

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 15,41 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 119,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Tegelröd gelatinkapsel, storlek 1, med ”DMQ / 20-10” tryckt i vitt blåck på kapseln.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NUEDEXTA är indicerat för symptomatisk behandling av pseudobulbär affektlabilitet (PBA) hos vuxna (se avsnitt 4.4).

Effekt har endast studerats på patienter med underliggande amyotrofisk lateralskleros eller multipel skleros (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad startdos är NUEDEXTA 15 mg/9 mg en gång dagligen. Rekommenderat dositeringsschema beskrivs nedan:

- Vecka 1 (dag 1–7):
Patienten ska ta en NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel en gång dagligen, på morgonen, under de första 7 dagarna.
- Vecka 2–4 (dag 8–28):
Patienten ska ta en NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel, två gånger dagligen, en på morgonen och en på kvällen, med 12 timmars mellanrum, i 21 dagar.
- Från vecka 4:
Om det kliniska svaret med NUEDEXTA 15 mg/9 mg är adekvat, ska patienten fortsätta att ta samma dos som under vecka 2–4.

Om det kliniska svaret med NUEDEXTA 15 mg/9 mg inte är adekvat, ska NUEDEXTA 23 mg/9 mg förskrivas och tas två gånger dagligen, en på morgonen och en på kvällen, med 12 timmars mellanrum.

Den maximala dagliga dosen från vecka 4 och framåt är NUEDEXTA 23 mg/9 mg, två gånger dagligen.

Om en dos missas, ska patienten inte ta någon extra dos, utan ta den nästkommandedosen vid ordinarie tid. Högst 2 kapslar ska tas under en 24-timmarsperiod, med 12 timmar mellan varje dos.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Kliniska studier innehöll inte ett tillräckligt antal patienter i åldern ≥ 65 år för att man slutgiltigt skulle kunna fastställa om äldre svarar annorlunda när det gäller effekt och säkerhet. En populationsfarmakokinetisk analys visade på likartad farmakokinetik för patienter < 65 år och för de som var ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med mild till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). Eftersom det fanns en tendens till ökad incidens av biverkningar hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, tillråds dock extra övervakning av biverkningar hos dessa patienter. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²), ska de potentiella risker som är förenade med användningen av detta läkemedel vägas mot det medicinska behovet (se avsnitt 5.2).

CYP2D6-genotyp

Det krävs ingen dosjustering för patienter med ett icke-funktionellt CYP2D6-enzym, vilka kallas långsamma metaboliserare (poor metaboliser, PM). Det krävs ingen dosjustering för patienter med förhöjd CYP2D6-aktivitet, vilka kallas ultrasnabba metaboliserare (ultra-rapid metaboliser, UM), se avsnitt 5.2. I händelse av ett inadekvat kliniskt svar, se schemat för rekommenderad dositering.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av NUEDEXTA för en pediatrik population för symtomatisk behandling av pseudobulbär affektabilitet.

Administreringssätt

Kapslarna ska tas peroralt vid ungefär samma tid varje dag. När två kapslar tas inom 24 timmar är det rekommenderade dosintervallet 12 timmar. Kapslarna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som har haft kinidin-, kinin-, meflokininducerad trombocytopeni, hepatit, benmärgsdepression eller lupusliknande syndrom (se avsnitt 4.4).

Patienter som samtidigt behandlas med kinidin, kinin eller meflokin (se avsnitt 4.5).

Patienter med ett förlängt QT-intervall, kongenitalt långt QT-syndrom eller en sjukdomshistoria som tyder på kammartakykardi av typen torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

Patienter som samtidigt behandlas med tioridazin, ett läkemedel som både signifikant förlänger QT-intervall och primärt metaboliseras av CYP2D6. Interaktion med NUEDEXTA kan leda till en ökad effekt på QT-intervall (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter med komplett atrioventrikulärt (AV) block utan implanterade pacemakrar, eller patienter som löper en hög risk för komplett AV-block (se avsnitt 4.4).

Patienter som tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller har tagit MAO-hämmare inom de senaste 14 dagarna på grund av risken för allvarliga och eventuellt dödliga läkemedelsinteraktioner, inklusive serotonin syndrom. Behandling med en MAO-hämmare ska inte inledas förrän minst 14 dagar efter avslutad behandling med NUEDEXTA (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

NUEDEXTA är endast lämpligt för behandling av PBA, inte andra orsaker till känslomässig instabilitet. PBA är en följd av neurologiska sjukdomar som påverkar hjärnan eller hjärnskada och kännetecknas av episoder med ofrivilliga, okontrollerbara känslouttryck i form av skratt och/eller gråt som är omotiverade eller överdrivna i förhållande till patientens emotionella tillstånd eller sinnesstämning. Innan behandling med NUEDEXTA inleds måste patienter bedömas fullständigt så att diagnosen PBA kan bekräftas. Centralt för diagnosen är att det finns en underliggande neurologisk sjukdom som har konstaterats orsaka PBA, och bekräftelse på att episoderna med känslouttryck inte återspeglar patientens emotionella tillstånd eller sinnesstämning.

Trombocytopeni

Kinidin i högre doser än i NUEDEXTA kan orsaka immunmedierad trombocytopeni som kan vara allvarlig eller dödlig. Risken för trombocytopeni i förening med den lägre dosen av kinidin i NUEDEXTA är okänd. Ospecifika symtom, t.ex. svindelkänsla, frossa, feber, illamående och kräkningar, kan föregå eller uppkomma i samband med trombocytopeni. Behandlingen med NUEDEXTA ska omedelbart avbrytas om trombocytopeni uppkommer, såvida inte det är helt säkert att trombocytopenin inte är läkemedelsrelaterad. På samma sätt ska detta läkemedel inte sättas in igen till sensibiliserade patienter, eftersom en snabbare och allvarligare trombocytopeni än den ursprungliga episoden kan uppkomma. Det ska inte användas om immunmedierad trombocytopeni orsakade av strukturellt relaterade aktiva substanser inklusive kinin och meflokin kan misstänkas, eftersom korsensitivitet kan uppkomma. Kinidinassocierad trombocytopeni brukar oftast, dock inte alltid, gå över inom några dagar efter avslutad behandling med det sensibiliserande läkemedlet.

Övriga överkänslighetsreaktioner

Kinidin i högre doser har även associerats med ett lupusliknande syndrom med polyartrit, ibland med ett positivt ANA-test (antinukleär antikropp). Övriga associationer innefattar utslag, bronkialspasm, lymfadenopati, hemolytisk anemi, vaskulit, uveit, angioödem, agranulocytos, siccasyndromet, myalgi, förhöjda serumnivåer av skelettmuskelenzymerna samt pneumonit. Dextrometorfan kan också associeras med överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria, angioödem och andfåddhet.

Levertoxicitet

Hepatit, inklusive granulomatös hepatit, har rapporterats hos patienter som får kinidin, i allmänhet under de första behandlingsveckorna. Feber kan vara ett symptom, liksom även trombocytopeni eller övriga tecken på överkänslighet. Behandlingen med NUEDEXTA ska avbrytas om hepatit uppkommer såvida det inte är helt utrett att hepatiten inte beror på behandlingen. De flesta patienter tillfrisknar när kinidin sätts ut.

Hjärteffekter

NUEDEXTA har potential att orsaka QTc-förlängning och därmed kammartakykardi av typen torsades de pointes. Hypokalemi och hypomagnesemi ska vara korrigerade innan behandling inleds, och serumnivåerna av kalium och magnesium ska övervakas under behandling om det är kliniskt motiverat. När behandling med NUEDEXTA inleds till patienter som löper risk för QT-förlängning, ska en elektrokardiografisk (EKG) utvärdering göras av QT-intervallet vid baslinjen och 2 timmar efter administreringen av den första dosen i fastande tillstånd (approximerat till kinidin-T_{max}). Detta inkluderar patienter med en hereditet med QT-avvikelser, samtidig administrering av läkemedel som förlänger QT-intervallet, och patienter med vänsterkammarhypertrofi (LVH) och/eller

vänsterkammardysfunktion (LVD). Det är mer sannolikt att LVH och LVD förekommer hos patienter med kronisk hypertoni, bekräftad kransartärsjukdom eller tidigare slaganfall.

Samtidig behandling med läkemedel som både förlänger QT-intervallet och primärt metaboliseras av CYP2D6 (se nedan) är av särskild potentiell betydelse. Samtidig användning av tioridazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Försiktighet krävs när NUEDEXTA ges i kombination med flekainid, klorpromazin och haloperidol. Effekten av kombinationen på patientens QTc-intervall ska utvärderas med doser som ges före och efter EKG.

EKG ska utvärderas på nytt om riskfaktorerna för QTc-förlängning förändras signifikant under behandlingen med NUEDEXTA. Om patienter får symtom som skulle kunna tyda på förekomsten av hjärtarytmier, t.ex. synkope eller palpitationer, ska behandlingen med NUEDEXTA avbrytas i väntan på ytterligare utvärdering av patienten.

Samtidig användning av CYP2D6-substrat/hämmare

Kinidinet i NUEDEXTA hämmar CYP2D6 hos patienter för vilka CYP2D6 inte saknas genetiskt på något annat sätt eller har en låg aktivitet ("Långsamma CYP2D6-metaboliserare" se "Farmakogenomik" i avsnitt 5.2). På grund av denna effekt på CYP2D6, kan ansamling av modersubstanser och/eller sviktande bildning av aktiva metaboliter påverka säkerhet och/eller effekt av läkemedel som används samtidigt med NUEDEXTA och metaboliseras av CYP2D6 (se avsnitt 4.5). Läkemedel som är beroende av CYP2D6-metabolism, särskilt sådana med ett relativt smalt terapeutiskt index, ska i allmänhet undvikas under behandling med NUEDEXTA, och patienterna måste få anvisningar om detta. När det anses nödvändigt att samtidigt använda ett CYP2D6-substratläkemedel, ska dosen av CYP2D6-substratet sänkas efter behov enligt farmakokinetiken för det involverade substratet (se avsnitt 4.5). En genomgång av patientens aktuella läkemedel är en väsentlig del av utvärderingen av patienter för vilka behandling med NUEDEXTA föreslås.

Serotoninsyndrom

När NUEDEXTA används samtidigt med andra serotonerga läkemedel kan risken för "serotoninsyndrom" öka på grund av farmakodynamisk interaktion. Symtom på serotoninsyndrom inkluderar förändrat psykiskt status, hypertoni, rastlöshet, myoklonus, hypertermi, hyperreflexi, diafores, frysningar och tremor. Behandlingen ska avbrytas om dessa symtom uppkommer. Kombination med MAO-hämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Tricykliska antidepressiva (TCA:er, t.ex. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) metaboliseras av CYP2D6 och är därför även föremål för farmakokinetisk interaktion med kinidin. Med tanke på de farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktionerna rekommenderas inte samtidig användning av NUEDEXTA och TCA:er på grund av den förhöjda risken för serotoninsyndrom (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iaktas om patienter samtidigt behandlas med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI).

Yrsel

NUEDEXTA kan orsaka yrsel (se avsnitt 4.8). Försiktighetsmått ska vidtas för att minska risken för fall, särskilt för patienter med motoriska nedsättningar som påverkar gången eller tidigare har råkat ut för fall.

Antikolinerga effekter av kinidin

Patienter ska övervakas när det gäller förvärrat kliniskt tillstånd vid myasthenia gravis och övriga tillstånd som skulle kunna påverkas negativt av antikolinerga effekter.

Drogmissbruk och beroende

Dextrometorfan är en icke-kompetitiv NMDA-antagonist med låg affinitet och sigma-1-receptoragonist som inte har studerats systematiskt på djur eller människor avseende dess potential för missbruk, tolerans eller fysiskt beroende. Fall av dextrometorfanmissbruk har dock rapporterats, främst hos ungdomar.

På grund av möjligheten för dextrometorfanmissbruk bör läkare utvärdera patienter avseende tidigare drogmissbruk, och observera sådana patienter noga när det gäller tecken på felaktig användning eller missbruk (t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar, drogsökande beteende).

Dessutom bör upprätthållandet av den kliniska effekten av NUEDEXTA hos patienten kontrolleras regelbundet på lång sikt mot dess tolerabilitet, så att man kan säkerställa läkemedlets fortsatta nytta.

Laktosvarning

NUEDEXTA innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

MAO-hämmare

NUEDEXTA får inte användas samtidigt med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), t.ex. fenelzin och moklobemid, eller av patienter som har tagit MAO-hämmare inom de föregående 14 dagarna på grund av risken för serotonin syndrom (se avsnitt 4.3).

CYP3A4-hämmare

Kinidin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 kan förväntas öka plasmanivåerna av kinidin, vilket skulle kunna öka risken för QTc-förlängning. Starka och måttliga CYP3A4-hämmare ska undvikas under behandling med NUEDEXTA. De innefattar, bland annat, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, amprenavir, aprepitant, cilastazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruktjuice och verapamil. Om det bedöms att samtidig behandling med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare är nödvändig, rekommenderas att elektrokardiografisk (EKG) utvärdering av QT-intervallet görs innan NUEDEXTA administreras och vid lämpliga tidpunkter därefter.

Leverenzyminducerare

Kinidin metaboliseras av CYP3A4. Potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört/*Hypericum perforatum*) kan påskynda metabolismen av kinidin, vilket leder till lägre plasmakoncentrationer och därigenom minskad hämning av CYP2D6. Detta kan leda till lägre, potentiellt subterapeutiska plasmakoncentrationer av dextrometorfan och minskad effekt av NUEDEXTA.

CYP2D6-substrat

Kinidin är en potent hämmare av CYP2D6. Behandling med NUEDEXTA kan därför leda till förhöjda plasmanivåer och ansamling av samtidigt administrerade läkemedel som genomgår en omfattande CYP2D6-metabolism. CYP2D6-substrat innefattar vissa betablockerare som t.ex. metoprolol, antipsykotika som t.ex. haloperidol, perfenazin och aripiprazol, antidepressiva som t.ex. nortriptylin, imipramin, amitriptylin och desipramin, kemoterapimedlet tamoxifen, och noradrenalintransportörhämmaren atomoxetin. Tioridazin, ett CYP2D6-substrat som också förlänger QT-intervallet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av flekainid, klorpromazin eller haloperidol, CYP2D6-substrat som också förlänger QT-intervallet, kräver försiktighet (se avsnitt 4.4).

I fallet med prodrugs vilkas verkningsätt medieras av CYP2D6-producerade metabolitet (t.ex. kodein och hydrokodon, vilkas analgetiska och hostdämpande effekter verkar vara medierade av morfin respektive hydromorfon), kan effekten reduceras avsevärt av NUEDEXTA på grund av hämning av CYP2D6 vilket minskar bildandet av den aktiva metaboliten.

Läkemedelsinteraktioner med desipramin och paroxetin har studerats i kontrollerade kliniska prövningar med en högre doskombination av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin

26 mg) än i detta läkemedel; studieresultaten beskrivs nedan. Inga övriga läkemedelsinteraktioner med CYP2D6-substrat har undersökts systematiskt.

Desipramin (CYP2D6-substrat)

Det tricykliska antidepressivumet desipramin metaboliseras primärt av CYP2D6. En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes mellan en högre kombinationsdos av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) och desipramin 25 mg. Kombinationsdosen av dextrometorfan/kinidin ökade steady state-nivåerna av desipramin cirka 8-faldigt. Samtidig användning av NUEDEXTA och TCA:er rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Paroxetin (CYP2D6-hämmare och -substrat)

Den selektiva serotoninåterupptagshämmaren (SSRI) paroxetin metaboliseras primärt av CYP2D6 och är även en potent CYP2D6-hämmare. I en läkemedelsinteraktionsstudie lade man till en högre kombinationsdos av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) till paroxetin vid steady state. Paroxetinxponeringen (AUC_{0-24}) ökade 1,7-faldigt och C_{max} ökade 1,5-faldigt. Om NUEDEXTA och paroxetin förskrivs samtidigt ska den initiala dosen av paroxetin sänkas. Sedan kan dosen av paroxetin justeras baserat på kliniskt svar; doser överstigande 35 mg/dag rekommenderas dock inte.

NMDA-receptorantagonister (memantin)

Både dextrometorfan och memantin är antagonister av receptorn för *N*-metyl-D-aspartat (NMDA) vilket i teorin skulle kunna leda till en utökad effekt vid NMDA-receptorer och potentiellt en ökad incidens av biverkningar. En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes mellan en högre kombinationsdos av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) och memantin 20 mg/dag. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan plasmakoncentrationerna av dextrometorfan och dextrometorfan före och efter administreringen av memantin, och det sågs ingen effekt på plasmakoncentrationerna av memantin före och efter administreringen av dextrometorfan/kinidin. Plasmakoncentrationer av kinidin ökade med 20–30 % när memantin lades till. Inga farmakodynamiska interaktioner var märkbara.

Digoxin och övriga P-glykoproteinsubstrat

Kinidin är en hämmare av P-glykoprotein. Samtidig administrering av kinidin och digoxin, ett P-glykoproteinsubstrat, leder till serumnivåer av digoxin som kan vara så mycket som dubblade. Plasmakoncentrationer av digoxin ska övervakas noga hos patienter som tar NUEDEXTA och digoxin samtidigt, och digoxindosen ska sänkas vid behov. Övriga P-gp-substrat för vilka en dosreduktion kan övervägas innefattar tikagrelor och dabigatran-etexilat.

Alkohol

Försiktighet ska iaktas när detta läkemedel tas i kombination med alkohol eller övriga centralverkande läkemedel som skulle kunna öka risken för biverkningar, t.ex. somnolens och yrsel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av NUEDEXTA hos gravida kvinnor. Studier på djur (råtta och kanin) har visat på utvecklingstoxicitet, inklusive teratogenicitet och embryodödighet (se avsnitt 5.3).

Eftersom detta läkemedel kan skada foster, rekommenderas det inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Kinidin utsöndras i bröstmjolk och det är okänt om dextrometorfan utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med NUEDEXTA efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I prekliniska studier sågs ingen effekt på fertilitet hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NUEDEXTA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska förvarnas om potentialen för CNS-relaterade effekter som somnolens, yrsel och synkope eller nedsatt syn (se avsnitt 4.8), och uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner om dessa symtom uppkommer.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten för NUEDEXTA undersöktes i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 12 veckor och utfördes på 326 PBA-patienter med underliggande ALS (60 %) eller MS (40 %) och i en uppföljande öppen förlängningsfas med en patientdelgrupp från denna studie (253 patienter) som pågick i ytterligare 84 dagar.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var rubbningar i magtarmkanalen (t.ex. diarré, illamående), rubbningar i centrala och perifera nervsystemet (t.ex. yrsel, huvudvärk, somnolens) och trötthet.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för NUEDEXTA: dessa är muskelspasticitet, andningsdepression och minskad syremättnad i blodet.

Tio patienter avbröt studiebehandlingen på grund av biverkningar, varav en på grund av en allvarlig biverkning (förvärrad muskelspasticitet).

Sammanfattning i tabellform över biverkningar

Biverkningarna som ansågs ha ett åtminstone möjligt samband med behandlingen med NUEDEXTA i den placebokontrollerade och den öppna förlängningsfasen av ovannämnda kliniska studie förtecknas nedan enligt organsystemklass och frekvens.

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Nedsatt aptit
	Sällsynta	Anorexi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest
	Sällsynta	Bruxism, förvirringstillstånd, depressivt sinnestillstånd, depression, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, avtrubbad, hallucination, impulsivt beteende, likgiltighet, insomni, rastlöshet, sömnrubbning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk, somnolens

	Mindre vanliga	Dysgeusi, hypersomni, muskelspasticitet, synkope, fall
	Sällsynta	Balansrubbing, onormal koordination, dysartri, motorisk dysfunktion, parestesi, parapares, sedation
Ögon	Sällsynta	Diplopi, dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Rörelsesjuka/åksjuka, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Atrioventrikulärt block av första graden, förlängt QT på EKG
	Sällsynta	Myokardinfarkt, palpitationer, ventrikulära extrasystolier
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Epistaxis, faryngolaryngeal smärta, andningsdepression, rinorré, gäspning
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående
	Mindre vanliga	Buksmärta, förstoppning, muntorrhet, flatulens, magbesvär, kräkningar
	Sällsynta	Onormal feces, dyspepsi, gastric oral hypoestesi, oral parestesi, proktalgi, torr tunga
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer (GGT, ASAT, ALAT)
	Sällsynta	Kolelitis, förhöjd bilirubinnivå i blodet, avvikande resultat vid leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag
	Sällsynta	Erytem, hyperhidros, hypoestesi i ansiktet, nattsvevningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
	Sällsynta	Muskuloskeletal stelhet, myalgi, nacksmärta, smärta i extremitet
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Pollakiuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Asteni, irritabilitet
	Sällsynta	Obehag i bröstet, bröstsmärta, frossa, värmekänsla, gångstörningar, influensaliknande sjukdom, pyrexia, minskad syremättnad
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Skelettskada

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns.

Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Utvärdering och behandling av överdosering baseras på erfarenhet av de enskilda komponenterna, dextrometorfan och kinidin. Metabolism av dextrometorfan hämmas av kinidin, vilket gör att

biverkningar av en överdos på grund av NUEDEXTA kan vara allvarigare eller långvarigare jämfört med en överdosering av enbart dextrometorfan.

Under utvecklingen av detta läkemedel studerades doskombinationer av dextrometorfan/kinidin som innehöll upp till 6 gånger högre dextrometorfandos och 12 gånger högre kinidindos. De vanligaste biverkningarna var lindriga till måttliga och utgjordes av illamående, yrsel och huvudvärk.

Dextrometorfan

Biverkningar av dextrometorfanöverdos innefattar illamående, kräkningar, stupor, koma, andningsdepression, krampanfall, takykardi, hyperexcitabilitet och toxisk psykos. Övriga biverkningar innefattar ataxi, nystagmus, dystoni, dimsyn och förändrade muskelreflexer. Dextrometorfan kan öka risken för serotonin syndrom, och denna risk ökas av en överdosering, särskilt om medlet tas tillsammans med övriga serotonerga medel, SSRI:er eller tricykliska antidepressiva.

Kinidin

De viktigaste effekterna av akuta överdoseringar är kammararytmier och hypotoni. Övriga tecken och symtom på överdosering kan vara kräkningar, diarré, tinnitus, hörselnedsättning vid höga frekvenser, vertigo, dimsyn, diplopi, fotofobi, huvudvärk, förvirring och delirium.

Medan terapeutiska doser av kinidin för behandling av hjärtarytmier eller malaria i allmänhet är ≥ 10 gånger högre än dosen av kinidin i detta läkemedel, kan potentiellt dödlig hjärtarytm, inklusive torsades de pointes, uppkomma vid kinidinoxponeringar som är möjliga vid överdosering av NUEDEXTA.

Behandling av överdosering

Kinidin

Behandlingen av hjärteffekter (hemodynamiskt instabil polymorf kammartakykardi (inklusive torsades de pointes)) är antingen omedelbart elkonvertering eller omedelbar "overdrive" pacing (snabbare pacing än den normala hjärtrytmen). Övriga antiarytmika med klass I- (prokainamid) eller klass III-effekter ska (om möjligt) undvikas. Behandling av hypotoni och av övriga tecken och symtom ska vara symtomlindrande och stödjande. Administrering av aktivt kol i konventionell dos om 1 g/kg, administrerat med 2 till 6 timmars mellanrum i flytande form med 8 ml/kg kranvatten kan öka den systemiska elimineringen av kinidin; dessa åtgärder ska undvikas vid ileus. Metoder som att försura urinen och dialys har ingen påvisad nytta. Läkemedel som kan fördröja elimineringen av kinidin (cimetidin, karbonanhydrashämmare, tiaziddiuretika) ska sättas ut såvida de inte är absolut nödvändiga.

Dextrometorfan

Behandling av överdosering av dextrometorfan ska vara symtomlindrande och stödjande. Magsköljning kan vara användbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX59

Dextrometorfanhydrobromid är det farmakologiskt aktiva innehållsämnet som verkar på centrala nervsystemet (CNS). Kinidinsulfat är en specifik hämmare av CYP2D6-beroende oxidativ metabolism som används för att öka den systemiska biotillgängligheten av dextrometorfan.

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen genom vilken dextrometorfan utövar terapeutiska effekter på patienter med pseudobulbär affektlabilitet är okänd. Kinidin höjer plasmanivåerna av dextrometorfan genom att

kompetitivt hämma cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), vilket katalyserar en betydande biotransformationskanal för dextrometorfan.

Farmakodynamisk effekt

Dextrometorfan är en sigma-1-receptoragonist och en icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist. Dessutom visar det affinitet för serotonintransportören (SERT) och för 5-HT1B/D-receptorn. Genom dess bindning till receptorerna för NMDA, sigma-1, SERT och 5-HT1B/D, anses dextrometorfan ha en modulerande effekt på neurotransmissionen som involverar glutamat, monoaminer (inklusive serotonin), liksom jonkanalfunktionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten för dextrometorfan/kinidin för behandlingen av PBA påvisades i tre randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda, kliniska multicenterprövningar på PBA-patienter med underliggande amyotrofisk lateralskleros (ALS) eller multipel skleros (MS). Kvalificerade patienter hade en PBA-diagnos som utmärktes av episoder med ofrivilliga, okontrollerbara emotionella uttryck av skratt och/eller gråt som var omotiverade eller överdrivna i förhållande till deras emotionella status eller sinnesstämning.

I samtliga studier var effektmåttet ”Antal episoder med skratt och gråt” (PBA-episoder) och patientpoäng i CNS-LS (Center for Neurologic Studies - Lability Scale), en validerad, självadministrerad enkät med 7 punkter som ger ett kvantitativt mått på frekvensen och allvarlighetsgraden av PBA. CNS-LS-poängen varierar mellan minst 7 (inga symtom) till högst 35.

• Pivotal studie (07-AVR-123)

I denna placebokontrollerade 12-veckorsstudie randomiserades 326 PBA-patienter med underliggande ALS eller MS till att få NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) eller placebo (n=109) i 12 veckor.

Patienterna var mellan 25 och 80 år med en medelålder på cirka 51 år. Cirka 74 % var kaukasier, 4 % var svarta, 1 % var asiater och 19 % var latinamerikaner. 60 % av patienterna hade underliggande ALS och 40 % av patienterna hade underliggande MS. Alla patienter hade kliniskt relevanta PBA-symtom, kvantifierade som en CNS-LS-poäng på 13 eller mer.

Genomsnittliga dagliga PBA-episodfrekvenser vid baslinjen (beräknade utifrån det totala antalet episoder som rapporterats under upp till 7 dagar före behandlingen) var 4,7 i gruppen som fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 i gruppen som fick NUEDEXTA 15 mg/9 mg och 4,5 i placebogruppen.

Genomsnittliga CNS-LS-poäng vid baslinjen var 19,8 i gruppen som fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 i gruppen som fick NUEDEXTA 15 mg/9 mg och 19,9 i placebogruppen.

För att utvärdera långtidsdata, hade 253 patienter som slutförde den dubbelblinda studiefasen möjlighet att gå in i en öppen förlängningsfas där de fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg i ytterligare 84 dagar.

Frekvensen för PBA-episoder uppmätt enligt ”antal episoder” i bägge NUEDEXTA-behandlingsgrupperna minskade signifikant under hela studieförloppet med en inkrementell reduktion på 47 % respektive 49 % i relation till placebo ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna).

Minstakvadratamedelvärdet för CNS-LS-poängen hade minskat signifikant vid behandlingens slut i båda behandlingsgrupperna jämfört med placebo (8,2 poängs reduktion för NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 7,5 poängs reduktion för NUEDEXTA 15 mg/9 mg, 5,7 poängs reduktion för placebo). P-värdet för NUEDEXTA 23 mg/9 mg jämfört med placebo var $p=0,0002$ och för NUEDEXTA 15 mg/9 mg jämfört med placebo var $p=0,008$.

Den 12 veckor långa öppna fasen i studien (under vilken alla patienter fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg) visade att effekten som observerats i den placebokontrollerade perioden kvarstod.

- Studier med högre doskombinationer av dextrometorfan/kinidin

Ytterligare två fas III-studier utfördes med en högre doskombination av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg. Den högre dosen av kinidin som användes i dessa studier skulle ha resulterat i en cirka 1,6-faldigt större exponering för dextrometorfan än med NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Den första var en 4-veckorsstudie på PBA-patienter med underliggande ALS, och den andra var en 12-veckorsstudie på patienter med underliggande MS. I båda studierna var det primära resultatmålet, CNS-LS, och det sekundära resultatmålet, ”antal episoder med skratt och gråt”, statistiskt signifikant minskade av kombinationen dextrometorfan/kinidin.

En 12-månaders öppen säkerhetsstudie, där man också använde den högre doskombinationen av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg, innefattade 553 patienter med PBA associerad med trettiofyra olika neurologiska sjukdomar. Cirka 30 % av studiedeltagarna hade andra diagnoser än ALS och MS, däribland slaganfall, traumatisk hjärnskada, Parkinsons sjukdom, Alzheimers sjukdom och övrig demens, primär lateral skleros, progressiv bulbär pares och progressiv supranukleär pares. Endast säkerhetsdata samlades in i denna studie; inga nya säkerhetssignaler identifierades.

- Studier för att bedöma hjärteffekter

Effekten av NUEDEXTA 23 mg/9 mg (för 7 påföljande doser) på QTc-förlängning utvärderades i en randomiserad, dubbelblind (utom för moxifloxacin), placebo och positivt kontrollerad (400 mg moxifloxacin) grundlig överkorsnings-QT-studie på 50 fastande friska män och kvinnor med genotypen CYP2D6 extensiv metaboliserare (EM). Medelförändringar i QTcF var 6,8 ms för NUEDEXTA 23 mg/9 mg och 9,1 ms för den positiva referenskontrollen (moxifloxacin). Den högsta genomsnittliga (95 % övre konfidensgräns) differensen från placebo efter baslinjekorrigerig var 10,2 (12,6) ms. Denna testdos är adekvat för att representera steady state-exponeringen hos patienter med fenotypen CYP2D6 extensiv metaboliserare.

Effekterna av supratherapeutiska doser av dextrometorfan/kinidin (23 mg/26 mg och 46 mg/53 mg, för 7 påföljande doser) på QTc-förlängning utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind överkorsningsdesign med en extra, öppen, positiv kontrollarm (400 mg moxifloxacin) på 36 friska försökspersoner. De högsta genomsnittliga (95 % övre konfidensgräns) differenserna från placebo efter baslinjekorrigerig var 10,2 (14,6) och 18,4 (22,7) ms efter doser av dextrometorfan/kinidin på 23 mg/26 mg respektive 46 mg/53 mg. De supratherapeutiska doserna är adekvata för att representera kinidinoxponeringsökningar på grund av läkemedelsinteraktioner och organ dysfunktioner.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för NUEDEXTA för alla grupper av den pediatrika populationen för PBA (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter engångsdoser och upprepade kombinationsdoser av NUEDEXTA 23 mg/9 mg, fick patienterna en cirka 20-faldig ökning av dextrometorfanexponeringen jämfört med patienter som fick dextrometorfan utan kinidin.

Efter upprepade doser av NUEDEXTA 23 mg/9 mg och NUEDEXTA 15 mg/9 mg, uppnås maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av dextrometorfan cirka 3 till 4 timmar efter dosering och maximala plasmakoncentrationer av kinidin uppnås cirka 2 timmar efter dosering.

Hos extensiva metaboliserare ökade medelvärden för $C_{\max}$ och AUC_{0-12} för dextrometorfan och dextrorfan i takt med att doser av dextrometorfan ökade från 15 mg till 23 mg och medelvärden för $C_{\max}$ och AUC_{0-12} för kinidin var likartade.

Genomsnittligt plasma- $C_{\max}$ för kinidin efter NUEDEXTA 15 mg/9 mg två gånger dagligen till patienter med PBA var 1 till 3 % av de terapeutiska koncentrationerna som är förenade med antiarytmisk effekt (2 till 5 µg/ml).

NUEDEXTA kan tas med eller utan hänsyn till måltider eftersom mat inte har någon signifikant påverkan på exponeringen för dextrometorfan och kinidin.

Distribution

Efter administrering av kombinationsprodukten förblir proteinbindningen väsentligen densamma som proteinbindningen efter administrering av de enskilda komponenterna; dextrometorfan är proteinbundet till cirka 60–70 %, och kinidin är proteinbundet till cirka 80–89 %.

Metabolism och eliminering

Dextrometorfan metaboliseras snabbt av CYP2D6 till dess primära metabolit, dextrorfan, vilket snabbt glukuroniseras och elimineras via njurarna. Kinidinkomponenten i NUEDEXTA tjänar till att selektivt hämma CYP2D6-beroende oxidativ metabolism av dextrometorfan, och på det sättet öka dextrometorfans plasmakoncentrationer. I närvaro av kinidin anses CYP3A4-beroende oxidativ metabolism spela en större roll för elimineringen av dextrometorfan.

Efter administrering av NUEDEXTA 23 mg/9 mg till 14 extensiva metaboliserare, var elimineringshalveringstiden för dextrometorfan 18,8 timmar och elimineringshalveringstiden för kinidin 9,6 timmar.

Kinidin metaboliseras av CYP3A4. Det finns flera hydroxylerade metaboliter av kinidin. Den primära metaboliten är 3-hydroxykinidin, vilken anses vara minst hälften så farmakologiskt aktiv som kinidin när det gäller hjärteffekter som t.ex. QT-förlängning. För närvarande finns det begränsade data om storleksordningen på effekten av CYP3A4-hämmare på de farmakokinetiska parametrarna för kinidin och dess metaboliter, inklusive potentialen för ackumulering vid steady state.

När pH i urinen är lägre än 7, är cirka 20 % av det administrerade kinidinet oförändrat i urinen, men denna fraktion sjunker till så litet som 5 % när urinen är mer alkalisk. Renal clearance involverar både glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion, modererad av (pH-beroende) tubulärt återupptag.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmakoncentrationer av dextrometorfan och dextrorfan är proportionella till dextrometorfandosen i närvaro av en fast dos av kinidin, t.ex. den som finns i NUEDEXTA. Plasmakoncentrationer av kinidin är proportionella till kinidindosen.

CYP P450-interaktionsstudier *in vitro*

Potentialen för dextrometorfan och kinidin att hämma eller inducera cytokrom P450 *in vitro* utvärderades i humana mikrosomer. Dextrometorfan hämmade inte (< 20 % hämning) något av de testade isoenzymerna: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i humana levermikrosomer vid koncentrationer upp till 5 µM. Kinidin hämmade inte (< 30 % hämning) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4 i humana levermikrosomer vid koncentrationer upp till 5 µM. Kinidin hämmade CYP2D6 med en halv maximal hämmande koncentration (IC_{50}) på mindre än 0,05 µM. Varken dextrometorfan eller kinidin inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i humana hepatocyter vid koncentrationer upp till 4,8 µM.

Transportörinteraktionsstudier *in vitro*

Baserat på resultat från transportörhämningsstudier väntas inga läkemedelsinteraktioner som är relaterade till dextrometorfanhämning av P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eller BSEP under behandling med NUEDEXTA. Dextrometorfan har visat sig vara en lindrig/måttlig hämmare av OCT1-transportören *in vitro*. Den kliniska relevansen för denna observation för läkemedel som är OCT1-substrat, t.ex. metformin, är inte känd.

Baserat på citat från facklitteratur väntas inga läkemedelsinteraktioner till följd av kinidinhämning av OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 och MATE2-K.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin har inte undersökts systematiskt på äldre patienter (i åldern > 65 år) även om sådana patienter ingick i det kliniska programmet (14 % $\geq$ 65 år, 2 % $\geq$ 75 år).

En populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter (148 patienter < 65 år och 22 patienter $\geq$ 65 år) som fick dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg visade likartad farmakokinetik för patienter som var < 65 år och patienter som var $\geq$ 65 år.

Kön

En populationsfarmakokinetisk analys baserad på data från 109 patienter (75 män; 34 kvinnor) visade ingen uppenbar könsskillnad när det gällde farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin.

Etnisk tillhörighet

En populationsfarmakokinetisk analys av etnisk tillhörighet med 109 patienter (21 kaukasier; 71 latinamerikaner; 18 svarta) visade inga uppenbara etniska skillnader i farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin.

Nedsatt njurfunktion

I en studie av en kombinationsdos av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg två gånger dagligen på 12 patienter med lindrigt (CLCR 50–80 ml/min) eller måttligt (CLCR 30–50 ml/min) nedsatt njurfunktion (6 vardera) jämfört med 9 friska försökspersoner (matchade i kön, ålder och vikt med sjuka patienter), uppvisade patienterna knappast någon skillnad i farmakokinetiken för kinidin eller dextrometorfan jämfört med friska försökspersoner. Därför krävs ingen dosjustering vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Dextrometorfan/kinidin har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I en studie av en kombinationsdos av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg två gånger dagligen till 12 patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (enligt Child-Pugh-metoden; 6 vardera) jämfört med 9 friska försökspersoner (matchade i kön, ålder och vikt med sjuka patienter), visade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion likartad AUC och C_{max} och clearance för dextrometorfan jämfört med friska försökspersoner. Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion hade knappast någon effekt på farmakokinetiken för kinidin. Clearance för kinidin är opåverkad, även om det finns en ökad distributionsvolym som leder till en ökning av elimineringshalveringstiden. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion visade en ökad biverkningsfrekvens. Därför krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, även om extra övervakning av biverkningar bör beaktas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Om det krävs en dosökning ska den ske med försiktighet till dessa patienter. Varken enbart dextrometorfan eller dextrometorfan/kinidin har utvärderats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Farmakogenomik

Kinidinkomponenten är avsedd att hämma CYP2D6 så att högre exponering för dextrometorfan kan uppnås jämfört med när enbart dextrometorfan ges. Cirka 7–8 % av alla individer med kaukasiskt ursprung, 3–6 % med afrikanskt ursprung, 2–3 % med arabiskt ursprung och 1–2 % med asiatiskt ursprung saknar i allmänhet förmågan att metabolisera CYP2D6-substrat och klassificeras som

långsamma metaboliserare (PM). Kinidinkomponenten väntas inte bidra till effektiviteten av NUDEXTA hos PM:er, men biverkningar av kinidinkomponenten är fortfarande möjliga.

Cirka 1–10 % av alla individer med kaukasiskt ursprung, 5–30 % med afrikanskt ursprung, 12–40 % med arabiskt ursprung och 1 % med asiatiskt ursprung uppvisar ökad metabol aktivitet för CYP2D6-substrat och klassificeras som ultrasnabba metaboliserare (UM). Hos sådana UM-patienter metaboliseras dextrometorfan snabbt, vilket leder till lägre, potentiellt subterapeutiska koncentrationer.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin för barn har inte studerats (se avsnitt 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier visade inte några särskilda risker för gentoxicitet eller karcinogen potential, inte heller för nedsatt fertilitet.

I embryofetala och utvecklingstoxicitetsstudier (råtta och kanin) med dextrometorfanhydrobromid/kinidinsulfat, observerades avvikelser vid mellanhög och hög dos med reducerad benbildning från den lägsta dosen hos råttor vilken är cirka 1 respektive 50 gånger den humana dosen på 30/18 mg/dag på basis av mg/m². Dosen utan effekt hos kaniner är 2 och 60 gånger högre än RHD.

I den pre- och postnatale utvecklingsstudien sågs en viss försening av utvecklingen hos avkomma vid mellanhöga och höga doser. Ungarnas överlevnad och vikt minskade något från den lägsta dosen som motsvarade cirka 1 respektive 50 gånger den humana dosen på 30/18 mg/dag på basis av mg/m² för dextrometorfanhydrobromid respektive kinidinsulfat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kroskarmellosnatrium
Cellulosa, mikrokristallin
Kolloidal vattenfri silica
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Tryckbläck

Shellackglasyr (20 % förestrad)
Propylenglykol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av HDPE (high density polyethylene) med ett barnsäkert polypropylenlock. Varje flaska är förpackad i en kartong.

Förpackningsstorlek: 60 kapslar

Blister av en PVC-baserad genomskinlig film med försegling av aluminiumfolie. Varje blister är förpackat i ett fodral.

Förpackningsstorlek: 13 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

1. LÄKEMEDELST NAMN

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 23,11 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 109,2 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Hård kapsel

Tegelröd gelatinkapsel, storlek 1, med "DMQ / 30-10" tryckt i vitt bläck på kapseln och tre vita band runtom.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NUEDEXTA är indicerat för symptomatisk behandling av pseudobulbär affektlabilitet (PBA) hos vuxna (se avsnitt 4.4).

Effekt har endast studerats på patienter med underliggande amyotrofisk lateralskleros eller multipel skleros (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad startdos är NUEDEXTA 15 mg/9 mg en gång dagligen. Rekommenderat dositeringsschema beskrivs nedan:

- Vecka 1 (dag 1–7):
Patienten ska ta en NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel en gång dagligen, på morgonen, under de första 7 dagarna.
- Vecka 2–4 (dag 8–28):
Patienten ska ta en NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel, två gånger dagligen, en på morgonen och en på kvällen, med 12 timmars mellanrum, i 21 dagar.
- Från vecka 4:
Om det kliniska svaret med NUEDEXTA 15 mg/9 mg är adekvat, ska patienten fortsätta att ta samma dos som under vecka 2–4.

Om det kliniska svaret med NUEDEXTA 15 mg/9 mg inte är adekvat, ska NUEDEXTA 23 mg/9 mg förskrivas och tas två gånger dagligen, en på morgonen och en på kvällen, med 12 timmars mellanrum.

Den maximala dagliga dosen från vecka 4 och framåt är NUEDEXTA 23 mg/9 mg, två gånger dagligen.

Om en dos missas, ska patienten inte ta någon extra dos, utan ta den nästkommandedosen vid ordinarie tid. Högst 2 kapslar ska tas under en 24-timmarsperiod, med 12 timmar mellan varje dos.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Kliniska studier innehöll inte ett tillräckligt antal patienter i åldern ≥ 65 år för att man slutgiltigt skulle kunna fastställa om äldre svarar annorlunda när det gäller effekt och säkerhet. En populationsfarmakokinetisk analys visade på likartad farmakokinetik för patienter < 65 år och för de som var ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med mild till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). Eftersom det fanns en tendens till ökad incidens av biverkningar hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, tillråds dock extra övervakning av biverkningar hos dessa patienter. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²), ska de potentiella risker som är förenade med användningen av detta läkemedel vägas mot det medicinska behovet (se avsnitt 5.2).

CYP2D6-genotyp

Det krävs ingen dosjustering för patienter med ett icke-funktionellt CYP2D6-enzym, vilka kallas långsamma metaboliserare (poor metaboliser, PM). Det krävs ingen dosjustering för patienter med förhöjd CYP2D6-aktivitet, vilka kallas ultrasnabba metaboliserare (ultra-rapid metaboliser, UM), se avsnitt 5.2. I händelse av ett inadekvat kliniskt svar, se schemat för rekommenderad dositering.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av NUEDEXTA för en pediatrik population för symtomatisk behandling av pseudobulbär affektabilitet.

Administreringssätt

Kapslarna ska tas peroralt vid ungefär samma tid varje dag. När två kapslar tas inom 24 timmar är det rekommenderade dosintervallet 12 timmar. Kapslarna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som har haft kinidin-, kinin-, meflokininducerad trombocytopeni, hepatit, benmärgsdepression eller lupusliknande syndrom (se avsnitt 4.4).

Patienter som samtidigt behandlas med kinidin, kinin eller meflokin (se avsnitt 4.5).

Patienter med ett förlängt QT-intervall, kongenitalt långt QT-syndrom eller en sjukdomshistoria som tyder på kammartakykardi av typen torsades de pointes (se avsnitt 4.4).

Patienter som samtidigt behandlas med tioridazin, ett läkemedel som både signifikant förlänger QT-intervall och primärt metaboliseras av CYP2D6. Interaktion med NUEDEXTA kan leda till en ökad effekt på QT-intervall (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter med komplett atrioventrikulärt (AV) block utan implanterade pacemakrar, eller patienter som löper en hög risk för komplett AV-block (se avsnitt 4.4).

Patienter som tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller har tagit MAO-hämmare inom de senaste 14 dagarna på grund av risken för allvarliga och eventuellt dödliga läkemedelsinteraktioner, inklusive serotonin syndrom. Behandling med en MAO-hämmare ska inte inledas förrän minst 14 dagar efter avslutad behandling med NUEDEXTA (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

NUEDEXTA är endast lämpligt för behandling av PBA, inte andra orsaker till känslomässig instabilitet. PBA är en följd av neurologiska sjukdomar som påverkar hjärnan eller hjärnskada och kännetecknas av episoder med ofrivilliga, okontrollerbara känslouttryck i form av skratt och/eller gråt som är omotiverade eller överdrivna i förhållande till patientens emotionella tillstånd eller sinnesstämning. Innan behandling med NUEDEXTA inleds måste patienter bedömas fullständigt så att diagnosen PBA kan bekräftas. Centralt för diagnosen är att det finns en underliggande neurologisk sjukdom som har konstaterats orsaka PBA, och bekräftelse på att episoderna med känslouttryck inte återspeglar patientens emotionella tillstånd eller sinnesstämning.

Trombocytopeni

Kinidin i högre doser än i NUEDEXTA kan orsaka immunmedierad trombocytopeni som kan vara allvarlig eller dödlig. Risken för trombocytopeni i förening med den lägre dosen av kinidin i NUEDEXTA är okänd. Ospecifika symtom, t.ex. svindelkänsla, frossa, feber, illamående och kräkningar, kan föregå eller uppkomma i samband med trombocytopeni. Behandlingen med NUEDEXTA ska omedelbart avbrytas om trombocytopeni uppkommer, såvida inte det är helt säkrat att trombocytopenin inte är läkemedelsrelaterad. På samma sätt ska detta läkemedel inte sättas in igen till sensibiliserade patienter, eftersom en snabbare och allvarligare trombocytopeni än den ursprungliga episoden kan uppkomma. Det ska inte användas om immunmedierad trombocytopeni orsakade av strukturellt relaterade aktiva substanser inklusive kinin och meflokin kan misstänkas, eftersom korsensitivitet kan uppkomma. Kinidinassocierad trombocytopeni brukar oftast, dock inte alltid, gå över inom några dagar efter avslutad behandling med det sensibiliserande läkemedlet.

Övriga överkänslighetsreaktioner

Kinidin i högre doser har även associerats med ett lupusliknande syndrom med polyartrit, ibland med ett positivt ANA-test (antinukleär antikropp). Övriga associationer innefattar utslag, bronkialspasm, lymfadenopati, hemolytisk anemi, vaskulit, uveit, angioödem, agranulocytos, siccasyndromet, myalgi, förhöjda serumnivåer av skelettmuskelenzymerna samt pneumonit. Dextrometorfan kan också associeras med överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria, angioödem och andfåddhet.

Levertoxicitet

Hepatit, inklusive granulomatös hepatit, har rapporterats hos patienter som får kinidin, i allmänhet under de första behandlingsveckorna. Feber kan vara ett symptom, liksom även trombocytopeni eller övriga tecken på överkänslighet. Behandlingen med NUEDEXTA ska avbrytas om hepatit uppkommer såvida det inte är helt utrett att hepatiten inte beror på behandlingen. De flesta patienter tillfrisknar när kinidin sätts ut.

Hjärteffekter

NUEDEXTA har potential att orsaka QTc-förlängning och därmed kammartakykardi av typen torsades de pointes. Hypokalemi och hypomagnesemi ska vara korrigerade innan behandling inleds, och serumnivåerna av kalium och magnesium ska övervakas under behandling om det är kliniskt motiverat. När behandling med NUEDEXTA inleds till patienter som löper risk för QT-förlängning, ska en elektrokardiografisk (EKG) utvärdering göras av QT-intervallet vid baslinjen och 2 timmar efter administreringen av den första dosen i fastande tillstånd (approximerat till kinidin-T_{max}). Detta inkluderar patienter med en hereditet med QT-avvikelser, samtidig administrering av läkemedel som förlänger QT-intervallet, och patienter med vänsterkammarhypertrofi (LVH) och/eller

vänsterkammardysfunktion (LVD). Det är mer sannolikt att LVH och LVD förekommer hos patienter med kronisk hypertoni, bekräftad kransartärsjukdom eller tidigare slaganfall.

Samtidig behandling med läkemedel som både förlänger QT-intervallet och primärt metaboliseras av CYP2D6 (se nedan) är av särskild potentiell betydelse. Samtidig användning av tioridazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Försiktighet krävs när NUEDEXTA ges i kombination med flekainid, klorpromazin och haloperidol. Effekten av kombinationen på patientens QTc-intervall ska utvärderas med doser som ges före och efter EKG.

EKG ska utvärderas på nytt om riskfaktorerna för QTc-förlängning förändras signifikant under behandlingen med NUEDEXTA. Om patienter får symtom som skulle kunna tyda på förekomsten av hjärtarytmier, t.ex. synkope eller palpitationer, ska behandlingen med NUEDEXTA avbrytas i väntan på ytterligare utvärdering av patienten.

Samtidig användning av CYP2D6-substrat/hämmare

Kinidinet i NUEDEXTA hämmar CYP2D6 hos patienter för vilka CYP2D6 inte saknas genetiskt på något annat sätt eller har en låg aktivitet ("Långsamma CYP2D6-metaboliserare" se "Farmakogenomik" i avsnitt 5.2). På grund av denna effekt på CYP2D6, kan ansamling av modersubstanser och/eller sviktande bildning av aktiva metaboliter påverka säkerhet och/eller effekt av läkemedel som används samtidigt med NUEDEXTA och metaboliseras av CYP2D6 (se avsnitt 4.5). Läkemedel som är beroende av CYP2D6-metabolism, särskilt sådana med ett relativt smalt terapeutiskt index, ska i allmänhet undvikas under behandling med NUEDEXTA, och patienterna måste få anvisningar om detta. När det anses nödvändigt att samtidigt använda ett CYP2D6-substratläkemedel, ska dosen av CYP2D6-substratet sänkas efter behov enligt farmakokinetiken för det involverade substratet (se avsnitt 4.5). En genomgång av patientens aktuella läkemedel är en väsentlig del av utvärderingen av patienter för vilka behandling med NUEDEXTA föreslås.

Serotoninsyndrom

När NUEDEXTA används samtidigt med andra serotonerga läkemedel kan risken för "serotoninsyndrom" öka på grund av farmakodynamisk interaktion. Symtom på serotoninsyndrom inkluderar förändrat psykiskt status, hypertoni, rastlöshet, myoklonus, hypertermi, hyperreflexi, diafores, frysningar och tremor. Behandlingen ska avbrytas om dessa symtom uppkommer. Kombination med MAO-hämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Tricykliska antidepressiva (TCA:er, t.ex. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) metaboliseras av CYP2D6 och är därför även föremål för farmakokinetisk interaktion med kinidin. Med tanke på de farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktionerna rekommenderas inte samtidig användning av NUEDEXTA och TCA:er på grund av den förhöjda risken för serotoninsyndrom (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iaktas om patienter samtidigt behandlas med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI).

Yrsel

NUEDEXTA kan orsaka yrsel (se avsnitt 4.8). Försiktighetsmått ska vidtas för att minska risken för fall, särskilt för patienter med motoriska nedsättningar som påverkar gången eller tidigare har råkat ut för fall.

Antikolinerga effekter av kinidin

Patienter ska övervakas när det gäller förvärrat kliniskt tillstånd vid myasthenia gravis och övriga tillstånd som skulle kunna påverkas negativt av antikolinerga effekter.

Drogmissbruk och beroende

Dextrometorfan är en icke-kompetitiv NMDA-antagonist med låg affinitet och sigma-1-receptoragonist som inte har studerats systematiskt på djur eller människor avseende dess potential för missbruk, tolerans eller fysiskt beroende. Fall av dextrometorfanmissbruk har dock rapporterats, främst hos ungdomar.

På grund av möjligheten för dextrometorfanmissbruk bör läkare utvärdera patienter avseende tidigare drogmissbruk, och observera sådana patienter noga när det gäller tecken på felaktig användning eller missbruk (t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar, drogsökande beteende).

Dessutom bör upprätthållandet av den kliniska effekten av NUEDEXTA hos patienten kontrolleras regelbundet på lång sikt mot dess tolerabilitet, så att man kan säkerställa läkemedlets fortsatta nytta.

Laktosvarning

NUEDEXTA innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

MAO-hämmare

NUEDEXTA får inte användas samtidigt med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), t.ex. fenelzin och moklobemid, eller av patienter som har tagit MAO-hämmare inom de föregående 14 dagarna på grund av risken för serotonin syndrom (se avsnitt 4.3).

CYP3A4-hämmare

Kinidin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 kan förväntas öka plasmanivåerna av kinidin, vilket skulle kunna öka risken för QTc-förlängning. Starka och måttliga CYP3A4-hämmare ska undvikas under behandling med NUEDEXTA. De innefattar, bland annat, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, amprenavir, aprepitant, cilastazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruktjuice och verapamil. Om det bedöms att samtidig behandling med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare är nödvändig, rekommenderas att elektrokardiografisk (EKG) utvärdering av QT-intervallet görs innan NUEDEXTA administreras och vid lämpliga tidpunkter därefter.

Leverenzyminducerare

Kinidin metaboliseras av CYP3A4. Potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört/*Hypericum perforatum*) kan påskynda metabolismen av kinidin, vilket leder till lägre plasmakoncentrationer och därigenom minskad hämning av CYP2D6. Detta kan leda till lägre, potentiellt subterapeutiska plasmakoncentrationer av dextrometorfan och minskad effekt av NUEDEXTA.

CYP2D6-substrat

Kinidin är en potent hämmare av CYP2D6. Behandling med NUEDEXTA kan därför leda till förhöjda plasmanivåer och ansamling av samtidigt administrerade läkemedel som genomgår en omfattande CYP2D6-metabolism. CYP2D6-substrat innefattar vissa betablockerare som t.ex. metoprolol, antipsykotika som t.ex. haloperidol, perfenazin och aripiprazol, antidepressiva som t.ex. nortriptylin, imipramin, amitriptylin och desipramin, kemoterapimedlet tamoxifen, och noradrenalintransportörhämmaren atomoxetin. Tioridazin, ett CYP2D6-substrat som också förlänger QT-intervallet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av flekainid, klorpromazin eller haloperidol, CYP2D6-substrat som också förlänger QT-intervallet, kräver försiktighet (se avsnitt 4.4).

I fallet med prodrugs vilkas verkningsätt medieras av CYP2D6-producerade metabolitet (t.ex. kodein och hydrokodon, vilkas analgetiska och hostdämpande effekter verkar vara medierade av morfin respektive hydromorfon), kan effekten reduceras avsevärt av NUEDEXTA på grund av hämning av CYP2D6 vilket minskar bildandet av den aktiva metaboliten.

Läkemedelsinteraktioner med desipramin och paroxetin har studerats i kontrollerade kliniska prövningar med en högre doskombination av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin

26 mg) än i detta läkemedel; studieresultaten beskrivs nedan. Inga övriga läkemedelsinteraktioner med CYP2D6-substrat har undersökts systematiskt.

Desipramin (CYP2D6-substrat)

Det tricykliska antidepressivumet desipramin metaboliseras primärt av CYP2D6. En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes mellan en högre kombinationsdos av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) och desipramin 25 mg. Kombinationsdosen av dextrometorfan/kinidin ökade steady state-nivåerna av desipramin cirka 8-faldigt. Samtidig användning av NUEDEXTA och TCA:er rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Paroxetin (CYP2D6-hämmare och -substrat)

Den selektiva serotoninåterupptagshämmaren (SSRI) paroxetin metaboliseras primärt av CYP2D6 och är även en potent CYP2D6-hämmare. I en läkemedelsinteraktionsstudie lade man till en högre kombinationsdos av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) till paroxetin vid steady state. Paroxetinxponeringen (AUC_{0-24}) ökade 1,7-faldigt och C_{max} ökade 1,5-faldigt. Om NUEDEXTA och paroxetin förskrivs samtidigt ska den initiala dosen av paroxetin sänkas. Sedan kan dosen av paroxetin justeras baserat på kliniskt svar; doser överstigande 35 mg/dag rekommenderas dock inte.

NMDA-receptorantagonister (memantin)

Både dextrometorfan och memantin är antagonister av receptorn för *N*-metyl-D-aspartat (NMDA) vilket i teorin skulle kunna leda till en utökad effekt vid NMDA-receptorer och potentiellt en ökad incidens av biverkningar. En läkemedelsinteraktionsstudie utfördes mellan en högre kombinationsdos av dextrometorfan/kinidin (dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) och memantin 20 mg/dag. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan plasmakoncentrationerna av dextrometorfan och dextrometorfan före och efter administreringen av memantin, och det sågs ingen effekt på plasmakoncentrationerna av memantin före och efter administreringen av dextrometorfan/kinidin. Plasmakoncentrationer av kinidin ökade med 20–30 % när memantin lades till. Inga farmakodynamiska interaktioner var märkbara.

Digoxin och övriga P-glykoproteinsubstrat

Kinidin är en hämmare av P-glykoprotein. Samtidig administrering av kinidin och digoxin, ett P-glykoproteinsubstrat, leder till serumnivåer av digoxin som kan vara så mycket som dubblade. Plasmakoncentrationer av digoxin ska övervakas noga hos patienter som tar NUEDEXTA och digoxin samtidigt, och digoxindosen ska sänkas vid behov. Övriga P-gp-substrat för vilka en dosreduktion kan övervägas innefattar tikagrelor och dabigatran-etexilat.

Alkohol

Försiktighet ska iaktas när detta läkemedel tas i kombination med alkohol eller övriga centralverkande läkemedel som skulle kunna öka risken för biverkningar, t.ex. somnolens och yrsel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av NUEDEXTA hos gravida kvinnor. Studier på djur (råtta och kanin) har visat på utvecklingstoxicitet, inklusive teratogenicitet och embryodödighet (se avsnitt 5.3).

Eftersom detta läkemedel kan skada foster, rekommenderas det inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Kinidin utsöndras i bröstmjolk och det är okänt om dextrometorfan utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med NUEDEXTA efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I prekliniska studier sågs ingen effekt på fertilitet hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NUEDEXTA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska förvarnas om potentialen för CNS-relaterade effekter som somnolens, yrsel och synkope eller nedsatt syn (se avsnitt 4.8), och uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner om dessa symtom uppkommer.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten för NUEDEXTA undersöktes i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 12 veckor och utfördes på 326 PBA-patienter med underliggande ALS (60 %) eller MS (40 %) och i en uppföljande öppen förlängningsfas med en patientdelgrupp från denna studie (253 patienter) som pågick i ytterligare 84 dagar.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var rubbningar i magtarmkanalen (t.ex. diarré, illamående), rubbningar i centrala och perifera nervsystemet (t.ex. yrsel, huvudvärk, somnolens) och trötthet.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för NUEDEXTA: dessa är muskelspasticitet, andningsdepression och minskad syremättnad i blodet.

Tio patienter avbröt studiebehandlingen på grund av biverkningar, varav en på grund av en allvarlig biverkning (förvärrad muskelspasticitet).

Sammanfattning i tabellform över biverkningar

Biverkningarna som ansågs ha ett åtminstone möjligt samband med behandlingen med NUEDEXTA i den placebokontrollerade och den öppna förlängningsfasen av ovannämnda kliniska studie förtecknas nedan enligt organsystemklass och frekvens.

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Nedsatt aptit
	Sällsynta	Anorexi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest
	Sällsynta	Bruxism, förvirringstillstånd, depressivt sinnestillstånd, depression, desorientering, tidigt uppvaknande på morgonen, avtrubbad, hallucination, impulsivt beteende, likgiltighet, insomni, rastlöshet, sömnrubbning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk, somnolens

	Mindre vanliga	Dysgeusi, hypersomni, muskelspasticitet, synkope, fall
	Sällsynta	Balansrubbing, onormal koordination, dysartri, motorisk dysfunktion, parestesi, parapares, sedation
Ögon	Sällsynta	Diplopi, dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Rörelsesjuka/åksjuka, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Atrioventrikulärt block av första graden, förlängt QT på EKG
	Sällsynta	Myokardinfarkt, palpitationer, ventrikulära extrasystolier
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Epistaxis, faryngolaryngeal smärta, andningsdepression, rinorré, gäspning
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående
	Mindre vanliga	Buksmärta, förstoppning, muntorrhet, flatulens, magbesvär, kräkningar
	Sällsynta	Onormal feces, dyspepsi, gastric oral hypoestesi, oral parestesi, proktalgi, torr tunga
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer (GGT, ASAT, ALAT)
	Sällsynta	Kolelitis, förhöjd bilirubinnivå i blodet, avvikande resultat vid leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag
	Sällsynta	Erytem, hyperhidros, hypoestesi i ansiktet, nattsvevningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
	Sällsynta	Muskuloskeletal stelhet, myalgi, nacksmärta, smärta i extremitet
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Pollakiuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Asteni, irritabilitet
	Sällsynta	Obehag i bröstet, bröstsmärta, frossa, värmekänsla, gångstörningar, influensaliknande sjukdom, pyrexia, minskad syremättnad
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Skelettskada

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns.

Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Utvärdering och behandling av överdosering baseras på erfarenhet av de enskilda komponenterna, dextrometorfan och kinidin. Metabolism av dextrometorfan hämmas av kinidin, vilket gör att

biverkningar av en överdos på grund av NUEDEXTA kan vara allvarigare eller långvarigare jämfört med en överdosering av enbart dextrometorfan.

Under utvecklingen av detta läkemedel studerades doskombinationer av dextrometorfan/kinidin som innehöll upp till 6 gånger högre dextrometorfandos och 12 gånger högre kinidindos. De vanligaste biverkningarna var lindriga till måttliga och utgjordes av illamående, yrsel och huvudvärk.

Dextrometorfan

Biverkningar av dextrometorfanöverdos innefattar illamående, kräkningar, stupor, koma, andningsdepression, krampanfall, takykardi, hyperexcitabilitet och toxisk psykos. Övriga biverkningar innefattar ataxi, nystagmus, dystoni, dimsyn och förändrade muskelreflexer. Dextrometorfan kan öka risken för serotonin syndrom, och denna risk ökas av en överdosering, särskilt om medlet tas tillsammans med övriga serotonerga medel, SSRI:er eller tricykliska antidepressiva.

Kinidin

De viktigaste effekterna av akuta överdoseringar är kammararytmier och hypotoni. Övriga tecken och symtom på överdosering kan vara kräkningar, diarré, tinnitus, hörselnedsättning vid höga frekvenser, vertigo, dimsyn, diplopi, fotofobi, huvudvärk, förvirring och delirium.

Medan terapeutiska doser av kinidin för behandling av hjärtarytmier eller malaria i allmänhet är ≥ 10 gånger högre än dosen av kinidin i detta läkemedel, kan potentiellt dödlig hjärtarytm, inklusive torsades de pointes, uppkomma vid kinidinoxponeringar som är möjliga vid överdosering av NUEDEXTA.

Behandling av överdosering

Kinidin

Behandlingen av hjärteffekter (hemodynamiskt instabil polymorf kammartakykardi (inklusive torsades de pointes)) är antingen omedelbart elkonvertering eller omedelbar "overdrive" pacing (snabbare pacing än den normala hjärtrytmen). Övriga antiarytmika med klass I- (prokainamid) eller klass III-effekter ska (om möjligt) undvikas. Behandling av hypotoni och av övriga tecken och symtom ska vara symtomlindrande och stödjande. Administrering av aktivt kol i konventionell dos om 1 g/kg, administrerat med 2 till 6 timmars mellanrum i flytande form med 8 ml/kg kranvatten kan öka den systemiska elimineringen av kinidin; dessa åtgärder ska undvikas vid ileus. Metoder som att försura urinen och dialys har ingen påvisad nytta. Läkemedel som kan fördröja elimineringen av kinidin (cimetidin, karbonanhydrashämmare, tiaziddiuretika) ska sättas ut såvida de inte är absolut nödvändiga.

Dextrometorfan

Behandling av överdosering av dextrometorfan ska vara symtomlindrande och stödjande. Magsköljning kan vara användbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX59

Dextrometorfanhydrobromid är det farmakologiskt aktiva innehållsämnet som verkar på centrala nervsystemet (CNS). Kinidinsulfat är en specifik hämmare av CYP2D6-beroende oxidativ metabolism som används för att öka den systemiska biotillgängligheten av dextrometorfan.

Verkningsmekanism

Den exakta mekanismen genom vilken dextrometorfan utövar terapeutiska effekter på patienter med pseudobulbär affektlabilitet är okänd. Kinidin höjer plasmanivåerna av dextrometorfan genom att

kompetitivt hämma cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), vilket katalyserar en betydande biotransformationskanal för dextrometorfan.

Farmakodynamisk effekt

Dextrometorfan är en sigma-1-receptoragonist och en icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist. Dessutom visar det affinitet för serotonintransportören (SERT) och för 5-HT1B/D-receptorn. Genom dess bindning till receptorerna för NMDA, sigma-1, SERT och 5-HT1B/D, anses dextrometorfan ha en modulerande effekt på neurotransmissionen som involverar glutamat, monoaminer (inklusive serotonin), liksom jonkanalfunktionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten för dextrometorfan/kinidin för behandlingen av PBA påvisades i tre randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda, kliniska multicenterprövningar på PBA-patienter med underliggande amyotrofisk lateralskleros (ALS) eller multipel skleros (MS). Kvalificerade patienter hade en PBA-diagnos som utmärktes av episoder med ofrivilliga, okontrollerbara emotionella uttryck av skratt och/eller gråt som var omotiverade eller överdrivna i förhållande till deras emotionella status eller sinnesstämning.

I samtliga studier var effektmåttet ”Antal episoder med skratt och gråt” (PBA-episoder) och patientpoäng i CNS-LS (Center for Neurologic Studies - Lability Scale), en validerad, självadministrerad enkät med 7 punkter som ger ett kvantitativt mått på frekvensen och allvarlighetsgraden av PBA. CNS-LS-poängen varierar mellan minst 7 (inga symtom) till högst 35.

• Pivotal studie (07-AVR-123)

I denna placebokontrollerade 12-veckorsstudie randomiserades 326 PBA-patienter med underliggande ALS eller MS till att få NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) eller placebo (n=109) i 12 veckor.

Patienterna var mellan 25 och 80 år med en medelålder på cirka 51 år. Cirka 74 % var kaukasier, 4 % var svarta, 1 % var asiater och 19 % var latinamerikaner. 60 % av patienterna hade underliggande ALS och 40 % av patienterna hade underliggande MS. Alla patienter hade kliniskt relevanta PBA-symtom, kvantifierade som en CNS-LS-poäng på 13 eller mer.

Genomsnittliga dagliga PBA-episodfrekvenser vid baslinjen (beräknade utifrån det totala antalet episoder som rapporterats under upp till 7 dagar före behandlingen) var 4,7 i gruppen som fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 i gruppen som fick NUEDEXTA 15 mg/9 mg och 4,5 i placebogruppen.

Genomsnittliga CNS-LS-poäng vid baslinjen var 19,8 i gruppen som fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 i gruppen som fick NUEDEXTA 15 mg/9 mg och 19,9 i placebogruppen.

För att utvärdera långtidsdata, hade 253 patienter som slutförde den dubbelblinda studiefasen möjlighet att gå in i en öppen förlängningsfas där de fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg i ytterligare 84 dagar.

Frekvensen för PBA-episoder uppmätt enligt ”antal episoder” i bägge NUEDEXTA-behandlingsgrupperna minskade signifikant under hela studieförloppet med en inkrementell reduktion på 47 % respektive 49 % i relation till placebo ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna).

Minstakvadratamedelvärdet för CNS-LS-poängen hade minskat signifikant vid behandlingens slut i båda behandlingsgrupperna jämfört med placebo (8,2 poängs reduktion för NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 7,5 poängs reduktion för NUEDEXTA 15 mg/9 mg, 5,7 poängs reduktion för placebo). P-värdet för NUEDEXTA 23 mg/9 mg jämfört med placebo var $p=0,0002$ och för NUEDEXTA 15 mg/9 mg jämfört med placebo var $p=0,008$.

Den 12 veckor långa öppna fasen i studien (under vilken alla patienter fick NUEDEXTA 23 mg/9 mg) visade att effekten som observerats i den placebokontrollerade perioden kvarstod.

- Studier med högre doskombinationer av dextrometorfan/kinidin

Ytterligare två fas III-studier utfördes med en högre doskombination av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg. Den högre dosen av kinidin som användes i dessa studier skulle ha resulterat i en cirka 1,6-faldigt större exponering för dextrometorfan än med NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Den första var en 4-veckorsstudie på PBA-patienter med underliggande ALS, och den andra var en 12-veckorsstudie på patienter med underliggande MS. I båda studierna var det primära resultatmålet, CNS-LS, och det sekundära resultatmålet, ”antal episoder med skratt och gråt”, statistiskt signifikant minskade av kombinationen dextrometorfan/kinidin.

En 12-månaders öppen säkerhetsstudie, där man också använde den högre doskombinationen av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg, innefattade 553 patienter med PBA associerad med trettiofyra olika neurologiska sjukdomar. Cirka 30 % av studiedeltagarna hade andra diagnoser än ALS och MS, däribland slaganfall, traumatisk hjärnskada, Parkinsons sjukdom, Alzheimers sjukdom och övrig demens, primär lateral skleros, progressiv bulbär pares och progressiv supranukleär pares. Endast säkerhetsdata samlades in i denna studie; inga nya säkerhetssignaler identifierades.

- Studier för att bedöma hjärteffekter

Effekten av NUEDEXTA 23 mg/9 mg (för 7 påföljande doser) på QTc-förlängning utvärderades i en randomiserad, dubbelblind (utom för moxifloxacin), placebo och positivt kontrollerad (400 mg moxifloxacin) grundlig överkorsnings-QT-studie på 50 fastande friska män och kvinnor med genotypen CYP2D6 extensiv metaboliserare (EM). Medelförändringar i QTcF var 6,8 ms för NUEDEXTA 23 mg/9 mg och 9,1 ms för den positiva referenskontrollen (moxifloxacin). Den högsta genomsnittliga (95 % övre konfidensgräns) differensen från placebo efter baslinjekorrigerig var 10,2 (12,6) ms. Denna testdos är adekvat för att representera steady state-exponeringen hos patienter med fenotypen CYP2D6 extensiv metaboliserare.

Effekterna av supratherapeutiska doser av dextrometorfan/kinidin (23 mg/26 mg och 46 mg/53 mg, för 7 påföljande doser) på QTc-förlängning utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind överkorsningsdesign med en extra, öppen, positiv kontrollarm (400 mg moxifloxacin) på 36 friska försökspersoner. De högsta genomsnittliga (95 % övre konfidensgräns) differenserna från placebo efter baslinjekorrigerig var 10,2 (14,6) och 18,4 (22,7) ms efter doser av dextrometorfan/kinidin på 23 mg/26 mg respektive 46 mg/53 mg. De supratherapeutiska doserna är adekvata för att representera kinidinoxponeringsökningar på grund av läkemedelsinteraktioner och organ dysfunktioner.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för NUEDEXTA för alla grupper av den pediatrika populationen för PBA (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter engångsdoser och upprepade kombinationsdoser av NUEDEXTA 23 mg/9 mg, fick patienterna en cirka 20-faldig ökning av dextrometorfanexponeringen jämfört med patienter som fick dextrometorfan utan kinidin.

Efter upprepade doser av NUEDEXTA 23 mg/9 mg och NUEDEXTA 15 mg/9 mg, uppnås maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av dextrometorfan cirka 3 till 4 timmar efter dosering och maximala plasmakoncentrationer av kinidin uppnås cirka 2 timmar efter dosering.

Hos extensiva metaboliserare ökade medelvärden för $C_{\max}$ och AUC_{0-12} för dextrometorfan och dextrorfan i takt med att doser av dextrometorfan ökade från 15 mg till 23 mg och medelvärden för $C_{\max}$ och AUC_{0-12} för kinidin var likartade.

Genomsnittligt plasma- $C_{\max}$ för kinidin efter NUEDEXTA 15 mg/9 mg två gånger dagligen till patienter med PBA var 1 till 3 % av de terapeutiska koncentrationerna som är förenade med antiarytmisk effekt (2 till 5 µg/ml).

NUEDEXTA kan tas med eller utan hänsyn till måltider eftersom mat inte har någon signifikant påverkan på exponeringen för dextrometorfan och kinidin.

Distribution

Efter administrering av kombinationsprodukten förblir proteinbindningen väsentligen densamma som proteinbindningen efter administrering av de enskilda komponenterna; dextrometorfan är proteinbundet till cirka 60–70 %, och kinidin är proteinbundet till cirka 80–89 %.

Metabolism och eliminering

Dextrometorfan metaboliseras snabbt av CYP2D6 till dess primära metabolit, dextrorfan, vilket snabbt glukuroniseras och elimineras via njurarna. Kinidinkomponenten i NUEDEXTA tjänar till att selektivt hämma CYP2D6-beroende oxidativ metabolism av dextrometorfan, och på det sättet öka dextrometorfans plasmakoncentrationer. I närvaro av kinidin anses CYP3A4-beroende oxidativ metabolism spela en större roll för elimineringen av dextrometorfan.

Efter administrering av NUEDEXTA 23 mg/9 mg till 14 extensiva metaboliserare, var elimineringshalveringstiden för dextrometorfan 18,8 timmar och elimineringshalveringstiden för kinidin 9,6 timmar.

Kinidin metaboliseras av CYP3A4. Det finns flera hydroxylerade metaboliter av kinidin. Den primära metaboliten är 3-hydroxykinidin, vilken anses vara minst hälften så farmakologiskt aktiv som kinidin när det gäller hjärteffekter som t.ex. QT-förlängning. För närvarande finns det begränsade data om storleksordningen på effekten av CYP3A4-hämmare på de farmakokinetiska parametrarna för kinidin och dess metaboliter, inklusive potentialen för ackumulering vid steady state.

När pH i urinen är lägre än 7, är cirka 20 % av det administrerade kinidinet oförändrat i urinen, men denna fraktion sjunker till så litet som 5 % när urinen är mer alkalisk. Renal clearance involverar både glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion, modererad av (pH-beroende) tubulärt återupptag.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmakoncentrationer av dextrometorfan och dextrorfan är proportionella till dextrometorfandosen i närvaro av en fast dos av kinidin, t.ex. den som finns i NUEDEXTA. Plasmakoncentrationer av kinidin är proportionella till kinidindosen.

CYP P450-interaktionsstudier *in vitro*

Potentialen för dextrometorfan och kinidin att hämma eller inducera cytokrom P450 *in vitro* utvärderades i humana mikrosomer. Dextrometorfan hämmade inte (< 20 % hämning) något av de testade isoenzymerna: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i humana levermikrosomer vid koncentrationer upp till 5 µM. Kinidin hämmade inte (< 30 % hämning) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4 i humana levermikrosomer vid koncentrationer upp till 5 µM. Kinidin hämmade CYP2D6 med en halv maximal hämmande koncentration (IC_{50}) på mindre än 0,05 µM. Varken dextrometorfan eller kinidin inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 i humana hepatocyter vid koncentrationer upp till 4,8 µM.

Transportörinteraktionsstudier *in vitro*

Baserat på resultat från transportörhämningsstudier väntas inga läkemedelsinteraktioner som är relaterade till dextrometorfanhämning av P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eller BSEP under behandling med NUEDEXTA. Dextrometorfan har visat sig vara en lindrig/måttlig hämmare av OCT1-transportören *in vitro*. Den kliniska relevansen för denna observation för läkemedel som är OCT1-substrat, t.ex. metformin, är inte känd.

Baserat på citat från facklitteratur väntas inga läkemedelsinteraktioner till följd av kinidinhämning av OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 och MATE2-K.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin har inte undersökts systematiskt på äldre patienter (i åldern > 65 år) även om sådana patienter ingick i det kliniska programmet (14 % $\geq$ 65 år, 2 % $\geq$ 75 år).

En populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter (148 patienter < 65 år och 22 patienter $\geq$ 65 år) som fick dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg visade likartad farmakokinetik för patienter som var < 65 år och patienter som var $\geq$ 65 år.

Kön

En populationsfarmakokinetisk analys baserad på data från 109 patienter (75 män; 34 kvinnor) visade ingen uppenbar könsskillnad när det gällde farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin.

Etnisk tillhörighet

En populationsfarmakokinetisk analys av etnisk tillhörighet med 109 patienter (21 kaukasier; 71 latinamerikaner; 18 svarta) visade inga uppenbara etniska skillnader i farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin.

Nedsatt njurfunktion

I en studie av en kombinationsdos av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg två gånger dagligen på 12 patienter med lindrigt (CLCR 50–80 ml/min) eller måttligt (CLCR 30–50 ml/min) nedsatt njurfunktion (6 vardera) jämfört med 9 friska försökspersoner (matchade i kön, ålder och vikt med sjuka patienter), uppvisade patienterna knappast någon skillnad i farmakokinetiken för kinidin eller dextrometorfan jämfört med friska försökspersoner. Därför krävs ingen dosjustering vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Dextrometorfan/kinidin har inte studerats på patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I en studie av en kombinationsdos av dextrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg två gånger dagligen till 12 patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (enligt Child-Pugh-metoden; 6 vardera) jämfört med 9 friska försökspersoner (matchade i kön, ålder och vikt med sjuka patienter), visade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion likartad AUC och C_{max} och clearance för dextrometorfan jämfört med friska försökspersoner. Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion hade knappast någon effekt på farmakokinetiken för kinidin. Clearance för kinidin är opåverkad, även om det finns en ökad distributionsvolym som leder till en ökning av elimineringshalveringstiden. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion visade en ökad biverkningsfrekvens. Därför krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, även om extra övervakning av biverkningar bör beaktas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Om det krävs en dosökning ska den ske med försiktighet till dessa patienter. Varken enbart dextrometorfan eller dextrometorfan/kinidin har utvärderats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Farmakogenomik

Kinidinkomponenten är avsedd att hämma CYP2D6 så att högre exponering för dextrometorfan kan uppnås jämfört med när enbart dextrometorfan ges. Cirka 7–8 % av alla individer med kaukasiskt ursprung, 3–6 % med afrikanskt ursprung, 2–3 % med arabiskt ursprung och 1–2 % med asiatiskt ursprung saknar i allmänhet förmågan att metabolisera CYP2D6-substrat och klassificeras som

långsamma metaboliserare (PM). Kinidinkomponenten väntas inte bidra till effektiviteten av NUDEXTA hos PM:er, men biverkningar av kinidinkomponenten är fortfarande möjliga.

Cirka 1–10 % av alla individer med kaukasiskt ursprung, 5–30 % med afrikanskt ursprung, 12–40 % med arabiskt ursprung och 1 % med asiatiskt ursprung uppvisar ökad metabol aktivitet för CYP2D6-substrat och klassificeras som ultrasnabba metaboliserare (UM). Hos sådana UM-patienter metaboliseras dextrometorfan snabbt, vilket leder till lägre, potentiellt subterapeutiska koncentrationer.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för dextrometorfan/kinidin för barn har inte studerats (se avsnitt 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier visade inte några särskilda risker för gentoxicitet eller karcinogen potential, inte heller för nedsatt fertilitet.

I embryofetala och utvecklingstoxicitetsstudier (råtta och kanin) med dextrometorfanhydrobromid/kinidinsulfat, observerades avvikelser vid mellanhög och hög dos med reducerad benbildning från den lägsta dosen hos råttor vilken är cirka 1 respektive 50 gånger den humana dosen på 30/18 mg/dag på basis av mg/m². Dosen utan effekt hos kaniner är 2 och 60 gånger högre än RHD.

I den pre- och postnatale utvecklingsstudien sågs en viss försening av utvecklingen hos avkomma vid mellanhöga och höga doser. Ungarnas överlevnad och vikt minskade något från den lägsta dosen som motsvarade cirka 1 respektive 50 gånger den humana dosen på 30/18 mg/dag på basis av mg/m² för dextrometorfanhydrobromid respektive kinidinsulfat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kroskarmellosnatrium
Cellulosa, mikrokristallin
Kolloidal vattenfri silica
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Tryckbläck

Shellackglasyr (20 % förestrad)
Propylenglykol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av HDPE (high density polyethylene) med ett barnsäkert polypropylenlock. Varje flaska är förpackad i en kartong.

Förpackningsstorlek: 60 kapslar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/833/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lanseringen i respektive medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella tillsynsmyndigheten om ett utbildningsprogram.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till, efter diskussion och överenskommelse med de nationella tillsynsmyndigheterna i respektive medlemsland där NUEDEXTA marknadsförs, vid lansering och efter lansering, att all hälso- och sjukvårdspersonal som väntas förskriva NUEDEXTA förses med följande material:

- produktresumé
- utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
- patientkort

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska hjälpa dem i insamlingen och bedömningen av relevanta patientuppgifter om befintliga komorbiditeter och konkomitanta läkemedel innan behandling med NUEDEXTA inleds. Vidare ska utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ge information om följande säkerhetsfrågor och om vilka åtgärder som krävs för att minska riskerna:

- användning utanför godkänd indikation
- allergiska reaktioner
 - hjärteffekter (QT-förlängning), däribland
- befintliga hjärt-kärlsjukdomar och kliniskt signifikanta elektrolytobalanser
- läkemedelsinteraktioner inklusive involvering av CYP2D6-substrat och -hämmare
- serotonin syndrom
- samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare
- drogmissbruk

Patientkortet ska delas ut till alla patienter med anvisningar om att de alltid ska bära det på sig. Kortet ska innehålla uppgifter för att göra all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten uppmärksam på att patienten behandlas med Nuedexta och på risken för interaktion när en patient behandlas med Nuedexta och en annan behandling läggs till.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**FLASKKARTONG (60 hårda kapslar) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapslar****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hårda kapslar

dextrometorfan/kinidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 15,41 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTLÖPSTIDSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/13/833/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**FLASKETIKETT (60 hårda kapslar) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapslar****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hårda kapslar

dextrometorfan/kinidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 15,41 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/13/833/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**FLASKKARTONG (60 hårda kapslar) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapslar****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hårda kapslar

dextrometorfan/kinidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 23,11 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/13/833/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**FLASKETIKETT (60 hårda kapslar) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapslar****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hårda kapslar

dextrometorfan/kinidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 23,11 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTLÖPSTIDSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/13/833/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapslar: FÖRPACKNING MED 13 KAPSLAR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hårda kapslar

dextrometorfan/kinidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 15,41 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

13 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

Så här tar du ut en kapsel:

1. Kläm och håll vid flikarna ovanför och nedanför (▼▲)
2. Dra ut kartan åt höger (➤)

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/833/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFODRAL (13 hårda kapslar) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hårda kapslar

dextrometorfan/kinidin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

DAG 1–7

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

MED BÖRJAN DAG 8

Dag 8

Dag 9

Dag 10

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: Information till användaren

NUEDEXTA 15 mg/9 mg hårda kapslar

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hårda kapslar
dextrometorfan/kinidin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NUEDEXTA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar NUEDEXTA
3. Hur du tar NUEDEXTA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NUEDEXTA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NUEDEXTA är och vad det används för

NUEDEXTA är en kombination av två aktiva substanser:

- Dextrometorfan verkar på hjärnan.
- Kinidin ökar mängden dextrometorfan i kroppen genom att blockera nedbrytningen av dextrometorfan av levern.

NUEDEXTA används för behandlingen av pseudobulbär affektlabilitet (PBA) hos vuxna. PBA är ett neurologiskt tillstånd som kännetecknas av ofrivilliga och okontrollerbara episoder med skratt och/eller gråt, som inte motsvarar ditt känslomässiga tillstånd eller sinnestillstånd.

NUEDEXTA kan göra att du får färre episoder av PBA.

2. Vad du behöver veta innan du tar NUEDEXTA

Ta inte NUEDEXTA

- om du är allergisk mot dextrometorfan, kinidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tidigare har haft låga nivåer av blodceller på grund av kinidin, kinin eller meflokin (detta kan göra att du lättare än vanligt blöder eller får blåmärken)
- om du tidigare har haft en leversjukdom (hepatit) på grund av kinidin
- om du tidigare har haft ett tillstånd som kallas lupusliknande syndrom på grund av kinidin (detta kan ge upphov till ledsmärtor, hudutslag, att huden blir starkt överkänslig mot sol och en allmän sjukdomskänsla).
- om du redan tar läkemedel som innehåller kinidin, kinin eller meflokin. Dessa läkemedel används mot malaria eller problem med hjärtrytmen.
- om du har ett hjärtproblem som kallas ”komplett hjärtblock” eller ”långt QT-syndrom” eller har haft ett problem med ditt hjärta som kallas ”torsades de pointes”.
- om du tar ett läkemedel som kallas tioridazin, vilket används mot psykisk sjukdom men även kan påverka hjärtat.
- om du tar, eller under de senaste två veckorna har tagit vissa läkemedel mot depression som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), t.ex. fenelzin och moklobemid.

Vänd dig till läkaren om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare före och efter det att du tar NUEDEXTA om:

- du eller en familjemedlem har eller har haft en hjärtsjukdom eller hjärtproblem. Detta läkemedel kan ge upphov till förändrad hjärtrytm. Om du har vissa hjärtproblem eller för närvarande tar vissa andra läkemedel är eventuellt NUEDEXTA inte lämpligt för dig. Alternativt känd läkare vilja övervaka din hjärtaktivitet när du börjar ta NUEDEXTA.
- du får symtom såsom palpitationer (snabba hjärtslag) eller svimning, vilket kan vara tecken på hjärtproblem.
- du får symtom på en allergisk reaktion, t.ex. svullnad i svalget eller på tungan, svårt att andas, yrsel, feber, utslag eller nässelutslag efter att ha tagit detta läkemedel.
- du får symtom som blåmärken, blödning under huden, näsblod och/eller blödande tandkött, eftersom detta kan vara tecken på låga nivåer av blodceller som kallas trombocyter (trombocytopeni).
- du får symtom i form av gul hud eller gula ögon, mörk urin, illamående eller kräkningar, nedsatt aptit, buksmärta och feber, eftersom detta kan vara tecken på hepatit (leverinflammation) som är orsakad av läkemedlet.
- du har en sjukdom som kallas myasthenia gravis (en autoimmun neuromuskulär sjukdom som ger upphov till muskelsvaghet och uttrötthet).
- du har problem med lever eller njurar. Beroende på hur allvarliga problemen är, kan läkaren överväga noga om det här läkemedlet verkligen är lämpligt för dig och övervaka dig mer noggrant för potentiella biverkningar.
- du har en tendens att falla. Det här läkemedlet kan ge upphov till yrsel och läkaren kan behöva diskutera lämpliga försiktighetsåtgärder för att minska risken för fall.
- du någon gång har haft ett allvarligt tillstånd som kallas "serotoninsyndrom", vilket kan orsakas av vissa läkemedel, t.ex. antidepressiva medel. Symtom på serotoninsyndrom innefattar oro, högt blodtryck, rastlöshet, muskelspasmer och muskelryckningar, hög kroppstemperatur, kraftig svettning, frossa och skakningar.
- du har missbrukat droger. Läkaren kommer att övervaka dig noga för tecken på missbruk av NUEDEXTA.

Sluta att ta NUEDEXTA och sök läkare omedelbart om du får något av ovanstående symtom.

Barn och ungdomar

NUEDEXTA ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och NUEDEXTA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är mycket viktigt att du talar om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel, eftersom dessa läkemedel aldrig får tas medan du tar NUEDEXTA:

- läkemedel som innehåller kinidin, kinin eller meflokvina. Dessa är läkemedel som används mot malaria eller problem med hjärtrytmen,
- tioridazin, ett läkemedel som används mot schizofreni och psykos, och kan påverka hjärtat,
- vissa läkemedel mot depression, som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, t.ex. fenelzin och moklobemid). Ta inte NUEDEXTA om du har tagit dessa antidepressiva medel under de senaste två veckorna och vänta minst 14 dagar efter det att du slutat ta NUEDEXTA innan du börjar ta en MAO-hämmare.

Tala om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel, eftersom läkaren då kommer att övervaka dig noga för biverkningar:

- läkemedel mot svampinfektioner, t.ex. ketokonazol, itraconazol, flukonazol
- läkemedel mot HIV-infektion och AIDS, t.ex. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, amprenavir, fosamprenavir
- läkemedel mot bakterieinfektioner, inklusive tuberkulos, som innehåller klaritromycin, telitromycin, erytromycin och rifampicin
- läkemedel mot olika hjärtåkommor, t.ex. diltiazem, verapamil, digoxin, flekainid och betablockerare (t.ex. metoprolol)
- läkemedel mot illamående och kräkningar under kemoterapi och efter operation, t.ex. aprepitant
- vissa läkemedel mot depression, inklusive nortriptylin, desipramin, paroxetin, imipramin och amitriptylin, nefazodon
- johannesört, ett traditionellt växtbaserat läkemedel/växtbaserat läkemedel mot depression
- läkemedel mot schizofreni och andra psykossjukdomar, t.ex. haloperidol, perfenazin, aripiprazol och klorpromazin
- vissa läkemedel mot blodproppar hos patienter med hjärtåkommor och risk för stroke, t.ex. tikagrelor och dabigatran-etexilat
- tamoxifen, som används för att behandla eller förebygga vissa cancersjukdomar
- atomoxetin, som används för att behandla ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder)
- smärtlindrande och/eller hostdämpande läkemedel, t.ex. kodein och hydrokodon
- läkemedel mot epilepsi eller krampanfall, t.ex. fenytoin, karbamazepin och fenobarbital

Läkaren kommer att övervaka dig noga för biverkningar och/eller kan behöva justera dosen av det andra läkemedlet eller NUEDEXTA.

NUEDEXTA med mat, dryck och alkohol

Du ska inte dricka grapefruktjuice eller äta grapefrukter medan du tar NUEDEXTA eftersom det kan öka sannolikheten för allvarliga biverkningar.

Var försiktig om du dricker alkohol medan du tar NUEDEXTA eftersom det kan öka risken för sådana biverkningar som yrsel och sömnhet.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, eller om du inte använder en pålitlig preventivmetod, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Eftersom NUEDEXTA kan skada ett ofött barn, ska det inte användas medan du är gravid eller om du är en fertil kvinna och inte använder preventivmedel. Läkaren kommer att tillsammans med dig diskutera riskerna och nyttan med att använda det här läkemedlet i dessa situationer.

Det är inte känt om de aktiva substanserna i NUEDEXTA passerar ut i modersmjölken. Läkaren bestämmer om du ska ta det här läkemedlet medan du ammar.

Körförbuds och användning av maskiner

NUEDEXTA kan orsaka yrsel. Om detta händer dig ska du inte köra bil eller använda maskiner.

NUEDEXTA innehåller laktos

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar NUEDEXTA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandlingsstart (de första 4 veckorna):

Läkaren inleder din behandling med NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapslar som du ska ta enligt följande:

- De första sju dagarnas behandling: en kapsel per dag, som du tar på morgonen.
- Från och med den åttonde dagen: två kapslar per dag, en på morgonen och en på kvällen med 12 timmars mellanrum.

Efter 4 veckor:

Läkaren bedömer dig noggrant. Beroende på hur du har svarat på behandlingen kan läkaren antingen bestämma:

- att fortsätta behandlingen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapslar, eller
- att ge dig en högre dos och att skriva ut NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapslar till dig.

Oavsett vilken styrka av NUEDEXTA som du har fått utskriven:

- fortsatt med behandlingen med: två kapslar per dag (en kapsel var 12:e timma).

Användning till äldre

Det behövs ingen särskild dosjustering av NUEDEXTA till äldre patienter.

Hur du tar NUEDEXTA

Kapseln ska tas via munnen (sväljas) antingen med eller utan mat vid ungefär samma tid varje dag.

När du tar två kapslar inom 24 timmar ska det vara cirka 12 timmar mellan doserna.

Om du har tagit för stor mängd av NUEDEXTA

Om du har tagit fler kapslar än du borde, tala med din läkare omedelbart.

Biverkningar som observeras med det här läkemedlet kan uppkomma oftare eller förvärras. Din läkare kan göra vissa tester och övervaka dig noggrannare.

Symtom vid överdos av dextrometorfan innefattar illamående, kräkningar, stupor (tillstånd nära medvetslöshet), koma, andningsdepression, krampanfall, snabbare hjärtslag, hyperexcitabilitet (irritabilitet) och toxisk psykos (bristande verklighetsuppfattning och vanföreställningar). Övriga effekter innefattar förlust av muskelkoordinationen (ataxi), ofrivilliga ögonrörelser (nystagmus), kraftiga muskelsammandragningar (dystoni), dimsyn och förändrade muskelreflexer. Dextrometorfan kan öka risken för serotonin syndrom (se *Varningar och försiktighet* och *Eventuella biverkningar*).

Symtom vid överdos av kinidin innefattar oregelbundna hjärtslag och lågt blodtryck, och kan även innefatta kräkningar, diarré, ringningar i öronen, nedsatt hörsel när det gäller högfrekventa ljud, yrsel, dimsyn, dubbelseende, ökad ljuskänslighet i ögonen, huvudvärk, förvirring och delirium (kännetecknas av förlorad uppmärksamhet, dåligt minne, desorientering, försämrad talförmåga).

Om du har glömt att ta NUEDEXTA

Om du har glömt att ta 1 eller fler kapslar, ska du inte ta dubbel dos för att kompensera för de missade doserna. Ta nästa dos på den vanliga tiden och se till att det är cirka 12 timmar mellan doserna.

Om du slutar att ta NUEDEXTA

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren, även om du börjar må bättre. Om du slutar med behandlingen kan symtomen komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Vissa biverkningar kan dock vara allvarliga och kräva behandling.

Tala omedelbart om för läkaren om du får svåra symtom, inklusive oro, högt blodtryck, rastlöshet, muskelspasmer och muskelryckningar, hög kroppstemperatur, kraftig svettning, frossa och skakningar. Dessa symtom kan vara tecken på ett allvarligt tillstånd som kallas "serotoninsyndrom".

Tala omedelbart om för läkaren om du märker något av följande:

- kraftig stelhet i musklerna (spasticitet)
- om du andas onormalt långsamt eller ytligt (andningsdepression) och/eller blir blå om läpparna.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är rubbningar i magtarmkanalen (t.ex. diarré, illamående), rubbningar i centrala och perifera nervsystemet (t.ex. yrsel, huvudvärk, somnolens) och trötthet.

Om något av ovanstående uppkommer ska du sluta att ta kapslarna och kontakta läkaren omedelbart.

Nedan finns en lista med alla övriga biverkningar:

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- diarré, illamående
- yrsel, huvudvärk, dåsighet
- trötthet

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- nedsatt aptit
- ångest
- onormalt smaksinne (dysgeusi), sömnighet (hypersomni), muskelspasticitet, svimning (synkope), fall
- åksjuka eller rörelsesjuka, susningar i öronen (tinnitus)
- hjärtproblem, t.ex. långsamma, snabba eller oregelbundna hjärtslag, eller förändrade resultat under ett elektrokardiogram (EKG-QT-förlängning)
- buksmärta, förstoppning, muntorhet, gaser, magbesvär, kräkningar
- förhöjda leverenzymmer (GGT, ASAT, ALAT)
- utslag
- muskelspasmer
- svaghet (asteni), irritabilitet

Sällsynta

(kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- förlorad aptit (anorexi)
- tandgnissling (bruxism), förvirring, sänkt sinnestillstånd, depression, desorientering (t.ex. svårt att bedöma tid, riktning och att känna igen personer och platser), tidigt uppvaknande på morgonen, minskat känslomässigt uttryck (avtrubbad), hallucination, impulsivt beteende, likgiltighet, sömnlöshet, rastlöshet, sömnstörningar
- balansrubbning, onormal koordination, talsvårigheter (dysartri), svårt att röra sig, stickningar/krypningar eller domning (parestes), förlorad känsel eller funktion i benen (parapares), sedation
- dubbelseende, dimsyn
- hjärtattack (myokardinfarkt), hjärtpalpitationer (snabba hjärtslag)
- näsblod, halsont, onormalt långsam eller ytlig andning (andningsdepression), rinnande näsa, gäspningar
- onormal avföring, matsmältningsbesvär, inflammation i magslemhinnan (gastrit), domning och onormal känsla i munnen, smärta i ändtarmen, torr tunga
- gallstenar, förhöjda nivåer av bilirubin i blodet, avvikande resultat i leverfunktionstest
- hudrodnad (erytem), kraftig svettning (hyperhidros), förlust av känsel eller domning i ansiktet, nattsvettningar

- stelhet i muskler och skelett, muskelsmärta (myalgi), nacksmärta, smärta i armar och ben
- onormalt täta urineringsdagtid
- sexuell dysfunktion
- obehag i bröstet, smärta i bröstet, frossa, värmekänsla, gångstörning (svårt att gå), influensaliknande sjukdom, feber, sänkta syrehalter i blodet
- benfrakturer (skelettskada)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NUEDEXTA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan, blistret och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är:
En NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 15,41 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.

En NUEDEXTA 25 mg/9 mg kapsel innehåller dextrometorfan-hydrobromid (monohydrat), motsvarande 23,11 mg dextrometorfan och kinidinsulfat (dihydrat), motsvarande 8,69 mg kinidin.
- Övriga innehållsämnen är kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseloxid, laktosmonohydrat, magnesiumstearat och gelatin, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), tryckbläck (shellackglasyr, propylenglykol, titandioxid (E171)).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

En flaska består av HDPE (high density polyethylene) med ett barnsäkert lock av polypropylen och innehåller 60 hårda kapslar. Varje flaska förpackas i en kartong.

Endast för NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Blisterförpackningar består av en PVC-baserad genomskinlig film med försegling av aluminiumfolie och innehåller 13 hårda kapslar. Varje blister är förpackat i ett fodral. Denna förpackning är avsedd att användas under de första 10 dagarnas behandling.

Beskrivning:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg är en tegelröd gelatinkapsel, storlek 1, med "DMQ / 20-10" tryckt i vitt bläck på kapseln.

- NUEDEXTA 23 mg/9 mg är en tegelröd gelatinkapsel, storlek 1, med ”DMQ / 30-10” tryckt i vitt bläck på kapseln och tre vita band runtom.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning