfat er sértækur hemill CYP2D6-haðs oxandi umbrots sem notað er til að auka aðgengi dextrómetorfans í blóðrásinni.

Verkunarháttur

Nákvæmt ferli meðferðaráhrifa dextrómetorfans hjá sjúklingum með sýndarmænukylfutrufun er ekki þekkt. Kínidín eykur plasmabætti dextrómetorfans með því að hemja með samkeppnishæfum hætti cýtókróm P450 2D6 (CYP2D6), sem hvetur meiriháttar umbrotsferli fyrir dextrómetorfan.

Lyfhrif

Dextrómetorfan er sigma-1 viðtakaörvi og ósamkeppnisfær NMDA viðtakablokki. Auk þess hefur hann tengsl við serótónínferjuna (SERT) og við 5-HT1B/D viðtaka. Með bindingu við NMDA, sigma-1, serótónínferju og 5-HT1B/D viðtaka, er talið að dextrómetorfan hafi stýrandi áhrif á taugaboð sem fela í sér glútamat, mónóamín (þ.m.t. serótónín), svo og starfsemi jónaganga.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun dextrómetorfans/kínidíns við meðferð PBA í þremur tvíblindum, fjölsetra klínískum samanburðarrannsóknunum með slembivali hjá einstaklingum með PBA og undirliggjandi blandaða hreyfitaugungahrörnun (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) eða heila- og mænusigg (*multiple sclerosis*, MS). Sjúklingar sem hæfir voru til þátttöku höfðu fengið greiningu um PBA sem skilgreind var sem köst ósjálfráðrar, stjórnlausrar tilfinningatjáningar með hlátri og/eða gráti sem stakk í stúf eða var ekki í samræmi við andlega líðan eða skap.

Í öllum rannsóknunum voru endapunktur verkunar „talning atvika hláturs og gráts“ (PBA atvik) og einkunnir einstaklinga gefnar á mælikvarða *Center for Neurologic Studies-Lability Scale* (CNS-LS), sem eru viðurkenndur 7-atriða spurningalisti sem veitir magnmælingu fyrir tíðni og alvarleika PBA. CNS-LS stig eru á bilinu frá að lágmarki 7 (engin einkenni) og til að hámarki 35.

- Lykilrannsókn (07-AVR-123)

Í þessar 12 vikna rannsókn með samanburð við lyfleysu, voru 326 einstaklingar með PBA og undirliggjandi ALS eða MS slembivaldir til að fá NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110), eða lyfleysu (n=109) í 12 vikur.

Einstaklingarnir voru á aldrinum 25 til 80 ára og meðalaldurinn u.þ.b. 51 ára. Um 74% voru af hvítum kynstofni, 4% voru blökkumenn, 1% var asískur og 19% voru af spænskum uppruna. 60% einstaklinga voru með undirliggjandi ALS og 40% einstaklinga voru með undirliggjandi MS. Allir einstaklingarnir voru með klínískt marktæk PBA einkenni sem skilgreind voru sem CNS-LS stig 13 eða hærra.

Meðalgrunnigildi fjölda daglegra PBA atvika (reiknað út frá heildarfjölda atvika sem tilkynnt var um í allt 7 daga fyrir meðferð) voru 4,7 fyrir NUEDEXTA 23 mg/9 mg hópinn, 6,8 fyrir NUEDEXTA 15 mg/9 mg hópinn og 4,5 fyrir lyfleysuhópinn.

Meðalgrunnigildi CNS-LS einkunnar var 19,8 hjá NUEDEXTA 23 mg/9 mg hópnum, 21,0 hjá NUEDEXTA 15 mg/9 mg hópnum og 19,9 hjá lyfleysuhópnum.

Til að unnt væri að meta upplýsingar yfir lengri tíma var 253 einstaklingum sem luku tvíblinda rannsóknarfasanum boðið að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn og fá NUEDEXTA 23 mg/9 mg í 84 daga til viðbótar.

Tíðni PBA atvika samkvæmt „talningu atvika“ hjá báðum NUEDEXTA meðferðarhópnum minnkaði umtalsvert á meðan á rannsókninni stóð með stigminnkun um annars vegar 47% og hins vegar 49% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$ fyrir báða hópana).

Meðal CNS-LS einkunn með aðferð minnstu kvaðranta var umtalsvert lægri í lok meðferðar hjá báðum meðferðarhópnum miðað við lyfleysu (8,2 stig, lækkun fyrir NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 7,5 stiga lækkun fyrir NUEDEXTA 15 mg/9 mg, 5,7 stiga lækkun fyrir lyfleysu). P-gildið fyrir NUEDEXTA 23 mg/9 mg á móti lyfleysu var $p=0,0002$ og fyrir NUEDEXTA 15 mg/9 mg á móti lyfleysu var $p=0,008$.

12-vikna opni fasi rannsóknarinnar (þar sem allir einstaklingar fengu NUEDEXTA 23 mg/9 mg) sýndi fram á varanleika verkunarinnar sem fram kom á tímabilinu með samanburði við lyfleysu.

- Rannsóknir með stærri skammtasamsetningum af dextrómetorfani/kínidíni

Tvær viðbótar fasa III rannsóknir voru gerðar með stærri skammtasamsetningu af dextrómetorfani 23 mg/kínidíni 26 mg. Stærri skammturinn af kínidíni sem notaður var í þessum rannsóknum hefði valdið u.þ.b. 1,6 falt meiri útsetningu fyrir dextrómetorfani en með NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Sú fyrri var 4-vikna rannsókn hjá einstaklingum með PBA með undirliggjandi ALS, sú seinni var 12 vikna -rannsókn hjá einstaklingum með undirliggjandi MS. Í báðum rannsóknunum var mæling megin rannsóknarniðurstöðunnar, CNS-LS, og mæling aukarannsóknarniðurstöðunnar, „fjöldi atvika hláturs og gráts“, marktækt minni með dextrómetorfani/kínidíni samsetningunni.

Í 12 mánaða opinni rannsókn á öryggi var notaður stærri skammtur af samsetningunni dextrómetorfani 23 mg/kínidíni 26 mg hjá 553 einstaklingum með PBA í tengslum við þrjátíu og fjóra mismunandi taugakvilla. U.þ.b. 30% af þátttakendum í rannsókninni voru greindir með annað en ALS og MS, meðal annars heilaslag, áverkategd meiðsli í heila, Parkinsonveiki, Alzheimer-sjúkdóm og önnur vitglöp, ágenga hreyfitaugungahrörnun, ágenga mænukylfulömun og versnandi ofankjarnalömun. Aðeins var safnað upplýsingum um öryggi í þessari rannsókn. Engin ný hættumerki komu fram.

- Rannsóknir til að meta áhrif á hjarta

Áhrif NUEDEXTA 23 mg/9 mg (í sjö skammta í röð) á QTc lengingu voru metin í ítarlegri, tvíblindri (nema hvað varðar moxifloxaín) slembivalinni rannsókn, með samanburði við lyfleysu og jákvæðum samanburði (400 mg moxifloxaín) með víxlun á QT hjá 50 fastandi eðlilegum heilbrigðum körlum og konum með arfgerð þeirra sem eru með hröð CYP2D6 umbrot (*Extensive Metabolizers* eða EM). Meðalbreytingar á QTcF voru 6,8 ms fyrir NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg og 9,1 ms fyrir jákvæða samanburðarviðmiðið (moxifloxaín). Hámarksmeðalmismunur (95% efri mörk öryggisbils) frá lyfleysu eftir leiðréttingu á grunnildi var 10,2 (12,6) ms. Þessi prófunarskammtur var nægilegur til að vera dæmigerður fyrir útsetningu við stöðugt ástand hjá sjúklingum með arfgerð þeirra sem eru með hröð CYP2D6 umbrot.

Áhrif skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar af dextrómetorfani /kínidín (23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg, í sjö skammta í röð) á QTc lengingu voru metin í slembivalinni, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu og víxlun og að auki opnum jákvæðum samanburðararmi (400 mg moxifloxaín) hjá 36 heilbrigðum sjálfbodaliðum. Hámarksmeðalmismunur (95% efri mörk öryggisbils) frá lyfleysu eftir leiðréttingu á grunnildi var 10,2 (14,6) og 18,4 (22,7) ms eftir dextrómetorfani/kínidín skammta með 23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg, hvert fyrir sig. Skammtarnir sem voru stærri en meðferðarskammtar voru nægilegir til að vera dæmigerðir fyrir aukningu útsetningar fyrir kínidíni vegna millilyfja milliverkana og vanvirkni líffæra.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á NUEDEXTA hjá öllum undirhópum barna við PBA (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir staka og endurtekna samsetta skammta af NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg, fékk rannsóknarþýðið næstum 20-falda aukningu útsetningar fyrir dextrómetorfani samanborið við einstaklinga sem fengu dextrómetorfani án kínidíns.

Eftir endurtekna skammta af NUEDEXTA 23 mg/9 mg og NUEDEXTA 15 mg/9 mg, náðist hámarksstyrkur dextrómetorfans í plasma (C_{max}) u.þ.b. 3 til 4 klst. eftir lyfjagjöf og hámarksstyrkur kínidíns í plasma náðist u.þ.b. 2 klst. eftir lyfjagjöf.

Hjá þeim sem eru með hröð umbrot (EMs), hækkuðu C_{max} og AUC_{0-12} meðalgildi fyrir dextrómetorfani og dextrorfan þegar skammtar af dextrómetorfani jukust úr 15 mg í 23 mg og C_{max} og AUC_{0-12} meðalgildi fyrir kínidín voru svipuð.

Meðal C_{max} kínidíns í plasma eftir lyfjagjöf NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvisvar á dag hjá einstaklingum með PBA var 1 til 3% af meðferðarstyrk sem næst við notkun gegn hjartsláttartruflunum (2 til 5 µg/ml).

Nota má NUEDEXTA án tillits til máltíða þar sem matur hefur ekki umtalsverð áhrif á útsetningu fyrir dextrómetorfani og kínidíni.

Dreifing

Eftir lyfjagjöf með samsettu lyfinu er próteinbinding að mestu leyti eins og eftir lyfjagjöf með stökum innihaldsefnum lyfsins. Um 60-70% dextrómetorfans binst próteini og um 80-89% kínidíns binst próteini.

Umbrot og brotthvarf

Dextrómetorfani umbrotnar hratt fyrir tilstilli CYP2D6 í aðalumbrotsefni þess, dextrorfan, sem breytist hratt í glúkúróníð og hverfur brott um nýru. Kínidín þáttur NUEDEXTA hamlar sértækt CYP2D6-

háðu oxandi umbroti dextrómetorfans og eykur þar með plasmabéttni dextrómetorfans. Þegar kínidín er fyrir hendi eru CYP3A4-háð oxandi umbrot talin gegna mikilvægara hlutverki við brotthvarf dextrómetorfans.

Þegar NUEDEXTA 23 mg/9 mg var gefið 14 einstaklingum með hröð umbrot, var helmingunartími brotthvarfs dextrómetorfans 18,8 klst. og helmingunartími brotthvarfs kínidíns var 9,6 klst.

Kínidín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Það eru nokkur hýdroxýleruð umbrotsefni kínidíns. Aðalumbrotsefnið er 3-hýdroxýkínidín, sem er talið að minnsta kosti að helmingi jafn lyfjafræðilega virkt og kínidín með tilliti til áhrifa hjarta svo sem QT lengingar. Fyrir liggja takmarkaðar upplýsingar um umfang áhrifa CYP3A4 hemla á lyfjahvarfafræðilegar breytur kínidíns og umbrotsefna þess, meðal annars möguleg uppsöfnun við stöðugt ástand.

Þegar pH-gildi þvags er minna en 7, skilst um 20% af því kínidíni sem er gefið óbreytt út í þvagini, en hlutfallið fellur niður í 5% þegar þvagið er basískara. Úthreinsun um nýru felur í sér bæði gaukulsíun og virka pípluseytingu, sem stjórnað er með (pH-háðu) endurfrásogi í píplum.

Línulegt/ólínulegt samband

Plasmabéttni dextrómetorfans og dextrorfans eru í réttu hlutfalli við dextrómetorfán skammt þegar til staðar er fastur skammtur af kínidíni eins og í NUEDEXTA. Plasmabéttni kínidíns eru í réttu hlutfalli við kínidín skammt.

Rannsóknir *in vitro* á milliverkun CYP P450

Geta dextrómetorfans og kínidíns til að hamla eða hvetja cytókrom P450 *in vitro* var metin í netbólum í mönnum. Dextrómetorfán hamlaði ekki (<20% hömlun) neitt þeirra samsætuensíma sem prófuð voru: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4 í netbólum úr lifur í mönnum við allt að 5 µM styrk. Kínidín hamlaði ekki (<30% hömlun) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, eða CYP3A4 í netbólum úr mönnum við allt að 5 µM styrk. Kínidín hamlaði CYP2D6 við helming hámarkshamlandi styrk (IC₅₀) um minna en 0,05 µM. Hvorki dextrómetorfán né kínidín voru hvetjandi á CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 í lifrarfrumum úr mönnum við styrk allt að 4,8 µM.

Rannsóknir á milliverkunum flutningsefna *in vitro*

Byggt á niðurstöðum rannsókna á hömlun flutningsefna er ekki búist við lyfjamilliverkunum í tengslum við hömlun dextrómetorfán á P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eða BSEP meðan á meðferð með NUEDEXTA stendur. Dextrómetorfán hefur reynst vera vægur/miðlungs mikill hemill OCT1 flutningsefnisins *in vitro*. Klínískt vægi þessara upplýsinga varðandi lyf sem eru hvarfefni OCT1, svo sem metformíns, er ekki þekkt.

Byggt á heimildum er ekki búist við lyfjamilliverkunum af vöðum hömlunar kínidíns á OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 og MATE2-K.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Lyfjahvörf dextrómetorfans/kínidíns hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára) þó slíkir sjúklingar hafi tekið þátt í klínísku áætluninni (14% ≥65 ára, 2% ≥75 ára).

Í lyfjahvarfagreiningu hóps 170 einstaklinga (148 einstaklingar <65 ára og 22 einstaklingar ≥65 ára) sem fékk dextrómetorfán 23 mg/kínidín 26 mg komu fram svipuð lyfjahvörf hjá einstaklingum <65 ára og hjá þeim sem voru ≥65 ára.

Kyn

Í lyfjahvarfagreiningu hóps byggðri á upplýsingum frá 109 einstaklingum (75 körlum og 34 konum) kom ekki fram neinn kynjamunur að því er varðar lyfjahvörf dextrómetorfans/kínidíns.

Kynþáttur

Í lyfjahvarfagreiningu með tilliti til kynþáttar hjá 109 einstaklingum (21 hvítir; 71 af spænskum uppruna; 18 blökkumenn) kom ekki fram neinn munur milli kynstofna að því er varðar lyfjahvörf dextrómetorfans/kínidíns.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á samsettu skammti með dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg tvisvar á dag hjá 12 einstaklingum með vægt (CLCR 50-80 ml/mín.) eða miðlungi skerta (CLCR 30-50 ml/mín.) lifrarstarfsemi (6 í hvorum hópi) samanborið við 9 heilbrigða einstaklinga (af sama kyni, aldri og þyngdarbili og einstaklingarnir með skerta starfsemi), kom fram lítill munur á lyfjahvörfum kínidíns eða dextrómetorfans miðað við heilbrigða einstaklinga. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar um er að ræða vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Dextrómetorfan/kínidín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á samsettu skammti með dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg tvisvar á dag hjá 12 einstaklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi (samkvæmt Child-Pugh aðferðinni, 6 í hvorum hópi) samanborið við 9 heilbrigða einstaklinga (af sama kyni, aldri og þyngdarbili og einstaklingarnir með skerta starfsemi), kom fram að einstaklingar með miðlungi skerta lifrarstarfsemi voru með svipað AUC og C_{max} fyrir dextrómetorfan og úthreinsun miðað við heilbrigða einstaklinga. Vægt eða miðlungi skert lifrarstarfsemi hafði lítill áhrif á lyfjahvörf kínidíns. Úthreinsun kínidíns er óbreytt þótt hún valdi auknu dreifingarmagni sem leiðir til aukningar heilmingunartíma brotthvarfs. Hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi kom fram aukin tóni aukaverkana. Þess vegna er ekki talin þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt til miðlungi skerta lifrarstarfsemi þó að hafa skuli í huga aukið eftirlit með aukaverkunum hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar skammtar eru auknar, sé þess þörf, hjá þessum sjúklingum. Hvorki dextrómetorfan eitt sér né dextrómetorfan/kínidín hefur verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjaerfðafæði

Kínidín þættinum er ætlað að hamla CYP2D6 þannig að hægt sé að ná meiri útsetningu fyrir dextrómetorfani miðað við að dextrómetorfan sé gefið eitt sér. Um það bil 7-8% einstaklinga af hvítum kynstofni, 3-6% af svörtum, afrískum uppruna, 2-3% af arabískum uppruna og 1-2% af asískum uppruna skortir almennt getu til að umbrjóta CYP2D6 hvarfefni og eru flokkaðir sem einstaklingar með hæg umbrot (PMs). Ekki er búist við því að kínidín þátturinn taki þátt í virkni NUDEXTA hjá þeim sem eru með hæg umbrot, en samt sem áður getur kínidín þátturinn valdið aukaverkunum.

Um það bil 1-10% einstaklinga af hvítum kynstofni, 5-30% af afrískum uppruna, 12-40% af arabískum uppruna og 1% af asískum sýna aukin umbrot CYP2D6 hvarfefna og eru flokkaðir sem einstaklingar með ofurhröð umbrot (UMs). Hjá þessum sjúklingum með hröð umbrot umbrotar dextrómetorfan hratt, en það leiðir til lægri styrks, mögulega styrks sem er undir meðferðarstyrk.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum dextrómetorfans/kínidíns hjá börnum (sjá kafla 5.1).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar áhættu hvað varðar eiturverkanir á erfðafæfni eða krabbameinsvaldandi áhrif eða skerðingu frjósemi.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísa og fóstura (rottur og kanínur) með dextrómetorfani hýdróbrómíði/kínidín sulfati sást við miðlungsstóra og stóra skammta gallar sem voru minnkuð beinmyndun við minnsta skammt hjá rottum, sem er u.þ.b. 1 og 50 sinnum skammtur fyrir menn sem

nemur 30/18 mg/dag byggt á mg/m² á dag, í þessari röð. Sá skammtur sem hefur engin áhrif hjá kaninum er 2 og 60 sinnum hærri en ráðlagður skammtur fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu varð vart við örlitla seinkun þroska hjá afkvæmum við miðlungsstóra og stóra skammta. Örlítið dró úr lifun og þyngd unga frá minnsta skammti sem samsvaraði u.þ.b. 1 og 50 sinnum 30/18 mg/kg skammti fyrir menn byggt á mg/m², fyrir dextrómetorfan hýdróbrómíð og kínidín sulfat, í þessari röð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kroskarmellósa natríum
Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoðulausn
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk (20% esterað)
Própýlenglýkól
Títandíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarræglur við geymslu

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þétt pólýetýlen (HDPE) glas með pólýprópýlen barnaöryggisloki. Hverju glasi er pakkað í öskju.
Pakkningastærð: 60 hylki

Þynna úr glæru PVC plasti með álþynnuinnisgli. Hverri þynnu er pakkað í umslag.
Pakkningastærð: 13 hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 23,11 mg af dextrómetorfani og kínidín sulfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 109,2 mg af laktósa (sem mónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Dimmrautt gelhylki, stærð 1 með prentaðri áletrun „DMQ / 30-10“ í hvítu bleki á hylkinu og þremur hvítum hringjum um ummálið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

NUEDEXTA er ætlað til meðferðar einkenna sýndarmænukylfutrufunar (*pseudobulbar affect*, PBA) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4). Verkun hefur aðeins verið rannsökuð hjá sjúklingum með undirliggjandi blandaða hreyfitaugungahrömun (*amyotrophic lateral sclerosis*) eða heila- og mænisigg (*multiple sclerosis*) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af NUEDEXTA er 15 mg/9 mg einu sinni á dag. Ráðlögð áætlun fyrir skammtatíðrun er tekin saman hér fyrir neðan:

- Vika 1 (dagur 1-7):
Sjúklingurinn skal taka eitt NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki einu sinni á dag, að morgni, fyrstu 7 dagana.
- Vikur 2-4 (dagur 8-28):
Sjúklingurinn skal taka eitt NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki, tvisvar á dag, eitt að morgni og eitt að kvöldi, með 12 klst. millibili, í 21 dag.
- Frá og með viku 4:
Ef klínísk svörun við NUEDEXTA 15 mg/9 mg er viðunandi, skal halda áfram með skammtinn sem var tekinn í viku 2-4.

Ef klínísk svörun með NUEDEXTA 15 mg/9 mg er ekki viðunandi, skal ávísa NUEDEXTA 23 mg/9 mg, til töku tvisvar á dag, eitt að morgni og eitt að kvöldi, með 12 klst. millibili.

Hámarkskammturinn frá og með viku 4 er NUEDEXTA 23 mg/9 mg, tvisvar á dag.

Ef gleymist að taka lyfið ættu sjúklingar ekki að taka annan skammt heldur taka næsta ávísaða skammtinn á venjulegum tíma. Ekki má taka fleiri en 2 hylki á sólarhring, með 12 klst. bili á milli skammta.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum voru ekki nægilega margir sjúklingar á aldrinum ≥ 65 til að ákvarða með vissu hvort svörun þeirra væri frábrugðin að því er varðar öryggi og verkun. Lyfjahvarfarannsókn hjá þessum sjúklingum sýndi svipuð lyfjahvörf hjá sjúklingum < 65 ára og hjá þeim sem voru ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að skammtaöðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Þar sem vísbendingar voru um fleiri aukaverkanir hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, er þó ráðlagt að hafa nánara eftirlit með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín./ $1,73\text{m}^2$), skal meta hugsanlega áhættu af notkun lyfsins á móti læknisfræðilegri þörf (sjá kafla 5.2).

CYP2D6 arfgerð

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með óvirkt CYP2D6 ensím, sem vísað er til sem sjúklinga með hæg umbrot (*Poor Metabolizers* eða PMs). Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með aukna CYP2D6 virkni, sem vísað er til sem sjúklinga með ofurhröð umbrot (*Ultra-rapid Metabolizers* eða UMs), sjá kafla 5.2. Ef ónóg klínísk svörun kemur fram, sjá áætlun um ráðlagða skammtatíðrun.

Börn

Notkun NUEDEXTA á ekki við hjá börnum til meðferðar einkenna sýndarmænuhylfutrufunar.

Lyfjagjöf

Hylkin eru til inntöku á svipuðum tíma dags á hverjum degi. Þegar tekin eru tvö hylki innan sólarhrings, er ráðlagður tími milli skammta 12 klst. Hylkin má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með sögu um blóðflagnafæð af völdum kínidíns, kíníns eða meflókíns, lifrabólgu, bælingu beinmergs eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með kínidíni, kíníni eða meflókíni (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lengingu QT bils, arfgengt heilkenni langs QT bils eða sögu sem bendir til *torsades de pointes* sleglahraðsláttar (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá samhliða meðferð með píórídasíni, lyfi sem bæði lengir umtalsvert QT bil og umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2D6. Milliverkun við NUEDEXTA getur valdið auknum áhrifum á QT bil (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sjúklingar með algert gáttasleglarof sem ekki eru með ígræddan gangráð eða sjúklingar sem eru í hættu að fá algert gáttasleglarof (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem nota mónóaminoxídasahemla (MAOI) eða sem hafa tekið MAOI undanfarna 14 daga vegna hættunnar á alvarlegri og mögulega banvænni milliverkun, meðal annars serótónín heilkenni. Meðferð með mónóaminoxídasahemlum skal ekki hefja fyrr en minnst 14 dögum eftir að notkun NUEDEXTA er hætt (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

NUEDEXTA hentar aðeins til meðferðar við PBA, en ekki við öðrum orsökum tilfinningalegs óstöðugleika. PBA er afleiðing taugasjúkdóma í heila eða heilaskaða og einkennist af ósjálfráðri og stjórnllausri tilfinningatjáningu með hlátri og/eða gráti sem stingur í stúf eða er ekki í samræmi við andlega líðan eða skap sjúklings. Áður en meðferð með NUEDEXTA er hafin þarf að meta sjúklinga að fullu til að staðfesta sjúkdómsgreiningu PBA. Við sjúkdómsgreiningu skiptir mestu máli að undirliggjandi taugasjúkdómur sem þekktur er fyrir að orsaka PBA sé fyrir hendi og að ósjálfráð og stjórnllaus tilfinningatjáning sem endurspeglar ekki andlega líðan eða skap sjúklings sé staðfest.

Blóðflagnafæð

Við stærri skammta en eru í NUEDEXTA getur kínidín valdið ónæmistengdri blóðflagnafæð sem getur verið alvarleg eða banvæn. Hætta á blóðflagnafæð í tengslum við minni skammta kínidíns, eins og eru í NUEDEXTA, er ekki þekkt. Almenn og oft óljós einkenni eins og vægur, svimi, hrollur, hiti, ógleði og uppköst, geta komið fram á undan eða með blóðflagnafæð. Hætta skal notkun NUEDEXTA tafarlaust ef fram kemur blóðflagnafæð, nema ef blóðflagnafæðin sé klárlega ekki af völdum lyfsins. Með sama hætti skal ekki hefja meðferð aftur hjá næmum sjúklingum vegna þess að hraðari og alvarlegri blóðflagnafæð en sú fyrri getur komið fram. Ekki ætti að nota lyfið ef grunur leikur á ónæmistengdri blóðflagnafæð vegna virkra efna sem eru svipuð að uppbyggingu, meðal annars kínidín og meflókin, þar sem fram getur komið víxlneymi. Blóðflagnafæð sem tengist kínidín leysist yfirleitt, en ekki alltaf, innan nokkurra daga eftir að notkun lyfsins sem veldur næmingunni er hætt.

Önnur ofnæmisviðbrögð

Við stærri skammta hefur kínidín einnig verið tengt heilkenni sem líkist rauðum úlfum sem kemur meðal annars fram í fjölíðabólgu, stundum með jakvæðu prófi fyrir mótefnum gegn frumukjörnum. Önnur tengsl eru meðal annars útbrot, berkjurkrampi, eitlastækkun, rauðalosblóðleysi, smáæðabólga, æðahjúpsbólga, ofsabjúgur, kyrningahrap, sicca-heilkenni, vöðvaverkur, hækkuð beinagrindarvöðvaensín í sermi og lungnabólga. Dextrómetorfan getur einnig tengst ofnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsakláða, ofsabjúg og mæði.

Eiturverkun á lifur

Tilkynnt hefur verið um lifrabólgu, meðal annars bólgunúðarlifrabólgu hjá sjúklingum sem er gefið kínidín, yfirleitt á fyrsta vikum meðferðar. Hiti getur verið forstíggiseinkenni og einnig getur komið fram blóðflagnafæð og önnur merki um ofnæmi. Hætta skal notkun NUEDEXTA ef lifrabólga kemur fram nema að það tengist klárlega ekki meðferðinni. Í flestum tilvikum gengur þetta til baka þegar notkun kínidíns er hætt.

Áhrif á hjarta

NUEDEXTA getur mögulega valdið QTc lengingu og þar með sleglahraðslætti af tegundinni *torsades de pointes*. Leiðrétta skal kalíum- og magnesíumskort í blóði áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með magni kalíum og magnesíums í sermi á meðan á meðferðinni stendur sé það klínískt ráðlagt. Þegar meðferð með NUEDEXTA er hafin hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá QT lengingu, skal láta fara fram mat á QT bilinu með hjartalínuriti í upphafi og tveimur klst. eftir að fyrsti skammturinn hefur verið gefinn á fastandi maga (nálgun fyrir kínidín T_{max}). Þetta á einnig við um sjúklinga með fjölskyldusögu um óeðlilegt QT, samhliða lyfjagjöf sem lengir QT bilið og sjúklinga með þykkun vinstri slegils (*left ventricular hypertrophy*, LVH) og/eða vanstarfsemi vinstri slegils (*left ventricular dysfunction*, LVD). LVH og LVD eru líklegri hjá sjúklingum með langvinnan háþrýsting, þekktan kransæðasjúkdóm eða sögu um heilaslag.

Sérstaklega skal huga að lyfjum sem notuð eru samhliða sem geta bæði lengt QT bilið og umbrotna fyrst fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá hér á eftir). Mælt er gegn samhliða notkun þíóridasíns (sjá kafla 4.3).

Gæta verður varúðar þegar NUEDEXTA er gefið með flekainíði, klórprómasíni og halóperidóli. Meta skal áhrif samsetningarinnar á QT bil sjúklingsins með hjartalínuriti fyrir og eftir lyfjagjöf.

Endurmeta skal hjartalínuritið ef áhættuþættir QT lengingar breytast umtalsvert á meðan að meðferð með NUEDEXTA stendur. Fá sjúklingar einkenni sem gætu bent til hjartsláttartruflana, t.d. yfirlið eða hjartsláttarónot, skal hætta notkun NUEDEXTA þar til sjúklingurinn hefur verið metinn frekar.

Samhliða notkun CYP2D6 hvarfefna/hemla

Kínidíníð í NUEDEXTA hamlar CYP2D6 hjá sjúklingum þar sem CYP2D6 vantar ekki af erfðafræðilegum ástæðum eða er með litla virkni („þeir sem eru með hæg CYP2D6 umbrot“ sjá „Lyfjaerfðafræði“ í kafla 5.2). Vegna þessara áhrifa á CYP2D6, getur uppsöfnun innihaldsefna móðurlyfs og/eða það að hvarfefni myndast ekki haft áhrif á öryggi og/eða verkun lyfja sem notuð eru samhliða NUEDEXTA sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá kafla 4.5). Forðast skal lyf sem eru háð umbroti CYP2D6 á meðan á meðferð með NUEDEXTA stendur, einkum þau sem hafa tiltölulega þröngt lækningalegt hlutfall, og leiðbeina verður sjúklingum samkvæmt því. Þegar samhliða notkun lyfs sem er hvarfefni CYP2D6 er talin nauðsynleg, skal minnka skammt CYP2D6 hvarfefnisins eins og við á í samræmi við lyfjahvörf viðkomandi hvarfefnis (sjá kafla 4.5). Endurskoðun á lyfjatöku sjúklings er því mikilvægur þáttur í mati á sjúklingi sem fyrirhugað er að veita meðferð með NUEDEXTA.

Serótónín heilkenni

Þegar NUEDEXTA er notað ásamt öðrum serótónínvirkum lyfjum, getur hættan á „serótónín heilkenni“ aukist vegna lyfhrifafræðilegrar milliverkunar. Einkenni um serótónín heilkenni eru meðal annars breytt andlegt ástand, háþrýstingur, eirðarleysi, vöðvakippir, hitahækkun, aukin viðbrög, svitamyndun, hrollur og skjálfti. Hætta skal meðferð ef þessi einkenni koma fram. Samtímis notkun með mónóamínóoxídasahemlum er óheimil (sjá kafla 4.3). Þríhringlaga geðdeyfðarlyf (TCA t.d. desipramín, nortriptýlín, imipramín, amitriptýlín) umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 og valda því einnig lyfjahvarfafræðilegri milliverkun við kínidín. Með tilliti til lyfhrifafræðilegra og lyfjahvarfafræðilegra milliverkana er ekki mælt með samhliða notkun NUEDEXTA og þríhringlaga geðdeyfðarlyfja vegna aukinnar hættu á serótónín heilkenni (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar ef sjúklingar fá samhliða meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI).

Sundl

NUEDEXTA getur valdið sundli (sjá kafla 4.8). Gera skal varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á falli, einkum hjá sjúklingum með hreyfihömlun sem hefur áhrif á göngulag eða með sögu um föll.

Andkólnvirk áhrif kínidíns

Fylgjast verður með sjúklingum vegna versnandi klínísks ástands vöðvaslensfárs og annars ástands sem gæti versnað með andkólnvirkum áhrifum.

Lyfjamisnotkun og fíkn

Dextrómetorfan er ósamkeppnisfær N-metýl-D-aspartat (NMDA) blokki með litla sækni og sigma-1 viðtakaörvi sem hefur ekki verið rannsakaður kerfisbundið hjá dýrum eða mönnum vegna möguleika á misnotkun, þoli eða líkamlegri fíkn. Hins vegar hefur verið tilkynnt um misnotkun dextrómetorfans, aðallega hjá unglingum.

Vegna mögulegrar misnotkunar dextrómetorfans, skulu læknar meta sjúklinga með tilliti til sögu um lyfjamisnotkun og fylgjast vel með slíkum sjúklingum í leit að merkjum um misnotkun eða ofnotkun (t.d. þolmyndun, skammtaaukning, lyfjasækin hegðun).

Auk þess skal fylgjast reglulega með viðhaldi klínískrar verkunar og þoli sjúklinga gagnvart NUEDEXTA til lengri tíma til að ganga úr skugga um að lyfið sé áfram til hagsbóta.

Viðvörðun vegna laktósa

NUEDEXTA inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Mónóamínoxídasahemlar (MAOI)

Ekki má nota NUEDEXTA með mónóamínoxídasahemlum, eins og fenelzín og móklóbemíð eða hjá sjúklingum sem hafa notað mónóamínoxídasahemla á undanförunum 14 daga vegna hættu á serótónín heilkenni (sjá kafla 4.3).

CYP3A4 hemlar

Kínidín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Gera má ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf sem hamlar CYP3A4 geti aukið magn kínidíns í blóði, sem gæti aukið hættuna tengda lengingu QTc bils. Forðast skal öfluga og miðlungi öfluga CYP3A4 hemla á meðan á meðferð með NUEDEXTA stendur. Þeir eru meðal annars, en ekki takmarkað við, atazanavír, klaritrómýsín, indínavír, itrakónasól, ketókónasól, nefazodón, nelfínavír, ritónavír, sakínavír, telitrómýsín, amprenavír, aprepítant, diltíazem, erýtrómýsín, flúkónasól, fósamprenavír, greipaldinsafi og verapamíl. Ef samhliða meðferð með öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum er talin nauðsynleg, er ráðlagt að fram fari mat á QT bili með hjartalínuriti áður en NUEDEXTA er gefið og á viðeigandi tímapunkti (tímapunktum) eftir það.

Lifransímvírkjar

Kínidín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Öflugir CYP3A4 virkjar (t.d. rifampísín, fenýtoín, fenóbarbítal, karbamasepín, jónsmessurunni/*Hypericum perforatum*) geta hraðað umbroti kínidíns og valdið með því minni plasmabéttni og þar með minni CYP2D6 hemlun. Þetta getur valdið minni styrk, hugsanlega minni en sem nemur lækningalegum styrk dextrómetorfans í blóðvökva, og minni verkun NUEDEXTA.

CYP2D6 hvarfefni

Kínidín er öflugur CYP2D6 hemill. Meðferð með NUEDEXTA getur þar af leiðandi valdið hækkun í blóðvökva og uppsöfnun lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2D6. CYP2D6 hvarfefni eru meðal annars tiltekiðir beta-blokkar eins og metóprólól, geðlyf eins og halóperidól, perfenasín og aripíprasól, geðdeyfðarlyf eins og nortríptýlín, imipramín, amitríptilín og desipramín, krabbameinslyfið tamoxifen og noradrenalinferjuhemillinn atómoxetín. Ekki má gefa tíórídasín sem er CYP2D6 hvarfefni sem lengir einnig QT bil (sjá kafla 4.3). Samhliða notkun flekainíðs, klórópróomasíns eða halóperidóls, sem eru einnig CYP2D6 hvarfefni sem lengja QT bil, skal fara fram með varúð (sjá kafla 4.4).

Áhrif forlyfja með verkun tengda umbrotsefnum sem til verða fyrir milligöngu CYP2D6 (til dæmis kódeín og hýdrókódón, en verkja- og hóstastillandi áhrif þeirra virðast vera fyrir milligöngu morfíns annars vegar og hýdrómorfóns hins vegar), geta minnkað umtalsvert af völdum NUEDEXTA vegna hömlunar CYP2D6 og þar af leiðandi skerðist myndun virka umbrotsefnisins.

Milliverkun við desipramíð og paróxetín hafa verið rannsakaðar í klínískum samanburðarrannsóknum með stærri skammtasamsetningu dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/ kínidín 26 mg) en er að finna í þessu lyfi. Niðurstöðum rannsóknarinnar er lýst hér eftir. Engar aðrar milliverkanir við CYP2D6 hvarfefni voru rannsakaðar.

Desipramín (CYP2D6 hvarfefni)

Þríhringlaga geðdeyfðarlyfið (TCA) desipramín umbrotnar aðallega fyrir tilstuðlan CYP2D6. Gerð var rannsókn á milliverkun lyfja milli stærri skammtasamsetningar dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg) og desipramíns 25 mg. Skammtasamsetningin dextrómetorfan/kínidín jók magn desipramíns við stöðugt ástand u.þ.b. 8-falt. Ekki er mælt með samhliða notkun NUEDEXTA og TCA-lyfja (sjá kafla 4.4).

Paroxetín (CYP2D6 hemill og hvarfefni)

Sértæki serótónín endurupptökuhemillinn (SSRI) paroxetín umbrottnar aðallega fyrir tilstuðlan CYP2D6 og er einnig öflugur CYP2D6 hemill. Í rannsókn á milliverkun lyfja var stærri skammtasamsetningu dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg) bætt við paróxetín við stöðugt ástand. Útsetning fyrir paroxetíni (AUC_{0-24}) jókst 1,7 sinnum og C_{max} jókst 1,5 sinnum. Ef ávísað er NUEDEXTA og paroxetíni samhliða, skal minnka upphafsskammt paroxetíns. Paroxetín skammtinn er svo hægt að aðlaga klínískri svörun. Hins vegar er ekki mælt með stærri skammti en 35 mg/dag.

NMDA viðtakablokki (memantín)

Bæði dextrómetorfan og memantín eru *N*-metýl-D-aspartat (NMDA) viðtakablokkar sem gætu fræðilega valdið samleggjandi áhrifum í NMDA viðtökum og mögulega aukið tíðni aukaverkana. Gerð var rannsókn á milliverkun lyfja milli stærri skammtasamsetningar dextrómetorfans/kínidíns (dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg) og memantíns 20 mg/dag. Enginn marktækur munur var á plasmastyrk dextrómetorfans og dextrorfans áður en memantín var gefið og engin áhrif komu fram á plasmastyrk memantíns fyrir og eftir lyfjagjöf með dextrómetorfani/kínidíni. Plasmastyrkur kínidíns jókst um 20-30% þegar memantíni var bætt við. Engar lyfhrifafræðilegar milliverkanir saust.

Digoxín og önnur P-glýkóprótein hvarfefni

Kínidín er P-glýkóprótein hemill. Samhliða lyfjagjöf kínidíns með digoxíni, sem er P-glýkóprótein hvarfefni, veldur allt að tvöföldun styrk digoxíns í sermi. Fylgjast verður náið með plasmastyrk digoxíns hjá sjúklingum sem nota NUEDEXTA samhliða, og minnka verður digoxín skammtinn eins og nauðsynlegt þykir. Önnur P-gp hvarfefni sem gætu kallað á skammtaminnkun eru meðal annars tikagrelor og dabigatran-etexilat.

Alkóhól

Gæta skal varúðar þegar lyfið er notað með áfengi eða öðrum lyfjum sem hafa miðlæg áhrif sem gætu aukið hættuna á aukaverkunum eins og svefnhöfða og sundl.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun NUEDEXTA á meðgöngu. Dýrarannsóknir (rottur og kanínur) hafa sýnt eitruverkun á æxlun, þar á meðal vansköpunarmyndandi áhrif og fósturdauða (sjá kafla 5.3).

Þetta lyf getur valdið fósturskaða og notkun þess er því ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Kínidín skilst út í móðurmjólk og ekki er þekkt hvort dextrómetorfan skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með NUEDEXTA.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu engin áhrif fram á frjósemi hjá karl- og kvenrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NUEDEXTA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við mögulegum áhrifum tengdum miðtaugakerfinu svo sem svefnhöfði, sundl og yfirlið eða skert sjón (sjá kafla 4.8), og þeim skal ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum komi þessi einkenni fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Öryggi NUEDEXTA var rannsakað í tvíblindri, slembivalinni, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu á 12 vikna tímabili hjá 326 sjúklingum með PBA og undirliggjandi blandaða hreyfitaugungahrönnun (60%) eða heila- og mænusigg (40%) og í opnum framhaldsfasa eftirfylgni hjá undirhópi sjúklinga í þessari rannsókn (253 sjúklingar) í 84 daga til viðbótar.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru meltingartruflanir (s.s. niðurgangur, ógleði), einkenni frá taugakerfi (s.s. sundl, höfuðverkur, svefnhöfði) og þreyta.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir með NUEDEXTA, m.a. vöðvasíspennu, öndunarbælingu og minni súrefnismettun í blóði.

Tíu sjúklingar hættu þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana, einn þeirra vegna alvarlegra aukaverkana (versnandi vöðvasíspennu).

Tafla með samantekt aukaverkana

Aukaverkanirnar sem taldar voru að minnsta kosti mögulega tengdar meðferð með NUEDEXTA í samanburðarrannsókninni og opnum framhaldsfasa eftirfylgni fyrrgreindrar klínískrar rannsóknar eru taldar upp hér fyrir neðan eftir líffærum og tíðni.

- mjög algengar ($\geq 1/10$)
- algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Fokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Minnkun matarlyst
	Mjög sjaldgæfar	Lýstarstol
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Kvíði
	Mjög sjaldgæfar	Gnistur tanna, ringlun, geðdeyfð, þunglyndi, vistarfirring, vakna snemma á morgnana, flatt geðslag, ofskynjanir, hvatvís hegðun, tómletti, svefnleysi, óeirð, svefntruflanir
Taugakerfi	Algengar	Sundl, höfuðverkur, svefnhöfði
	Sjaldgæfar	Truflað bragðskyn, svefnsækni, vöðvasíspenna, yfirlið, fall
	Mjög sjaldgæfar	Truflað jafnvægisskyn, óeðlileg samhæfing, tormæli, hreyfiröskun, náladofi, helftarveiklun (<i>paraparesis</i>), slæving
Augu	Mjög sjaldgæfar	Tvísýni, óskýr sjón
Eyru og vöfundarhús	Sjaldgæfar	Hreyfiveiki, eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	Fyrsta stig gáttasleglarofs, QT lenging í hjartalínuriti
	Mjög sjaldgæfar	Kransæðastífla, hjartsláttartruflanir, aukaslög frá sleglum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Blóðnasir, verkur í koki og barka, öndunarbæling, nefrennsli, geispi
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur, ógleði
	Sjaldgæfar	Kviðverkur, hægðatregða, munnþurrkur, vindgangur, óþægindi í maga, uppköst
	Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar hægðir, meltingartruflanir, magabólga, vannæmi í munni, náladofi í munni, endaparmsverkur, þurr tunga

Fokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Aukin lifrarensím (GGT, AST, ALT)
	Mjög sjaldgæfar	Gallsteinaveiki, aukið bilirúbín í blóði, óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot
	Mjög sjaldgæfar	Roði, ofsviti, vannæmi í andliti, nætursviti
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar
	Mjög sjaldgæfar	Stirðleiki í stoðkerfi, vöðvaverkur, verkur í hálsi, verkur í útlimum
Nýru og þvaggfæri	Mjög sjaldgæfar	Tíð þvaglát
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Skert kyngeta
Almennar aukaverkanir aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Þröttleysi, skapstyggð
	Mjög sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti, verkur fyrir brjóst, hrollur, hitatilfinning, brenglun á göngulagi, flensulík einkenni, hitasótt, minni súrefnismetun
Áverkar og eitranir	Mjög sjaldgæfar	Meiðsli á beinagrind

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Mat og meðferð ofskömmtnunar er byggð á reynslu af báðum efnispáttunum fyrir sig, dextrómetorfani og kínidíni. Kínidín hamlar umbróti dextrómetorfans þannig að aukaverkanir ofskömmtnunar með NUEDEXTA gætu verið verri eða þrálátari miðað við ofskömmtnun með dextrómetorfani eingöngu.

Við þróun lyfsins voru skammtasamsetningar dextrómetorfans/kínidíns með allt að 6-falt stærri skammti af dextrómetorfani og 12-falt stærri skammti af kínidíni rannsakaðar. Algengustu aukaverkanirnar voru væg til miðlungi alvarleg ógleði, sundl og höfuðverkur.

Dextrómetorfani

Aukaverkanir við ofskömmtnun með dextrómetorfani voru meðal annars ógleði, uppköst, sljóleiki, dá, öndunarbæling, flog, hraðsláttur, oförvun og geðrof vegna eitrunar. Aðrar aukaverkanir voru meðal annars hreyfiglöp, augntín, vöðvaspennnutruflun, óskýr sjón og breytt viðbrögð í vöðvum. Dextrómetorfani getur aukið hættuna á serótónín heilkenni og þessi hættu eykst við ofskömmtnun, einkum þegar það er tekið með öðrum serótónvirkum lyfjum, SSRI-lyfjum eða þríhringlaga geðdeyfðarlyfjum.

Kínidín

Helstu áhrif bráðrar ofskömmtnunar eru óreglulegur sleglataktur og lágþrýstingur. Önnur merki um ofskömmtnun eru meðal annars uppköst, niðurgangur, eyrnasuð, skert heyrn á hátíðnisviði, svimi, óskýr sjón, tvísýni, ljósfælni, höfuðverkur, ringlun og óráð.

Við meðferð á hjartsláttaróreglu eða maláriu eru meðferðarskammtar af kínidíni almennt ≥ 10 -falt stærri en kínidín skammturinn í þessu lyfi, en mögulegt er að fram komi banvæn hjartsláttaróregla, meðal annars *torsades de pointes*, við útsetningu við kínidíni sem kanna að verða við ofskömmun með NUEDEXTA.

Meðferð við ofskömmun

Kínidín

Meðferð áhrifa á hjarta (blóðaflræðilega óstöðugur fjölbreytinn seglahraðsláttur (meðal annars *torsades de pointes*)) felst annað hvort í tafarlausrí rafvendingu eða tafarlausum hraðslætti með gervigangráði. Önnur lyf við hjartsláttaróreglu með virkni í I. flokki (prókainamíð) eða III. flokki ætti (ef mögulegt) að forðast. Meðferð við lágþrýstingi og öðrum merkjum og einkennum skal vera meðferð einkenna og stuðningsmeðferð. Lyfjagjöf með virkjuðum lyfjakolum í hefðbundnum skömmum með 1 g/kg, á 2 til 6 klst. fresti hrært upp í vökva með 8 ml/kg af kranavatni gæti aukið brotthvarf kínidíns úr líkamanum. Forðast skal þessa meðferð ef fyrir hendi er garnastífla. Ekki hefur verið sýnt fram á að þvagsýring og skilun hafi skilað árangri. Hætta skal gjöf lyfja sem seinka brotthvarfi kínidíns (símetidín, kolefnisvatnsleysihemlar, þíasín þvagræsilyf) nema þau séu klárlega nauðsynleg.

Dextrómetorfan

Meðferð við ofskömmun dextrómetorfans ætti að beina að einkennum og stuðningi. Magaskolun getur komið að gagni.

5. LYFJAFRÆÐILEGIR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC flokkur: N07XX59

Dextrómetorfan hýdróbrómíð er lyfjafræðilega virka efnið með áhrifum á miðtaugakerfið. Kínidínsúlfat er sértækur hemill CYP2D6-haðs oxandi umbrots sem notað er til að auka aðgengi dextrómetorfans í blóðrásinni.

Verkunarháttur

Nákvæmt ferli meðferðaráhrifa dextrómetorfans hjá sjúklingum með sýndarmænukylfutrufun er ekki þekkt. Kínidín eykur plasmabætti dextrómetorfans með því að hemja með samkeppnishæfum hætti cýtókróm P450 2D6 (CYP2D6), sem hvetur meiriháttar umbrotsferli fyrir dextrómetorfan.

Lyfhrif

Dextrómetorfan er sigma-1 viðtakaörvi og ósamkeppnisfær NMDA viðtakablokki. Auk þess hefur hann tengsl við serótónínferjuna (SERT) og við 5-HT1B/D viðtaka. Með bindingu við NMDA, sigma-1, serótónínferju og 5-HT1B/D viðtaka, er talið að dextrómetorfan hafi stýrandi áhrif á taugaboð sem fela í sér glútamat, mónóamín (þ.m.t. serótónín), svo og starfsemi jónaganga.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun dextrómetorfans/kínidíns við meðferð PBA í þremur tvíblindum, fjölsetra klínískum samanburðarrannsóknunum með slembivali hjá einstaklingum með PBA og undirliggjandi blandaða hreyfitaugungahrörnun (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) eða heila- og mænusigg (*multiple sclerosis*, MS). Sjúklingar sem hæfir voru til þátttöku höfðu fengið greiningu um PBA sem skilgreind var sem köst ósjálfráðrar, stjórnlausrar tilfinningatjáningar með hlátri og/eða gráti sem stakk í stúf eða var ekki í samræmi við andlega líðan eða skap.

Í öllum rannsóknunum voru endapunktur verkunar „talning atvika hláturs og gráts“ (PBA atvik) og einkunnir einstaklinga gefnar á mælikvarða *Center for Neurologic Studies-Lability Scale* (CNS-LS), sem eru viðurkenndur 7-atriða spurningalisti sem veitir magnmælingu fyrir tíðni og alvarleika PBA. CNS-LS stig eru á bilinu frá að lágmarki 7 (engin einkenni) og til að hámarki 35.

- Lykilrannsókn (07-AVR-123)

Í þessar 12 vikna rannsókn með samanburð við lyfleysu, voru 326 einstaklingar með PBA og undirliggjandi ALS eða MS slembivaldir til að fá NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110), eða lyfleysu (n=109) í 12 vikur.

Einstaklingarnir voru á aldrinum 25 til 80 ára og meðalaldurinn u.þ.b. 51 ára. Um 74% voru af hvítum kynstofni, 4% voru blökkumenn, 1% var asískur og 19% voru af spænskum uppruna. 60% einstaklinga voru með undirliggjandi ALS og 40% einstaklinga voru með undirliggjandi MS. Allir einstaklingarnir voru með klínískt marktæk PBA einkenni sem skilgreind voru sem CNS-LS stig 13 eða hærra.

Meðalgrunnigildi fjölda daglegra PBA atvika (reiknað út frá heildarfjölda atvika sem tilkynnt var um í allt 7 daga fyrir meðferð) voru 4,7 fyrir NUEDEXTA 23 mg/9 mg hópinn, 6,8 fyrir NUEDEXTA 15 mg/9 mg hópinn og 4,5 fyrir lyfleysuhópinn.

Meðalgrunnigildi CNS-LS einkunnna var 19,8 hjá NUEDEXTA 23 mg/9 mg hópnum, 21,0 hjá NUEDEXTA 15 mg/9 mg hópnum og 19,9 hjá lyfleysuhópnum.

Til að unnt væri að meta upplýsingar yfir lengri tíma var 253 einstaklingum sem luku tvíblinda rannsóknarfasanum boðið að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn og fá NUEDEXTA 23 mg/9 mg í 84 daga til viðbótar.

Tíðni PBA atvika samkvæmt „talningu atvika“ hjá báðum NUEDEXTA meðferðarhópnum minnkaði umtalsvert á meðan á rannsókninni stóð með stigminnkun um annars vegar 47% og hins vegar 49% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$ fyrir báða hópana).

Meðal CNS-LS einkunn með aðferð minnstu kvaðranta var umtalsvert lægri í lok meðferðar hjá báðum meðferðarhópnum miðað við lyfleysu (8,2 stig, lækkun fyrir NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 7,5 stiga lækkun fyrir NUEDEXTA 15 mg/9 mg, 5,7 stiga lækkun fyrir lyfleysu). P-gildið fyrir NUEDEXTA 23 mg/9 mg á móti lyfleysu var $p=0,0002$ og fyrir NUEDEXTA 15 mg/9 mg á móti lyfleysu var $p=0,008$.

12-vikna opni fasi rannsóknarinnar (þar sem allir einstaklingar fengu NUEDEXTA 23 mg/9 mg) sýndi fram á varanleika verkunarinnar sem fram kom á tímabilinu með samanburði við lyfleysu.

- Rannsóknir með stærri skammtasamsetningum af dextrómetorfani/kínidíni

Tvær viðbótar fasa III rannsóknir voru gerðar með stærri skammtasamsetningu af dextrómetorfani 23 mg/kínidíni 26 mg. Stærri skammturinn af kínidíni sem notaður var í þessum rannsóknum hefði valdið u.þ.b. 1,6 falt meiri útsetningu fyrir dextrómetorfani en með NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Sú fyrri var 4-vikna rannsókn hjá einstaklingum með PBA með undirliggjandi ALS, sú seinni var 12 vikna -rannsókn hjá einstaklingum með undirliggjandi MS. Í báðum rannsóknunum var mæling megin rannsóknarniðurstöðunnar, CNS-LS, og mæling aukarannsóknarniðurstöðunnar, „fjöldi atvika hláturs og gráts“, marktækt minni með dextrómetorfani/kínidíni samsetningunni.

Í 12 mánaða opinni rannsókn á öryggi var notaður stærri skammtur af samsetningunni dextrómetorfani 23 mg/kínidíni 26 mg hjá 553 einstaklingum með PBA í tengslum við þrjátíu og fjóra mismunandi taugakvilla. U.þ.b. 30% af þátttakendum í rannsókninni voru greindir með annað en ALS og MS, meðal annars heillaslag, áverkategd meiðsli í heila, Parkinsonveiki, Alzheimer-sjúkdóm og önnur vitglöp, ágenga hreyfitaugungahrörnun, ágenga mænukylfulömun og versnandi ofankjarnalömun. Aðeins var safnað upplýsingum um öryggi í þessari rannsókn. Engin ný hættumerki komu fram.

- Rannsóknir til að meta áhrif á hjarta

Áhrif NUEDEXTA 23 mg/9 mg (í sjö skammta í röð) á QTc lengingu voru metin í ítarlegri, tvíblindri (nema hvað varðar moxifloxaín) slembivalinni rannsókn, með samanburði við lyfleysu og jákvæðum samanburði (400 mg moxifloxaín) með víxlun á QT hjá 50 fastandi eðlilegum heilbrigðum körlum og konum með arfgerð þeirra sem eru með hröð CYP2D6 umbrot (*Extensive Metabolizers* eða EM). Meðalbreytingar á QTcF voru 6,8 ms fyrir NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg og 9,1 ms fyrir jákvæða samanburðarviðmiðið (moxifloxaín). Hámarksmeðalmismunur (95% efri mörk öryggisbils) frá lyfleysu eftir leiðréttingu á grunnildi var 10,2 (12,6) ms. Þessi prófunarskammtur var nægilegur til að vera dæmigerður fyrir útsetningu við stöðugt ástand hjá sjúklingum með arfgerð þeirra sem eru með hröð CYP2D6 umbrot.

Áhrif skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar af dextrómetorfani /kínidín (23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg, í sjö skammta í röð) á QTc lengingu voru metin í slembivalinni, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu og víxlun og að auki opnum jákvæðum samanburðararmi (400 mg moxifloxaín) hjá 36 heilbrigðum sjálfbodaliðum. Hámarksmeðalmismunur (95% efri mörk öryggisbils) frá lyfleysu eftir leiðréttingu á grunnildi var 10,2 (14,6) og 18,4 (22,7) ms eftir dextrómetorfani/kínidín skammta með 23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg, hvert fyrir sig. Skammtarnir sem voru stærri en meðferðarskammtar voru nægilegir til að vera dæmigerðir fyrir aukningu útsetningar fyrir kínidíni vegna millilyfja milliverkana og vanvirkni líffæra.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á NUEDEXTA hjá öllum undirhópum barna við PBA (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir staka og endurtekna samsetta skammta af NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg, fékk rannsóknarþýðið næstum 20-falda aukningu útsetningar fyrir dextrómetorfani samanborið við einstaklinga sem fengu dextrómetorfani án kínidíns.

Eftir endurtekna skammta af NUEDEXTA 23 mg/9 mg og NUEDEXTA 15 mg/9 mg, náðist hámarksstyrkur dextrómetorfans í plasma (C_{max}) u.þ.b. 3 til 4 klst. eftir lyfjagjöf og hámarksstyrkur kínidíns í plasma náðist u.þ.b. 2 klst. eftir lyfjagjöf.

Hjá þeim sem eru með hröð umbrot (EMs), hækkuðu C_{max} og AUC_{0-12} meðalgildi fyrir dextrómetorfani og dextrorfan þegar skammtar af dextrómetorfani jukust úr 15 mg í 23 mg og C_{max} og AUC_{0-12} meðalgildi fyrir kínidín voru svipuð.

Meðal C_{max} kínidíns í plasma eftir lyfjagjöf NUEDEXTA 15 mg/9 mg tvisvar á dag hjá einstaklingum með PBA var 1 til 3% af meðferðarstyrk sem næst við notkun gegn hjartsláttartruflunum (2 til 5 µg/ml).

Nota má NUEDEXTA án tillits til máltíða þar sem matur hefur ekki umtalsverð áhrif á útsetningu fyrir dextrómetorfani og kínidíni.

Dreifing

Eftir lyfjagjöf með samsettu lyfinu er próteinbinding að mestu leyti eins og eftir lyfjagjöf með stökum innihaldsefnum lyfsins. Um 60-70% dextrómetorfans binst próteini og um 80-89% kínidíns binst próteini.

Umbrot og brotthvarf

Dextrómetorfani umbrotnar hratt fyrir tilstilli CYP2D6 í aðalumbrotsefni þess, dextrorfan, sem breytist hratt í glúkúróníð og hverfur brott um nýru. Kínidín þáttur NUEDEXTA hamlar sértækt CYP2D6-

háðu oxandi umbroti dextrómetorfans og eykur þar með plasmabéttni dextrómetorfans. Þegar kínidín er fyrir hendi eru CYP3A4-háð oxandi umbrot talin gegna mikilvægara hlutverki við brotthvarf dextrómetorfans.

Þegar NUEDEXTA 23 mg/9 mg var gefið 14 einstaklingum með hröð umbrot, var helmingunartími brotthvarfs dextrómetorfans 18,8 klst. og helmingunartími brotthvarfs kínidíns var 9,6 klst.

Kínidín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Það eru nokkur hýdroxýleruð umbrotsefni kínidíns. Aðalumbrotsefnið er 3-hýdroxýkínidín, sem er talið að minnsta kosti að helmingi jafn lyfjafræðilega virkt og kínidín með tilliti til áhrifa hjarta svo sem QT lengingar. Fyrir liggja takmarkaðar upplýsingar um umfang áhrifa CYP3A4 hemla á lyfjahvarfafræðilegar breytur kínidíns og umbrotsefna þess, meðal annars möguleg uppsöfnun við stöðugt ástand.

Þegar pH-gildi þvags er minna en 7, skilst um 20% af því kínidíni sem er gefið óbreytt út í þvagini, en hlutfallið fellur niður í 5% þegar þvagið er basískara. Úthreinsun um nýru felur í sér bæði gaukulsíun og virka pípluseytingu, sem stjórnað er með (pH-háðu) endurfrásogi í píplum.

Línulegt/ólínulegt samband

Plasmabéttni dextrómetorfans og dextrorfans eru í réttu hlutfalli við dextrómetorfán skammt þegar til staðar er fastur skammtur af kínidíni eins og í NUEDEXTA. Plasmabéttni kínidíns eru í réttu hlutfalli við kínidín skammt.

Rannsóknir *in vitro* á milliverkun CYP P450

Geta dextrómetorfans og kínidíns til að hamla eða hvetja cytókrom P450 *in vitro* var metin í netbólum í mönnum. Dextrómetorfán hamlaði ekki (<20% hömlun) neitt þeirra samsætuensíma sem prófuð voru: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4 í netbólum úr lifur í mönnum við allt að 5 µM styrk. Kínidín hamlaði ekki (<30% hömlun) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, eða CYP3A4 í netbólum úr mönnum við allt að 5 µM styrk. Kínidín hamlaði CYP2D6 við helming hámarkshamlandi styrk (IC₅₀) um minna en 0,05 µM. Hvorki dextrómetorfán né kínidín voru hvetjandi á CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 í lifrarfrumum úr mönnum við styrk allt að 4,8 µM.

Rannsóknir á milliverkunum flutningsefna *in vitro*

Byggt á niðurstöðum rannsókna á hömlun flutningsefna er ekki búist við lyfjamilliverkunum í tengslum við hömlun dextrómetorfán á P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eða BSEP meðan á meðferð með NUEDEXTA stendur. Dextrómetorfán hefur reynst vera vægur/miðlungs mikill hemill OCT1 flutningsefnisins *in vitro*. Klínískt vægi þessara upplýsinga varðandi lyf sem eru hvarfefni OCT1, svo sem metformíns, er ekki þekkt.

Byggt á heimildum er ekki búist við lyfjamilliverkunum af vöðum hömlunar kínidíns á OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 og MATE2-K.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Lyfjahvörf dextrómetorfans/kínidíns hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára) þó slíkir sjúklingar hafi tekið þátt í klínísku áætluninni (14% ≥65 ára, 2% ≥75 ára).

Í lyfjahvarfagreiningu hóps 170 einstaklinga (148 einstaklingar <65 ára og 22 einstaklingar ≥65 ára) sem fékk dextrómetorfán 23 mg/kínidín 26 mg komu fram svipuð lyfjahvörf hjá einstaklingum <65 ára og hjá þeim sem voru ≥65 ára.

Kyn

Í lyfjahvarfagreiningu hóps byggðri á upplýsingum frá 109 einstaklingum (75 körlum og 34 konum) kom ekki fram neinn kynjamunur að því er varðar lyfjahvörf dextrómetorfans/kínidíns.

Kynþáttur

Í lyfjahvarfagreiningu með tilliti til kynþáttar hjá 109 einstaklingum (21 hvítir; 71 af spænskum uppruna; 18 blökkumenn) kom ekki fram neinn munur milli kynstofna að því er varðar lyfjahvörf dextrómetorfans/kínidíns.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á samsettum skammti með dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg tvisvar á dag hjá 12 einstaklingum með vægt (CLCR 50-80 ml/mín.) eða miðlungi skerta (CLCR 30-50 ml/mín.) lifrarstarfsemi (6 í hvorum hópi) samanborið við 9 heilbrigða einstaklinga (af sama kyni, aldri og þyngdarbili og einstaklingarnir með skerta starfsemi), kom fram lítill munur á lyfjahvörfum kínidíns eða dextrómetorfans miðað við heilbrigða einstaklinga. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar um er að ræða vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Dextrómetorfan/kínidín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn á samsettum skammti með dextrómetorfan 23 mg/kínidín 26 mg tvisvar á dag hjá 12 einstaklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi (samkvæmt Child-Pugh aðferðinni, 6 í hvorum hópi) samanborið við 9 heilbrigða einstaklinga (af sama kyni, aldri og þyngdarbili og einstaklingarnir með skerta starfsemi), kom fram að einstaklingar með miðlungi skerta lifrarstarfsemi voru með svipað AUC og C_{max} fyrir dextrómetorfan og úthreinsun miðað við heilbrigða einstaklinga. Vægt eða miðlungi skert lifrarstarfsemi hafði lítill áhrif á lyfjahvörf kínidíns. Úthreinsun kínidíns er óbreytt þótt hún valdi auknu dreifingarmagni sem leiðir til aukningar heilmingunartíma brotthvarfs. Hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi kom fram aukin tóni aukaverkana. Þess vegna er ekki talin þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt til miðlungi skerta lifrarstarfsemi þó að hafa skuli í huga aukið eftirlit með aukaverkunum hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar skammtar eru auknar, sé þess þörf, hjá þessum sjúklingum. Hvorki dextrómetorfan eitt sér né dextrómetorfan/kínidín hefur verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjaerfðafæði

Kínidín þættinum er ætlað að hamla CYP2D6 þannig að hægt sé að ná meiri útsetningu fyrir dextrómetorfani miðað við að dextrómetorfan sé gefið eitt sér. Um það bil 7-8% einstaklinga af hvítum kynstofni, 3-6% af svörtum, afrískum uppruna, 2-3% af arabískum uppruna og 1-2% af asískum uppruna skortir almennt getu til að umbrjóta CYP2D6 hvarfefni og eru flokkaðir sem einstaklingar með hæg umbrot (PMs). Ekki er búist við því að kínidín þátturinn taki þátt í virkni NUDEXTA hjá þeim sem eru með hæg umbrot, en samt sem áður getur kínidín þátturinn valdið aukaverkunum.

Um það bil 1-10% einstaklinga af hvítum kynstofni, 5-30% af afrískum uppruna, 12-40% af arabískum uppruna og 1% af asískum sýna aukin umbrot CYP2D6 hvarfefna og eru flokkaðir sem einstaklingar með ofurhröð umbrot (UMs). Hjá þessum sjúklingum með hröð umbrot umbrotar dextrómetorfan hratt, en það leiðir til lægri styrks, mögulega styrks sem er undir meðferðarstyrk.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum dextrómetorfans/kínidíns hjá börnum (sjá kafla 5.1).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar áhættu hvað varðar eiturverkanir á erfðafæfni eða krabbameinsvaldandi áhrif eða skerðingu frjósemi.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísa og fóstura (rottur og kanínur) með dextrómetorfani hýdróbrómíði/kínidín sulfati sást við miðlungsstóra og stóra skammta gallar sem voru minnkuð beinmyndun við minnsta skammt hjá rottum, sem er u.þ.b. 1 og 50 sinnum skammtur fyrir menn sem

nemur 30/18 mg/dag byggt á mg/m² á dag, í þessari röð. Sá skammtur sem hefur engin áhrif hjá kaninum er 2 og 60 sinnum hærri en ráðlagður skammtur fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu varð vart við örlitla seinkun þroska hjá afkvæmum við miðlungsstóra og stóra skammta. Örlítið dró úr lifun og þyngd unga frá minnsta skammti sem samsvaraði u.þ.b. 1 og 50 sinnum 30/18 mg/kg skammti fyrir menn byggt á mg/m², fyrir dextrómetorfan hýdróbrómíð og kínidín sulfat, í þessari röð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kroskarmellósa natríum
Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoðulausn
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk (20% esterað)
Própýlenglýkól
Títandíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirbæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þétt pólýetýlen (HDPE) glas með pólýprópýlen barnaöryggisloki. Hverju glasi er pakkað í öskju.
Pakkningastærð: 60 hylki

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/833/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

II. VIÐAUKI

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en lyfið er markaðssett í hverju aðildarríki skulu markaðsleyfishafi og lögbær yfirvöld í hverju landi samþykkja fræðsluáætlun um lyfið.

Að loknum viðræðum og samþykki í samráði við lögbær yfirvöld í hverju landi þar sem Nuedexta er markaðssett, skal markaðsleyfishafi tryggja, áður en lyfið er sett á markað og eftir það, að allir heilbrigðisstarfsmenn sem munu ávísa Nuedexta hafi fengið eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Öryggisspjald fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk ætti að hjálpa þeim að safna saman og meta upplýsingar um viðkomandi sjúkling varðandi samfarandi sjúkdóma og samhliða lyfjagjöf áður en meðferð með Nuedexta er hafin. Auk þess ætti fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk að veita upplýsingar um eftirfarandi öryggisatriði og um nauðsynlegar aðgerðir til að draga úr áhættu:

- Aðra notkun en samþykkt notkun
- Ofnæmisviðbrögð
- Áhrif á hjarta (QT lenging) þar með talið hjarta- og æðasjúkdómar sem fyrir eru og klínískt marktækt ójafnvægi blóðsalta
- Milliverkun lyfja, þ.m.t. við CYP2D6 hvarfefni/hemla
- Serótónín heilkenni
- Samtímis lyfjagjöf með öflugum CYP3A4 hemli
- Misnotkun eða ofnotkun lyfja

Allir sjúklingar ættu að fá öryggisspjald fyrir sjúklinga og þeim ráðið að vera ávallt með það á sér. Á spjaldinu ættu að vera upplýsingar til að gera heilbrigðisstarfsmanni sem meðhöndlar sjúklinginn viðvart um að hann sé á Nuedexta meðferð og um möguleika á milliverkun Nuedexta meðferðar og annarrar meðferðar sem kann að vera bætt við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR GLAS (60 hörð hylki) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki****1. HEITI LYFS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hörð hylki

dextrómetorfán / kínidín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfán hýdróbrómíð mónóhýdrati, sem jafngildir 15,41 mg af dextrómetorfáni og kínidín súlfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/833/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN Á GLASI (60 hörð hylki) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki****1. HEITI LYFS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hörð hylki

dextrómetorfan / kínidín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 15,41 mg af dextrómetorfani og kínidín súlfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/833/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR GLAS (60 hörð hylki) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg hylki****1. HEITI LYFS**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hörð hylki

dextrómetorfan / kínidín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 23,10 mg af dextrómetorfani og kínidín súlfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/833/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETNI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN Á GLASI (60 hörð hylki) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg hylki****1. HEITI LYFS**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hörð hylki

dextrómetorfan / kínidín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 23,11 mg af dextrómetorfan og kínidín sulfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMLEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/833/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki: PAKKNING MEÐ 13 HYLKJUM****1. HEITI LYFS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hörð hylki

dextrómetorfan / kínidín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 15,41 mg af dextrómetorfan og kínidín sulfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

13 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Til að taka hylkin úr:

1. Þrýstið og haldið við flipana fyrir ofan og neðan (▼▲)
2. Dragið spjaldið út til hægri (➤)

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki sjá né ná til.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/833/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRÁLETRI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
UMSLAG UM ÞYNNUPAKKNINGU (13 hörð hylki) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki

1. HEITI LYFS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hörð hylki

dextrómetorfan / kínidín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

DAGAR 1-7

Dagur 1

Dagur 2

Dagur 3

Dagur 4

Dagur 5

Dagur 6

Dagur 7

BYRJAD Á DEGI 8

Dagur 8

Dagur 9

Dagur 10

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hörð hylki
NUEDEXTA 23 mg/9 mg hörð hylki
dextrómetorfan / kínidín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um NUEDEXTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NUEDEXTA
3. Hvernig nota á NUEDEXTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NUEDEXTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NUEDEXTA og við hverju það er notað

NUEDEXTA er samsetning tveggja virkra innihaldsefna:

- Dextrómetorfan verkar á heilann.
- Kínidín eykur magn dextrómetorfans í líkananum, með því að hamla niðurbroti dextrómetorfans um lifur.

NUEDEXTA er notað við meðferð á syndarmænukylfutrufun (*pseudobulbar affect*, PBA) hjá fullorðnum. PBA er taugakvilli sem einkennist af ósjálfráðum og stjórnlásum hláturs og/eða grátköstum, sem samsvara ekki andlegri líðan eða skapi.

NUEDEXTA getur hjálpað við að draga úr tíðni PBA kasta.

2. Áður en byrjað er að nota NUEDEXTA

Ekki má nota NUEDEXTA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dextrómetorfani, kínidíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða sögu um lágt blóðkornamagn af völdum kínidíns, kíníns eða meflókíns (þetta getur valdið aukinni tilhneigingu til að blæða eða fá marbletti auðveldar en eðlilegt þykir).
- ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm (lifrabólgu) af völdum kínidíns.
- ef þú hefur sögu um sjúkdóm sem kallast heilkenni sem líkist rauðum úlfum af völdum kínidíns (það getur valdið liðverkjum, húðútbrotum, miklu næmi húðar gagnvart sól og almennt vanlíðan).
- ef þú notar nú þegar lyf sem innihalda kínidín, kínín eða meflókín. Þetta eru lyf til meðferðar við malariu eða hjartsláttartruflunum.
- ef um er að ræða hjartakvilla sem nefnist „algert leiðsluof í hjarta“ eða „heilkenni lengds QT bils“ eða ef þú hefur fengið hjartakvilla sem nefnist „torsades de pointes“.
- ef þú tekur lyf sem heitir þíóridasín, sem er notað við geðsjúkdómi en getur einnig haft áhrif á hjartað.

- ef þú notar, eða hefur notað undanfarnar tvær vikur, tiltekin þunglyndislyf sem kölluð eru mónóamínóxídasahemlar (MAOI), eins og fenelsín og móklóbemíð.

Leitaðu til læknis ef þú ert ekki viss eða ef eitthvert af ofantöldu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en og eftir að NUEDEXTA er notað ef:

- þú eða fjölskyldumeðlimur er með eða hefur haft hjartasjúkdóm eða vandamál. Lyfið getur valdið breytingum á hjartslætti. Ef þú ert með tiltekin hjartavandamál eða tekur tiltekin önnur lyf, getur verið að NUEDEXTA henti þér ekki eða að læknirinn vilji hafa eftirlit með hjartanu þegar þú byrjar að nota NUEDEXTA,
- þú er með einkenni s.s. hjartsláttarónót eða yfirlið, sem geta verið merki um hjartasjúkdóm,
- fram koma ofnæmiseinkenni eins og bólga í hálsi eða tungu, erfiðleikar við öndun, sundl, hiti, útbrot eða kláði eftir notkun lyfsins,
- fram koma einkenni eins og mar, blæðingar undir húð, blóðnasir og/eða blæðing í gómum, þar sem það geta verið einkenni þess að blóðkornum sem nefnast blóðflögur hafi fækkað (blóðflagnafæð),
- um er að ræða einkenni, s.s. gulnun í húð eða augum, dökkleitt þvag, ógleði eða uppköst, minnkuð matarlyst, kviðverkur og hiti, þar sem það geta verið merki um lífrarbólgu af völdum lyfja,
- þú ert með sjúkdóm sem nefnist vöðvaslensfár (sjálfsónæmissjúkdómur í taugum og vöðvum sem veldur flóktandi vöðvaslappeika og þreytu).
- ef þú ert með sjúkdóm í lifur eða nýrum. Það fer eftir því hve alvarlegir sjúkdómarnir eru, hvort læknirinn mun íhuga vandlega hvort þetta lyf henti þér og hafi nánara eftirlit með þér vegna mögulegra aukaverkana,
- þú hefur tilhneigingu til að detta. Lyfið getur valdið sundli og læknirinn gæti þurft að ræða við þig viðeigandi varúðarreglur til að draga úr hættunni á falli,
- þú hefur einhvern tíma haft alvarlegt ástand sem nefnist „serótónínheilkenni“ sem kann að orsakast af tilteknum lyfjum, t.d. geðdeyfðarlyfjum. Einkenni serótónínheilkennis eru m.a. aukinn æsingur, hár blóðþrýstingur, óþro, vöðvakrampar og vöðvasamdrættir, hár líkamshiti, mikill sviti, hrollur og skjálfti,
- um er að ræða sögu um lyfjamsnotkun. Læknirinn mun fylgjast náið með þér vegna merkja um misnotkun eða ofnotkun NUEDEXTA.

Hætta skal notkun NUEDEXTA og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvert ofantalinna einkenna.

Börn og unglingar

NUEDEXTA má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða NUEDEXTA

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það er afar mikilvægt að þú látir lækninn vita um önnur lyf sem eru notuð sem talin eru upp hér fyrir neðan, þar sem aldrei ætti að taka þessi lyf samhliða NUEDEXTA:

- lyf sem innihalda kínidín, kínín eða meflókin. Þetta eru lyf notuð til að meðhöndla malaríu eða hjartsláttartruflanir,
- þíórídasín, lyf sem notað er við meðferð geðklofa og geðveiki, þar sem þau geta haft áhrif á hjartað,
- tiltekin lyf við þunglyndi sem kallast mónóamínóxídasahemlar (MAOI, t.d. fenelsín og móklóbemíð). Ekki má not NUEDEXTA ef þú hefur notað þessi geðdeyfðarlyf á undanförunum tveimur vikum og minnst 14 dagar skulu líða eftir að notkun NUEDEXTA er hætt og áður en notkun MAOI er hafin.

Látið lækninn vita ef notuð eru einhver eftirtalinn lyfja, þar sem læknirinn mun hafa náð eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana:

- lyf sem notuð eru við meðferð gegn sveppasýkingum, eins og ketókónasól, itrakónasól, flúkónasól
- lyf sem notuð eru við meðferð HIV-smits og eyðni, eins og atazanavír, indinavír, nelfinavír, ritónavír, sakínavír, amprenavír, fosamprenavír
- lyf sem notuð eru við meðferð bakteríusýkinga, meðal annast berklum, sem innihalda klaritrómysín, telitrómysín, erýtrómysín og rifampicín
- lyf sem notuð eru við meðferð ýmissa hjartasjúkdóma, eins og díltiasem, verapamíl, dígoxín, flekaíníð og beta-blokkar (svo sem metóprólól)
- lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst á meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur og eftir aðgerð, svo sem aprepitant
- tiltekin lyf sem notuð eru við meðferð þunglyndis, meðal annars nortriptýlín, desipramín, paróxetín, imipramín og amitriptýlín, nefasódon
- jóhannesarjurt, jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi
- lyf sem notuð eru við meðferð geðklofa og annarrar geðveiki, eins og halóperíðól, perfenasín, aripiprasól og klórprómazín
- tiltekin lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir blóðtappa hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma og eru í hætti að fá heilaslag, svo sem tikagrelor og dabigatran-etexílat
- tamoxífen, notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir tiltekin krabbamein
- atomoxetín, notað við meðferð athyglisbrests og ofvirkni (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD)
- lyf sem draga úr verkjum og/eða hósta, svo sem kódeín og hýdrókódon
- lyf sem meðhöndla flog eða köst, svo sem fenýtóín, karbamasepín og fenóbarbítal

Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér hvað varðar aukaverkanir og/eða kann að þurfa að aðlagast skammtinn af hinu lyfinu eða NUEDEXTA.

Notkun NUEDEXTA með mat, drykk eða áfengi

Ekki skal drekka greipaldinsafa og borða greipalinn á meðan NUEDEXTA er notað þar sem það getur aukið líkurnar á alvarlegum aukaverkunum.

Sýnið aðgát við neyslu áfengis þegar NUEDEXTA er notað þar sem það kann að auka hættu á aukaverkunum á borð við sundl og sýfu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, eða ef ekki er notuð örugg getnaðarvörn, skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Þar sem NUEDEXTA getur skaðað ófætt barnið, er notkun lyfsins ekki ráðlögð ef þú ert þunguð eða ef þú ert kona á barn eignaraldri og notar ekki getnaðarvörn. Læknirinn mun ræða við þig áhættu og ávinning þess að nota lyfið við þessar aðstæður.

Ekki er þekkt hvort virk innihaldsefni NUEDEXTA berast í brjóstamjólk. Læknirinn mun ákveða hvort þú eigir að nota þetta lyf meðan á brjóstgjöf stendur.

Akstur og notkun véla

NUEDEXTA getur valdið sundli. Ef það gerist, skaltu ekki aka eða nota vélar.

NUEDEXTA inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á NUEDEXTA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Upphaf meðferðar (fyrstu 4 vikurnar):

Læknirinn mun hefja meðferðina með NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylkjum sem nota skal eins og hér segir:

- Fyrstu sjö daga meðferðarinnar: eitt hylki á dag, tekið að morgni.
- Frá áttunda degi meðferðar: tvö hylki á dag, eitt að morgni og eitt að kvöldi, með 12 klst. millibili.

Eftir 4 vikur:

Læknirinn mun skoða þig vandlega. Allt eftir svörun þinni við meðferðinni mun læknirinn ákveða annað hvort:

- að halda áfram meðferðinni með NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylkjum eða
- að gefa þér stærri skammt og ávísa þér NUEDEXTA 23 mg/9 mg hylkjum.

Óháð því hvaða styrk af NUEDEXTA þér var ávísað:

- skaltu halda meðferðinni áfram með: tveimur hylkjum á dag (eitt hylki á 12 klst. fresti).

Notkun handa öldruðum

Ekki er þörf á skammtaöðlögum NUEDEXTA hjá öldruðum.

Hvernig nota á NUEDEXTA

Hylkið er til inntöku (um munn) annað hvort með mat eða án matar á svipuðum tíma hvern dag. Þegar notuð eru tvö hylkin innan sólarhrings skulu líða 12 klst. milli skammta.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur notað fleiri hylki en mælt er fyrir um skaltu ráðfæra þig við lækinn tafarlaust.

Aukaverkanir sem fram hafa komið með þessu lyfi gæta komið fram oftár eða versnað og læknirinn gæti gert próf og haft meira eftirlit með þér.

Einkenni ofskömmtunar með dextrómetorfanu eru meðal annars ógleði, uppköst, sljóleiki, dá, öndunarbæling, krampar, hraðsláttur, oförvun og geðrof vegna eitrunar. Önnur áhrif eru meðal annars ósamhæfing hreyfinga (hreyfiglöp), ósjálfráðar augnhreytingar (augntín), ofurvöðvaspenna (vöðvaspennnutruflun), óskýr sjón og breytingar á vöðvaviðbrögðum. Dextrómetorfan kann að auka hættu á serótónín heilkenni (sjá Varðaðarorð og varúðarreglur og Hugsanlegar aukaverkanir).

Einkenni kínidín ofskömmtunar eru meðal annars óreglulegur hjartsláttur og lágur blóðþrýstingur og einnig uppköst, niðurgangur, eyrnasuð, skert heyrn á hátíðnisviði, svimi, óskýr sjón, tvísýni, aukin ljósnæmi, höfuðverkur, ringlun og óráð (einkennist af athyglisbresti, lélegu minni, vistarfyrringu, málhömlun).

Ef gleymist að nota NUEDEXTA

Ef gleymist að nota eitt eða fleiri hylki, má ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að nota. Takið næsta skammt að venjulegum tíma og gætið þess að um það bil 12 klst. líði á milli tveggja skammta.

Ef hætt er að nota NUEDEXTA

Ekki hætta að nota lyfið án þess að ræða það fyrst við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur. Ef meðferðinni er hætt getur það valdið því að einkennin komi aftur.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir er vægar til miðlungi alvarlegar. Hins vegar geta sumar aukaverkanir verið alvarlegar og krafist meðferðar.

Látið lækninn tafarlaust vita ef fram koma alvarleg einkenni á borð við æsing, háan blóðþrýsting, óeirð, vöðvakrampa og vöðvasamdrætti, háan líkamshita, mikinn svita, hroll og skjálfta. Þetta kunna að vera einkenni um alvarlegan sjúkdóm sem nefnist „serótónín heilkenni“.

Látið lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

- óvenju mikinn vöðvastirðleika (sísennu,)
- óvenju hæg eða grunn öndun (öndunarþægling) og/eða blámi.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru meltingartruflanir (s.s. niðurgangur, ógleði), einkenni frá taugakerfi (s.s. sundl, höfuðverkur, svefnhöfði) og þreyta.

Ef fram kemur eitthvað að ofantöldu skal hætta að nota hylkin og hafa tafarlaust samband við lækninn

Hér fyrir neðan er að finna lista yfir allar aðrar aukaverkanir:

Algengar aukaverkanir

(geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur, ógleði
- sundl, höfuðverkur, svefnhöfði
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst
- kvíði
- truflað bragðskyn, syfja, vöðvaspenna, yfirlið, fall
- ferðaveiki eða hreyfiveiki, eyrnasuð
- hjartavandamál eins og hægur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur eða breyttar niðurstöður úr hjartalínuriti (ECG – QT lenging)
- kviðverkur, hægðatrengsla, munnþurrkur, vindgangur, óþægindi í maga, uppköst
- aukin lifrarendim (GGT, AST, ALT)
- útbrot
- vöðvakrampa
- þróttleysi, skapstyggð

Mjög sjaldgæfar

(geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- lystarleysi (lystarstol)
- gnístur tanna, ringlun, geðlægð, þunglyndi, vistarfíring (t.d. erfiðleikar við að átta sig á tíma, átt og þekkja fólk og staði), að vakna snemma á morgnana, skert tjáning tilfinninga (flatt geðslag), ofskynjanir, hvatvís hegðun, tómlæti, svefnleysi, óeirð, svefntruflanir
- truflað jafnvægis skyn, óeðlileg samþæfing, talerfiðleikar, hreyfiröskun, náladofi eða doði, skert tilfinning eða máttur í neðri útlimum, slæving
- tvísýni, óskýr sjón
- hjartaáfall (kransæðastífla), hjartsláttarónot
- blóðnasir, verkur í hálsi, óvenju hæg eða grunn öndun, nefrennsli, geispi
- óeðlilegar hægðir, meltingartruflun, bólga í magavegg (magabólga), doði og óeðlileg tilfinning í munni, endaparmsverkur, þurr tunga
- gallsteinar, aukinn gallrauði í blóði, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

- roði í húð, mikill sviti, tilfinningaglöp eða doði í andliti, nætursviti
- stirðleiki í stoðkerfi, vöðvaverkur, verkur í hálsi, verkur í útlimum
- óeðlilega tíð þvaglát að degi
- skert kyngeta
- óþægindi fyrir brjósti, verkur fyrir brjósti, hrollur, hitatilfinning, brenglun á göngulagi, flensulík einkenni, hitasótt, minni súrefnismettun í blóði
- beinbrot (áverkar í stoðkerfi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á NUEDEXTA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu, þynnupakkningunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NUEDEXTA inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru:
Hvert NUEDEXTA 15 mg/9 mg hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 15,41 mg af dextrómetorfan og kínidín sulfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.

Hvert NUEDEXTA 23 mg/9 mg hylki inniheldur dextrómetorfan hýdróbrómíð mónóhýdrat, sem jafngildir 23,11 mg af dextrómetorfan og kínidín sulfat díhýdrati, sem jafngildir 8,69 mg af kínidíni.
- Önnur innihaldsefni eru kroskarmellósa natríum, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoðulausn, laktósa einhýdrat, magnesíumsterat og gelatín, titandíoxíð (E171), járnóxið (E172), prentblek (gljálakk, própýlenglýkól, titandíoxíð (E171).

Lýsing á útliti NUEDEXTA og pakkningastærðir

Hvert glas er úr þétu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og inniheldur 60 hörð hylki. Hvert glas er afgangið í öskju.

Aðeins NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Þynnupakkningar eru úr glæru PVC plasti með álpynnuinnsigli og innihalda 13 hörð hylki. Hverri þynnu er pakkað í umslag. Þessi pakkning er til notkunar fyrstu 10 daga meðferðar.

Lýsing:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg er dimmrautt gelhylki, stærð 1 með prentaðri áletrun „DMQ / 20-10“ í hvítu bleki á hylkinu.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg er dimmrautt gelhylki, stærð 1 með prentaðri áletrun „DMQ / 30-10“ í hvítu bleki á hylkinu og þremur hvítum hringjum um ummálið.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi