

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 15,41 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 119,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Tiilenpunainen gelatiinikapseli, koko 1, kapseliin painettu ”DMC/20-10” valkoisella musteella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

NUEDEXTA on tarkoitettu aikuisten pseudo-bulbaarisen affektin (PBA:n) oireenmukaiseen hoitoon (katso kohta 4.4).

Tehoa on tutkittu ainoastaan potilailla, joiden perussairaus on amyotrofinen lateraaliskleroosi tai multipeliskleroosi (katso kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelu aloitusannos on NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli kerran päivässä. Suositeltu annostitrusaika-aulu on esitetty jäljempänä.

- Viikko 1 (päivät 1–7):  
Potilaan on otettava yksi NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli kerran päivässä aamuisin ensimmäisten seitsemän päivän ajan.
- Viikot 2–4 (päivät 8–28):  
Potilaan on otettava yksi NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli kaksi kertaa päivässä, yksi aamuisin ja yksi iltaisin 12 tunnin välein 21 päivän ajan.
- Viikosta 4 eteenpäin:  
Jos kliininen vaste NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseleihin on riittävä, on jatkettava viikkojen 2–4 mukaisen annoksen ottamista.

Jos kliininen vaste NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseleihin ei ole riittävä, potilaalle on määrättävä NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapseleita, jotka on otettava kahdesti päivässä, yksi kapseli aamuisin ja yksi iltaisin 12 tunnin välein.

Päivittäinen enimmäisannos viikosta 4 eteenpäin on yksi NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapseli kahdesti päivässä.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hän ei saa ottaa ylimääräistä annosta, vaan hänen on otettava määrätty seuraava annos tavalliseen aikaan. Kahdenkymmenen neljän tunnin aikana saa ottaa enintään kaksi kapselia, ja annosten välillä on oltava 12 tuntia.

### Erityispotilasryhmät

#### *Läkkäät potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut tarpeeksi vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu määrittää varmasti, onko heillä erilainen hoitovaste tehon ja turvallisuuden osalta. Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että alle 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla farmakokinetiikka oli samanlainen (katso kohta 5.2).

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (katso kohta 4.4). Koska tutkimuksissa kuitenkin havaittiin suuntaus, jonka mukaan haittavaikutusten ilmaantuminen lisääntyi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, näitä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla tämän lääkkeen käyttöön liittyviä mahdollisia riskejä on arvioitava lääketieteellisen hoitotarpeen kannalta (katso kohta 5.2).

#### *CYP2D6-genotyyppi*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on toimimaton CYP2D6-entsyymi (eli potilailla, joita kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi). Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla CYP2D6-entsyymin aktiivisuus on lisääntynyt (eli potilailla, joita kutsutaan ultranopeiksi metaboloijiksi); katso kohta 5.2. Jos kliininen vaste on riittämätön, katso suositeltua annostitrusaika-aulua.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää NUEDEXTAA pediatristen potilaiden pseudobulbaarisen affektin oireenmukaisessa hoidossa.

### Antotapa

Kapselit otetaan suun kautta suurin piirtein samaan kellonaikaan joka päivä. Kun annostus on kaksi kapselia 24 tunnin aikana, suositeltu annosväli on 12 tuntia. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on ollut kinidiiniin, kiniiniin tai meflokiiniin liittyvä trombosytopenia, hepatiitti, luuydinlama tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (katso kohta 4.4).

Potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti kinidiinillä, kiniinillä tai meflokiinillä (katso kohta 4.5).

Potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt tai joilla on synnynnäinen pitkä QT:n oireyhtymä tai joilla on ollut kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan viittaavia oireita (katso kohta 4.4).

Potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti tioridatsiinilla, sillä se on QT-aikaa huomattavasti pidentävä ja pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituva lääkeaine. Yhteisvaikutus NUEDEXTAn kanssa saattaa voimistaa QT-aikaan kohdistuvaa vaikutusta (katso kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaat, joilla on täydellinen eteis-kammiokatkos ja joille ei ole implantoitu tahdistinta, tai potilaat, joilla on suuri täydellisen eteis-kammiokatkoksen riski (katso kohta 4.4).

Potilaat, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä (MAOn estäjiä) tai jotka ovat käyttäneet niitä edeltävien 14 päivän aikana, koska riski lääkkeiden vakavista ja mahdollisesti kuolemaan johtavista yhteisvaikutuksista ja serotoniinioireyhtymästä on suuri. Hoidon MAOn estäjillä saa aloittaa aikaisintaan 14 päivän kuluttua NUEDEXTA-hoidon lopettamisesta (katso kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

NUEDEXTA on sopiva ainoastaan pseudobulbaarisen affektin hoitoon, ei siis muista syistä johtuvan emotionaalisen epävakauden hoitoon. Pseudobulbaarinen affekti johtuu aivoihin vaikuttavista neurologisista sairauksista tai aivovammasta. Siinä esiintyy tahattomia, hallitsemattomia tunnereaktioita, kuten nauru- ja/tai itkukohtauksia, jotka eivät sovi tilanteeseen tai potilaan tunnetilaan tai mielialaan. Ennen Nuedexta-hoidon aloittamista potilaat on arvioitava huolellisesti, jotta pseudobulbaarinen affekti -diagnoosi voidaan vahvistaa. Keskeistä diagnosoimassa on, että potilaalla on oltava jokin neurologinen perussairaus, jonka tiedetään aiheuttavan pseudobulbaarista affektia. Lisäksi on vahvistettava, että potilaalla on ollut kohtauksia, joissa esiintyy sellaisia tunnereaktioita, jotka eivät sovi tilanteeseen tai potilaan tunnetilaan tai mielialaan.

##### Trombosytopenia

NUEDEXTAssa olevia määriä suuremmat kinidiiniannokset voivat aiheuttaa immuunivälitteistä trombosytopeniaa, joka voi olla vakava tai kuolemaan johtava. NUEDEXTAn pienempään kinidiiniannokseen liittyvän trombosytopenian riski ei tunneta. Trombosytopeniaa voi edeltää tai sen yhteydessä voi ilmetä joukko epäspesifisiä oireita, kuten pyöräytystä, vilunväireitä, kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua. NUEDEXTA-lääkitys on lopetettava heti, jos trombosytopeniaa ilmenee, ellei tiedetä varmasti, ettei se liity lääkkeeseen. Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei myöskään saa aloittaa uudelleen herkistyneillä potilailla, koska heillä voi ilmetä nopeammin alkava ja ensimmäistä kertaa vaikeampi trombosytopenia. Lääkettä ei saa käyttää, jos epäillään, että potilaalla on immuunivälitteinen trombosytopenia, joka johtuu rakenteellisesti samanlaisista, kinidiiniä ja meflokiiniä sisältävistä vaikuttavista aineista, sillä ristikkäisyliherkkyttä voi ilmetä. Kinidiiniin liittyvä trombosytopenia häviää tavallisesti – mutta ei aina – muutaman päivän kuluttua sen jälkeen, kun herkistymistä aiheuttaneen lääkevalmisteen käyttö on lopetettu.

##### Muut yliherkkyysoireyhtymät

Suurempiin kinidiiniannoksiin on liitetty lupuksen kaltainen oireyhtymä, johon kuuluu moniniveltulehdus ja jossa tumavasta-ainetestin tulos on joskus positiivinen. Muita mahdollisia reaktioita ovat ihottuma, bronkospasmi, imusolmukesairaus, hemolyyttinen anemia, verisuonitulehdus, uveitti, angioedeema, agranulosytoosi, sicca-oireyhtymä, lihaskipu, luurankolihasentsyymien kohonnut seerumipitoisuudet ja keuhkotulehdus. Myös dekstrometorfaaniin voi liittyä yliherkkyysoireyhtymiä, esimerkiksi urtikariaa, angioedeemaa ja hengenahdistusta.

##### Hepatotoksisuus

Kinidiiniä saavilla potilailla on ilmoitettu esiintyvän hepatiittia sekä granulomatoottista hepatiittia yleensä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Kuume voi olla merkki siitä, ja myös trombosytopeniaa tai muita yliherkkyyden merkkejä saattaa ilmetä. NUEDEXTA-lääkitys on lopetettava, jos hepatiittia ilmenee, ellei ole varmaa, ettei se liity hoitoon. Useimmissa tapauksissa tila paranee, kun kinidiinilääkitys lopetetaan.

##### Sydämeen kohdistuvat vaikutukset

NUEDEXTA voi pidentää QTc-aikaa ja aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Hypokalemia ja hypomagnesemia on hoidettava ennen lääkityksen aloittamista, ja seerumin kalium- ja magnesiumarvoja

on seurattava lääkityksen aikana, jos se on kliinisesti aiheenmukaista. Kun NUEDEXTA-lääkitys aloitetaan potilailla, joilla on QT-ajan pitenemisen riski, QT-aika on selvitettävä EKG-tutkimuksella lähtötilanteessa ja kahden tunnin kuluttua siitä, kun potilas on ottanut ensimmäisen NUEDEXTA-annoksen tyhjiin mahaan (vastaa suurin piirtein kinidiinin  $T_{max}$ -arvoa). Tämä koskee potilaita, joiden perheessä on ollut poikkeavia QT-aikoja, potilaita, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä samanaikaisesti sekä potilaita, joilla on vasemman kammion hypertrofia (LVH) ja/tai vasemman kammion vajaatoiminta (LVD). LVH:ta ja LVD:tä esiintyy muita todennäköisemmin potilailla, joilla on krooninen verenpainetauti tai tiedossa oleva sepelvaltimotauti tai joilla on ollut halvaus.

Erityisesti sellaiset samanaikaisesti käytettävät lääkkeet, jotka sekä pidentävät QT-aikaa että metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta (katso jäljempää), ovat mahdollisia huolenaiheita. Tioridatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). NUEDEXTAn annostuksessa on noudatettava varovaisuutta, kun sitä käytetään yhdessä flekainidin, klorpromatsiinin ja haloperidolin kanssa. Yhdistelmän vaikutusta potilaan QTc-aikaan on arvioitava EKG-tutkimuksella ennen annoksen ottamista ja sen jälkeen.

EKG-tutkimus on tehtävä uudestaan, jos QTc-ajan pitenemisen riskitekijät muuttuvat merkittävästi NUEDEXTA-hoidon aikana. Jos potilaat kokevat sellaisia oireita, jotka saattavat viitata rytmihäiriöihin (kuten pyörtymistä tai sydämentykytystä), NUEDEXTA-lääkitys on lopetettava potilaan tilan arvioinnin perusteella.

#### CYP2D6:n substraattien/estäjien samanaikainen käyttö

NUEDEXTAn kinidiini estää CYP2D6-entsyymiä potilailla, joilta CYP2D6 ei muutoin puutu geneettisistä syistä tai joilla sen aktiiviteetti on vähäinen ("CYP2D6:n vuoksi hitaat metaboloijat", katso farmakogenomiikkaa koskevat tiedot kohdasta 5.2). Tämän CYP2D6-entsyymiin kohdistuvan vaikutuksen vuoksi perusaineiden kerääntyminen ja/tai aktiivisen metaboliitin muodostumisen epäonnistuminen saattaa vaikuttaa sellaisten NUEDEXTAn kanssa samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden turvallisuuteen ja/tai tehoon, jotka metaboloituvat CYP2D6:n kautta (katso kohta 4.5). CYP2D6:n metaboliasta riippuvaisten lääkevalmisteiden, etenkin sellaisten, joiden terapeuttinen indeksi on suhteellisen kapea, käyttöä on yleisesti ottaen vältettävä NUEDEXTA-hoidon aikana, ja potilaille on annettava tätä koskevat ohjeet. Jos CYP2D6:n substraattina toimivan lääkkeen samanaikainen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, CYP2D6:n substraatin annosta on pienennettävä kyseisen substraatin farmakokinetiikan mukaisesti (katso kohta 4.5). Potilaan nykyisen lääkityksen tarkistaminen on olennainen osa niiden potilaiden arviointia, joille NUEDEXTA-lääkitystä on suunniteltu.

#### Serotoniinioireyhtymä

Kun NUEDEXTAa käytetään muiden serotoninergisten lääkkeiden kanssa, serotoniinioireyhtymän riski saattaa kasvaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen takia. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat mielentilan muutokset, kohonnut verenpaine, levottomuus, myoklonus, hypertermia, hyperrefleksia, hikoilu, vilunväristykset ja vapina. Hoito on lopetettava, jos näitä oireita ilmenee. Lääkkeen yhdistäminen MAOn estäjiin on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). Trisykliset masennuslääkkeet (esimerkiksi desipramiini, nortriptyliini, imipramiini, amitriptyliini) metaboloituvat CYP2D6:n kautta, joten niillä ja kinidiinillä voi olla farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen yhteisvaikutuksen vuoksi NUEDEXTAn ja trisyklisten masennuslääkkeiden käyttöä ei suositella, koska serotoniinioireyhtymän riski on suurentunut (katso kohta 4.5). On noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeillä).

#### Huimaus

NUEDEXTA voi aiheuttaa huimausta (katso kohta 4.8). Kaatumisriskiä vähentäviä varotoimia on noudatettava etenkin niiden potilaiden osalta, joilla on askeltamiseen liittyviä motorisia ongelmia tai jotka ovat kaatuneet aiemmin.

#### Kinidiinin antikolinergiset vaikutukset

Potilaita on seurattava myasthenia graviksen kliinisen tilan ja muiden sellaisten sairauksien pahenemisen varalta, joihin antikolinergiset vaikutukset saattavat vaikuttaa haitallisesti.

### Lääkkeen väärinkäyttö ja riippuvuus

Dekstrometorfaani on affiniteetiltaan heikko kilpailematon NMDA-antagonisti ja sigma 1 -reseptorin agonisti, jota ei ole tutkittu järjestelmällisesti eläimillä tai ihmisillä sen mahdollisen väärinkäytön, toleranssin tai fyysisen riippuvuuden kehittymisen kannalta. Dekstrometorfaanin väärinkäyttötapauksia on kuitenkin ilmoitettu ensisijaisesti nuorilla potilailla.

Dekstrometorfaanin väärinkäyttömahdollisuuden vuoksi lääkäreiden on arvioitava potilaat myös lääkkeiden väärinkäytön kannalta ja tarkkailtava tällaisia potilaita tiiviisti väärinkäytön tai virheellisen käytön merkkien (esimerkiksi toleranssin kehittymisen, annoksen suurenemisen, lääkehakuisen käyttäytymisen) varalta.

Lisäksi NUEDEXTAn kliinisen vaikutuksen säilymistä potilaalla on seurattava säännöllisesti myös pitkällä aikavälillä sen siedettävyyden kannalta, jotta voidaan varmistaa, että potilaalle on edelleen hyötyä valmisteesta.

### Laktoosia koskeva varoitus

NUEDEXTA sisältää laktoosia. Sellaisten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla potilailla.

### MAOn estäjät

NUEDEXTAa ei saa käyttää monoamiinioksidaasin estäjien (MAOn estäjien), kuten feneltsiinin ja moklobemidin, kanssa. Myöskään potilaat, jotka ovat käyttäneet MAOn estäjiä edeltäneiden 14 päivän aikana, eivät saa käyttää NUEDEXTAa serotoniinihäilytyksen riskin vuoksi (katso kohta 4.3).

### CYP3A4:n estäjät

Kinidiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden samanaikaisen käyttämisen oletetaan suurentavan kinidiinin plasmapitoisuutta, mikä saattaa lisätä QTc-ajan pitenemiseen liittyvää riskiä. Vahvoja ja keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä on vältettävä NUEDEXTA-lääkityksen aikana. Niitä ovat esimerkiksi seuraavat lääkeaineet: atanatsaviiri, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini sekä amprenaviiri, aprepitantti, alkilatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, fosamprenaviiri, greippimehu ja verapamiili. Jos samanaikaista lääkitystä vahvoilla tai keskivahvoilla CYP3A4:n estäjillä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus QT-ajan selvittämiseksi ennen NUEDEXTAn antamista ja sopivassa aikapisteessä (sopivissa aikapisteissä) sen jälkeen.

### Maksaentsyymien indusoijat

Kinidiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. Mahdolliset CYP3A4:n indusoijat (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma/*Hypericum perforatum*) saattavat nopeuttaa kinidiinin metaboliaa, jolloin sen plasmapitoisuus pienenee ja CYP2D6:n estäminen vähenee. Tämä voi johtaa deksstrometorfaanin pienempään, mahdollisesti subterapeuttiin plasmapitoisuuksiin ja NUEDEXTAn tehon heikkenemiseen.

### CYP2D6:n substraatit

Kinidiini on mahdollinen CYP2D6:n estäjä. Sen vuoksi NUEDEXTA-lääkitys saattaa suurentaa plasmapitoisuuksia ja sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kertymistä, jotka metaboloituvat nopeasti CYP2D6:n kautta. CYP2D6:n substraatteihin kuuluvat tietyt beetasalpaajat, kuten metoprololi, psykoosilääkkeet, kuten haloperidoli, perfenatsiini ja aripipratsoli, masennuslääkkeet, kuten nortriptyliini, imipramiini, amitriptyliini ja desipramiini, kemoterapia-aine tamoksifeeni sekä noradrenaliinin kuljettajan estäjä atomoksetiini. Tioridatsiini, CYP2D6:n substraatti, joka myös pidentää QT-aikaa, on vasta-aiheinen (katso kohta 4.3). Flekainidin,

klorpromatsiin tai haloperidolin ja myös QT-aikaa pidentävien CYP2D6:n substraattien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (katso kohta 4.4).

NUDEXTA saattaa vähentää huomattavasti sellaisten aihiolääkkeiden tehoa, joiden vaikutusta välittävät CYP2D6:n tuottamat metaboliitit (esimerkiksi kodeiini ja hydrokodoni, joiden kipua lievittävät ja yskänärsytystä hillitsevät vaikutukset näyttävät olevan morfiini- ja hydromorfiinivälitteisiä). Tämä johtuu CYP2D6:n estämisestä, koska tällöin aktiivisen metaboliitin muodostuminen vähenee.

Yhteisvaikutuksia desipramiinin ja paroksetiinin kanssa on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytetty dekstrometorfaanin ja kinidiinin yhdistelmäannos (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) oli suurempi kuin tässä lääkevalmisteessa. Tutkimustuloksia kuvataan jäljempänä. Muita yhteisvaikutuksia CYP2D6:n substraattien kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti.

#### *Desipramiini (CYP2D6:n substraatti)*

Trisyklinen masennuslääke desipramiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n kautta. Lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta koskeva tutkimus toteutettiin siten, että siinä käytettiin suurempaa dekstrometorfaanin ja kinidiinin yhdistelmäannosta (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) ja 25 mg:n annosta desipramiinia. Dekstrometorfaanin/kinidiinin yhdistelmäannos suurensi vakaan tilan desipramiinipitoisuudet noin kahdeksankertaisiksi. NUDEXTAn ja trisyklisen masennuslääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).

#### *Paroksetiini (CYP2D6:n estäjä ja substraatti)*

Selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä (SSRI) paroksetiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n kautta, ja se on myös mahdollinen CYP2D6:n estäjä. Lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta käsittelevässä tutkimuksissa suurempi yhdistelmäannos dekstrometorfaania/kinidiiniä (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) lisättiin paroksetiiniin vakaassa tilassa. Paroksetiinille altistuminen ( $AUC_{0-24}$ ) lisääntyi 1,7-kertaiseksi, ja  $C_{max}$  suureni 1,5-kertaiseksi. Jos potilaalle määrätään NUDEXTAa ja paroksetiinia samanaikaisesti, paroksetiinin aloitusannosta on pienennettävä. Paroksetiiniannosta voidaan muuttaa myöhemmin kliinisen vasteen mukaisesti, mutta suurempaa annosta kuin 35 mg päivässä ei suositella.

#### *NMDA-reseptorin antagonistit (memantiini)*

Sekä dekstrometorfaani että memantiini ovat *N*-metyyli-D-aspartaatin (NMDA:n) reseptorin antagonisteja, mikä voi teoriassa lisätä NMDA-reseptoreihin kohdistuvaa vaikutusta. Myös haittavaikutuksia voi ilmetä enemmän. Lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta käsittelevässä tutkimuksessa käytettiin suurempaa yhdistelmäannosta dekstrometorfaania/kinidiiniä (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) ja memantiinia, jonka annos oli 20 mg päivässä. Dekstrometorfaanin ja dekstrometorfaanin plasmapitoisuuksissa ei ollut merkittävää eroa ennen memantiinin antamista ja sen jälkeen, kuten ei myöskään memantiinin plasmapitoisuuksissa ennen dekstrometorfaanin/kinidiinin antamista ja sen jälkeen. Kinidiinin plasmapitoisuudet suurenevät 20–30 prosenttia memantiinin lisäämisen jälkeen. Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei ilmennyt.

#### Digoksiini ja muut P-glykoproteiinin substraatit

Kinidiini on P-glykoproteiinin estäjä. Jos kinidiiniä annetaan samanaikaisesti digoksiinin, P-glykoproteiinin substraatin, kanssa, seerumin digoksiinipitoisuudet saattavat lähes kaksinkertaistua. NUDEXTAa samanaikaisesti käyttävien potilaiden plasman digoksiinipitoisuuksia on seurattava tarkkaan, ja digoksiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä. Muita P-glykoproteiinin substraatteja, joiden yhteydessä annosta voidaan joutua pienentämään, ovat tikagrelori ja dabigatranieteksilaatti.

#### Alkoholi

On noudatettava varovaisuutta, kun tätä lääkevalmistetta otetaan yhdessä alkoholin tai muiden sellaisten keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä haittavaikutusten, kuten uneliaisuuden ja huimauksen, riskiä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

NUEDEXTAn käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja, tai niitä on vain vähän. Eläimillä (rotilla ja kaneilla) tehdyissä tutkimuksissa on ilmennyt kehitystoksisuutta sekä teratogeenisuutta ja alkiokuolleisuutta (katso kohta 5.3).

Koska tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa sikiölle haittaa, sitä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Kinidiini erittyy rintamaitoon, mutta ei tiedetä, erittyykö dekstrometorfaani rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/imeväisiin lapsiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö NUEDEXTA-hoito tai pidättäydytäänkö siitä kokonaan ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia uros- ja naarasrotilla (katso kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

NUEDEXTAlla ei ole vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava mahdollisista keskushermostoon liittyvistä vaikutuksista, joita ovat esimerkiksi uneliaisuus, huimaus, pyörtyminen tai heikentynyt näkökyky (katso kohta 4.8), sekä kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämästä koneita, jos näitä oireita ilmenee.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

NUEDEXTAn turvallisuutta tutkittiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkevertailussa monikeskustutkimuksessa, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 326 pseudobulbaarista affektista kärsivää potilasta, joiden perussairautena oli ALS (60 prosentilla) tai MS (40 prosentilla). Lisäksi toteutettiin avoin seuranta-jatkovaihe, johon tästä tutkimuksesta osallistui eräs potilasalaryhmä (253 potilasta) vielä 84 päivän ajaksi.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön häiriöt (kuten ripuli, pahoinvointi), hermoston häiriöt (kuten huimaus, päänsärky, uneliaisuus) ja väsymys.

NUEDEXTAsta on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia, joita ovat esimerkiksi lihasjäykkyys, hengityslama ja veren pienentynyt happisaturaatio.

Kymmenen potilasta keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten takia, ja yksi näistä potilaista vakavan haittavaikutuksen vuoksi (paheneva lihasjäykkyys).

### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Ne haittavaikutukset, joita edellä mainitun kliinisen tutkimuksen lumelääkevertailussa ja avoimessa jatkovaiheessa pidettiin vähintään mahdollisina NUEDEXTA-hoidon yhteydessä, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän luokituksen ja yleisyyden mukaan.

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Melko harvinainen	Heikentynyt ruokahalu
	Harvinainen	Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
	Harvinainen	Hampaiden narskutus, sekavuus, alakuloisuus, masennus, desorientaatio, varhainen herääminen, yleinen haluttomuus, aistiharhat, impulsiivinen käyttäytyminen, välinpitämättömyys, unettomuus, levottomuus, unihäiriöt
Hermosto	Yleinen	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus
	Melko harvinainen	Makuhäiriöt, liikaunisuus, lihasjäykkyys, pyörtyminen, kaatuminen
	Harvinainen	Tasapainohäiriöt, poikkeava koordinaatio, dysartria, motorinen toimintahäiriö, parestesia, parapareesi, sedaatio
Silmät	Harvinainen	Kaksoiskuvat, sumentunut näkö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Matkapahoinvointi, tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, QT-ajan piteneminen
	Harvinainen	Sydäninfarkti, palpitaatiot, kammioisälyönnit
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Nenäverenvuoto, nielu- ja kurkkukipu, hengityslama, voimakas nuha, harkottelu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen, ilmavaivat, mahavaivat, oksentelu
	Harvinainen	Epänormaali uloste, ruoansulatushäiriöt, mahataulehdus, suun hypestesia, suun parestesia, proktalgia, kuiva kieli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonneet maksaentsyymi-arvot (GGT, AST, ALT)
	Harvinainen	Sappikivitauti, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, epänormaali maksan toimintakoetulos
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Ihottuma
	Harvinainen	Punoitus, liihakiloilu, kasvojen hypestesia, yöhikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasspasmit
	Harvinainen	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, lihaskipu, niskakipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Pollakisuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Sukupuolitoimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys
	Melko harvinainen	Astenia, ärtyneisyys
	Harvinainen	Epämiellyttävä tunne rinnassa, rintakipu, vilunväristykset, kuumotus, askeltamishäiriöt, influenssan kaltainen sairaus, kuume, heikentynyt happisaturaatio
Vammat ja myrkytykset	Harvinainen	Luustovammat

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen arviointi perustuu yksittäisistä komponenteista, dekstrometorfaanista ja kinidiinistä, kertyneeseen kokemukseen. Kinidiini estää dekstrometorfaanin metaboloitumista, joten NUEDEXTAn yliannostuksesta aiheutuvat haittavaikutukset voivat olla vakavampia tai pysyvämpiä verrattuna pelkän dekstrometorfaanin yliannostukseen.

Tämän lääkevalmisteiden kehittämisen aikana tutkittiin dekstrometorfaanin ja kinidiinin annosyhdistelmiä, jotka sisälsivät jopa kuusi kertaa suuremman annoksen dekstrometorfaania ja 12 kertaa suuremman annoksen kinidiiniä. Yleisimmät haittavaikutukset olivat lievä tai kohtalainen pahoinvointi, huimaus ja päänsärky.

##### Dekstrometorfaani

Dekstrometorfaanin yliannostuksesta seuraaviin haittavaikutuksiin kuuluvat pahoinvointi, oksentelu, stupor, kooma, hengityslama, kouristukset, takykardia, ylikihtyneisyys sekä toksinen psykoosi. Muita haittavaikutuksia ovat esimerkiksi ataksia, silmävärve, dystonia, sumentunut näkö sekä muutokset lihasreflekseissä. Dekstrometorfaani saattaa lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä, mikä suurenee yliannostuksen yhteydessä etenkin, jos lääkettä on otettu muiden serotoninergeisten aineiden, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien tai trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.

##### Kinidiini

Äkillisen yliannostuksen tärkeimmät vaikutukset ovat kammiotakykardia ja verenpaineen lasku. Muita yliannostuksen merkkejä ja oireita voivat olla oksentelu, ripuli, tinnitus, kuulon heikkeneminen korkeiden äänten osalta, huimaus, sumentunut näkö, kaksoiskuvat, valonarkuus, päänsärky, sekavuus ja delirium.

Vaikka sydämen rytmihäiriöiden tai malarian hoitoon käytetyt kinidiinin terapeuttiset annokset ovat yleensä vähintään kymmenen kertaa suuremmat kuin tämän lääkevalmisteiden sisältämä kinidiiniannos, mahdollisesti kuolemaan johtava rytmihäiriöitä sekä kääntyvien kärkien oireyhtymää voi ilmetä kinidiinialtistuksissa, jotka ovat mahdollisia NUEDEXTAn yliannostuksen yhteydessä.

##### Yliannostuksen hoito

###### *Kinidiini*

Sydämeen kohdistuneiden vaikutusten (hemodynaamisesti epästabili polymorfinen kammiotakykardia, mukaan luettuina kääntyvien kärkien takykardia) hoitona on joko välitön sähköinen rytminsiirto tai rytmihäiriötahdistimen asentaminen välittömästi. Muiden luokan I rytmihäiriölääkkeiden (prokaiiniamidi) tai luokan III toimien käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Hypotensio ja muut merkit ja oireet on pyrittävä hoitamaan oireenmukaisesti, tarvittaessa on käytettävä tukihoitotoimenpiteitä. Aktiivihiihden antaminen tavanomaisella annoksella 1 g/kg 2–6 tunnin välein liuoksena, joka sisältää vesijohtovettä 8 ml/kg, voi lisätä kinidiinin systeemistä eliminaatiota. Tätä toimenpidettä on kuitenkin vältettävä mahdollisen suolentukkeuman yhteydessä. Esimerkiksi virtsan happamoittamisen ja dialyysin kaltaisista menetelmistä ei ole osoitettu olevan hyötyä. Kinidiinin eliminaatiota viivästyttävien lääkkeiden (simetidiinin, hiilihappoanhydraasin estäjien, tiatsididiureettien) käyttö on keskeytettävä, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä.

###### *Dekstrometorfaani*

Dekstrometorfaanin yliannostus on pyrittävä hoitamaan oireenmukaisesti, tarvittaessa on käytettävä tukihoitotoimenpiteitä. Vatsahuuhtelusta voi olla apua.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttava lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX59

Dekstrometorfaanihydrobromidi on se farmakologisesti vaikuttava ainesosa, joka vaikuttaa keskushermostoon. Kinidiinisulfaatti estää erityisesti CYP2D6-riippuvaista oksidatiivista metaboliaa, ja sitä käytetään dekstometorfaanin systeemisen biologisen hyötyosuuden lisäämiseen.

#### Vaikutusmekanismi

Tarkkaa mekanismia, josta dekstometorfaanin hoitavat vaikutukset pseudobulbaarista affektista kärsiville potilaille syntyvät, ei tunneta. Kinidiini lisää dekstometorfaanin plasmapitoisuuksia estämällä kilpailevasti sytokromi P450 2D6:ta (CYP2D6), mikä katalysoi dekstometorfaanille tärkeän biotransformaatioreitin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Dekstrometorfaani on sigma 1 -reseptorin agonisti ja kilpailematon NMDA-reseptorin antagonistin. Lisäksi sillä on affiniteetti serotoniinin kuljettajaan (SERT) ja 5-HT1B/D-reseptorin. Koska se kiinnittyy NMDA:han, sigma 1-, SERT- ja 5-HT1B/D-reseptoreihin, dekstometorfaanilla oletetaan olevan modulatorinen vaikutus neurotransmissioon, johon osallistuvat glutamaatti, monoamiinit (myös serotoniini) sekä ionikanavan toiminta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin teho pseudobulbaarisen affektin hoidossa on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa klinisessä monikeskustutkimuksessa. Siihen osallistui pseudobulbaarista affektista kärsiviä potilaita, joiden perussairautena oli joko amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) tai multipeliskleroosi (MS). Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli diagnosoitu pseudobulbaarinen affekti, joka oli määritelty siten, että potilailla oli ollut tahattomia, hallitsemattomia nauru- ja/tai itkukohtauksia, jotka eivät sovi tilanteeseen tai potilaan tunnetilaan tai mielialaan.

Kaikissa tutkimuksissa tehokkuuden päätapahtumia olivat nauru- ja itkukohtausten lukumäärä (pseudobulbaariset affektikohtaukset) sekä potilaan pistemäärä CNS-LS-asteikolla (Center for Neurologic Studies – Lability Scale). Se on validoitu seitsenkohtainen itse täytettävä kysely, josta saadaan määrällistä tietoa pseudobulbaaristen affektikohtausten yleisyydestä ja vaikeudesta. CNS-LS-asteikon vähimmäispistemäärä on 7 (ei oireita) ja enimmäispistemäärä on 35.

#### • Keskeinen tutkimus (07-AVR-123)

Tässä lumelääkkeellä tehdyssä vertailututkimuksessa, joka kesti 12 viikkoa, 326 pseudobulbaarista affektista sairastavaa potilasta, joiden perussairaus oli ALS tai MS, satunnaistettiin NUEDEXTA 15 mg/ 9 mg -ryhmään (n = 107), NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg -ryhmään (n = 110) tai lumelääkeryhmään (n = 109) 12 viikon ajaksi.

Potilaiden ikä oli 25–80 vuotta, ja keski-ikä oli noin 51 vuotta. Potilaista noin 74 prosenttia oli valkoihoisia, neljä prosenttia oli mustia, yksi prosentti oli aasialaisia ja 19 prosenttia oli latinalaisamerikkalaista syntyperää. Potilaista 60 prosentilla oli ALS perussairautena ja 40 prosentilla MS-tauti. Kaikilla potilailla oli kliinisesti merkittäviä pseudobulbaarisen affektin oireita, ja heidän pistemääränsä CNS-LS-asteikolla oli vähintään 13.

Lähtötilanteessa päivittäisten pseudobulbaaristen affektikohtausten määrä (laskettuna hoitoa edeltäneinä seitsemänä päivänä esiintyneiden kohtausten kokonaismäärästä) oli keskimäärin 4,7 NUEDEXTA 23 mg/9 mg -ryhmässä, 6,8 NUEDEXTA 15 mg/9 mg -ryhmässä ja 4,5 lumelääkeryhmässä.

Lähtötilanteessa CNS-LS-asteikon pisteet olivat keskimäärin 19,8 NUEDEXTA 23 mg /9 mg -ryhmässä, 21,0 NUEDEXTA 15 mg/9 mg -ryhmässä ja 19,9 lumelääkeryhmässä.

Jotta voitiin arvioida pitkän aikavälin tietoja, 253 potilaalla, jotka olivat mukana kaksoissokkoutetun tutkimusvaiheen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkovaiheeseen. Jatkovaiheen aikana he saivat NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmistetta vielä 84 päivän ajan.

Pseudobulbaaristen affektikohtausten yleisyys (kun se mitattiin kohtausten määränä) molemmissa NUEDEXTA-hoitoryhmissä väheni huomattavasti tutkimuksen aikana; lumelääkkeeseen verrattuna ne vähenivät 47 prosenttia ja 49 prosenttia ( $p < 0,0001$  molemmissa vertailuissa).

Pienimmän neliösumman keskiarvon perusteella CNS-LS-pisteet olivat pienentyneet huomattavasti hoidon lopussa molemmissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna (8,2 pisteen vähennys NUEDEXTA 23 mg/9 mg -ryhmässä, 7,5 pisteen vähennys NUEDEXTA 15 mg/9 mg -ryhmässä ja 5,7 pisteen vähennys lumelääkeryhmässä). P-arvo vertailussa NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. lumelääke oli  $p = 0,0002$ ; vertailussa NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. lumelääke  $p = 0,008$ .

Tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa (jonka aikana kaikki tutkimushenkilöt saivat NUEDEXTA 23 mg / 9 mg -valmistetta), lumelääkevertaillun jakson aikana havaittu vaikutus säilyi.

- Suurempien deksametorfaani- ja kinidiiniannosten yhdistelmiä koskevat tutkimukset

Toteutettiin kaksi vaiheen III lisätutkimusta, joissa käytettiin suuremmista annoksista koostuvaa yhdistelmää (dekstretorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg). Näissä tutkimuksissa käytetty suurempi kinidiiniannos olisi suurentanut deksametorfaanille altistusta noin 1,6-kertaiseksi NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmisteseen verrattuna.

Ensimmäinen tutkimus oli neljän viikon mittainen, ja siihen osallistuneiden pseudobulbaarista affektista kärsivien potilaiden perussairautena oli ALS. Toinen tutkimus kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistuneiden potilaiden perussairautena oli MS-tauti. Molemmissa tutkimuksissa deksametorfaanin ja kinidiinin yhdistelmä pienensi CNS-LS-asteikon pisteitä (ensisijainen tulostittari) ja nauru- ja itkukohtausten lukumäärää (toissijainen tulostittari) tilastollisesti merkitsevästi.

Avoimeen 12 kuukauden mittaiseen turvallisuustutkimukseen, jossa käytettiin myös suuremmista annoksista koostuvaa deksametorfaanin (23 mg) ja kinidiinin (26 mg) yhdistelmää, osallistui 553 pseudobulbaarista affektista kärsivää potilasta, joilla oli 34 erilaista neurologista sairautta. Noin 30 prosentilla tutkimuksen osallistujista oli muita diagnooseja kuin ALS tai MS, esimerkiksi halvaus, traumaattinen aivovamma, Parkinsonin tauti, Alzheimerin tauti ja muita dementioita, primaarinen lateraaliskleroosi, etenevä bulbaariparalyysi ja etenevä supranukleaarinen halvaus. Tässä tutkimuksessa kehitettiin vain turvallisuuteen liittyviä tietoja; uusia turvallisuussignaaleja ei tunnistettu.

- Sydämeen kohdistuvia vaikutuksia käsittelevät tutkimukset

NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmisteen vaikutusta (seitsemän peräkkäisen annoksen osalta) QTc-ajan pitenemiseen arvioitiin kattavassa ja vertailevassa QT-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (moksifloksasiinia lukuun ottamatta) sekä lumelääkkeellä ja positiivisesti kontrolloitu (400 mg moksifloksasiini). Tutkimukseen osallistui 50 normaalia tervettä miestä ja naista, jotka olivat CYP2D6:n suhteen genotyypiltään nopeita metaboloijia. QTcF-ajan keskimääräiset muutokset olivat NUEDEXTA 23 mg/9 mg -ryhmässä 6,8 ms ja positiivisessa vertailuryhmässä (moksifloksasiini) 9,1 ms. Suurin ero keskiarvosta (95 prosentin luottamusvälin yläraja) lumelääkkeeseen nähden lähtötilannekorjauksen jälkeen oli 10,2 (12,6) ms. Tämä testiannos on riittävä edustamaan vakaan tilan altistusta potilailla, jotka ovat CYP2D6:n suhteen fenotyypiltään nopeita metaboloijia.

Dekstretorfaanin ja kinidiinin (23 mg/26 mg ja 46 mg/53 mg, seitsemän peräkkäistä annosta) supratherapeuttisten annosten vaikutuksia QTc-ajan pitenemiseen arvioitiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa vertailututkimuksessa, jossa oli ylimääräinen avoin

positiivinen vertailuryhmä (400 mg moksifloksasiini). Tutkimukseen osallistui 36 tervettä vapaaehtoista. Suurimmat erot keskiarvosta (95 prosentin luottamusvälin yläraja) lumelääkkeeseen nähden lähtötilannekorjauksen jälkeen olivat 10,2 (14,6) ja 18,4 (22,7) ms, kun potilaat olivat saaneet deksametorfaani- ja kinidiiniannokset, joiden suuruus oli 23 mg/26 mg ja 46 mg/53 mg. Supraterapeuttiset annokset riittävät edustamaan kinidiinille altistumisen lisääntymistä, joka johtuu lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista ja elinten toimintahäiriöistä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset NUEDEXTAN käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien pseudobulbaaristen affektikohtausten hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun potilaat olivat saaneet yksittäisen ja toistuvan yhdistelmäannoksen NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmistetta, he altistuivat deksametorfaanille noin 20 kertaa enemmän kuin potilaat, jolle annettiin deksametorfaania ilman kinidiiniä.

Toistuvien NUEDEXTA 23 mg/9 mg- ja NUEDEXTA 15 mg/9 mg -annosten jälkeen deksametorfaanin enimmäisplasmapitoisuudet ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Kinidiinin enimmäisplasmapitoisuudet saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Nopeilla metaboloijilla deksametorfaanin ja deksorfaanin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-12}$ -arvot suurenevät, kun deksametorfaaniannoksia kasvatettiin 15 mg:sta 23 mg:aan. Kinidiinin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-12}$ -arvot olivat samanlaiset.

Kun pseudobulbaarista affektista kärsiville potilaille annettiin NUEDEXTA 15 mg/9 mg -valmistetta kahdesti päivässä, heillä kinidiinin keskimääräinen plasmapitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 1–3 prosenttia siitä terapeuttisesta pitoisuudesta, jota rytmihäiriöiden korjaaminen edellyttää (2–5 µg/ml).

NUEDEXTA voidaan ottaa aterioista riippumatta, koska ruoka ei vaikuta deksametorfaanille tai kinidiinille altistumiseen kovin paljon.

### Jakautuminen

Yhdistelmävalmisteen antamisen jälkeen proteiineihin sitoutuminen on suurin piirtein samanlaista kuin yksittäisten komponenttien antamisen jälkeen. Deksametorfaani sitoutuu proteiineihin noin 60–70-prosenttisesti ja kinidiini 80–89-prosenttisesti.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksametorfaani metaboloituu nopeasti CYP2D6:n kautta pääasialliseksi metaboliitiksi deksorfaaniksi, joka glukuronidoiduu nopeasti ja eliminoituu munuaisten kautta. NUEDEXTAN kinidiinikomponentin tehtävänä on estää valikoivasti deksametorfaanin CYP2D6-riippuvaista oksidatiivista metaboliaa, jolloin deksametorfaanin plasmapitoisuus lisääntyy. Kinidiinin myötävaikutuksella CYP3A4-riippuvaisella oksidatiivisella metabolialla oletetaan olevan suurempi merkitys deksametorfaanin eliminaatiossa.

Kun 14:lle nopealle metaboloijalle annettiin NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmistetta, deksametorfaanin eliminaation puoliintumisaika oli 18,8 tuntia ja kinidiinin eliminaation puoliintumisaika oli 9,6 tuntia.

Kinidiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. Kinidiinin hydroksyloituja metaboliitteja on useita. Tärkein metaboliitti on 3-hydroksikinidiini, jota pidetään sydämeen kohdistuvien vaikutusten, kuten QT-ajan pitenemisen, osalta vähintään puolet niin farmakologisesti aktiivisena kuin kinidiiniä. Tällä hetkellä on

vain vähän tietoa CYP3A4:n estäjien sen vaikutuksen suuruusluokasta, joka kohdistuu kinidiiniin ja sen metaboliittien farmakokineettisiin parametreihin ja mahdolliseen kertymiseen vakaassa tilassa.

Kun virtsan pH-arvo on pienempi kuin 7, noin 20 prosenttia annetusta kinidiinistä erittyy muuttumattomana virtsaan, mutta tämä fraktio pienenee jopa viiteen prosenttiin, kun virtsa on emäksisempää. Munuaispuhdistumaan sisältyy sekä glomerulusfiltraatio että aktiivinen erityis munuaistiehyiden kautta, jota ohjaa (pH-riippuvainen) tubulaarinen takaisinimeytyminen.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Dekstrometorfaanin ja dekstrorfaanin plasmapitoisuudet ovat suhteessa dektrometorfaaniannokseen, kun lääkkeessä on myös kiinteä annos kinidiiniä, kuten NUEDEXTAssa. Kinidiinin pitoisuudet plasmassa ovat puolestaan suhteessa kinidiiniannokseen.

#### CYP P450 -yhteisvaikutustutkimukset *in vitro*

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin potentiaalia estää tai indusoida sytokromi P450:tä *in vitro* arvioitiin ihmisten mikrosomeilla. Dekstrometorfaani ei estänyt (esto pienempi kuin 20 prosenttia) testattuja isoentsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 ihmisen maksan mikrosomeissa, kun pitoisuudet olivat enintään 5 µM. Kinidiini ei estänyt (pienempi kuin 30 prosentin esto) entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 tai CYP3A4 ihmisen maksan mikrosomeissa, kun pitoisuudet olivat enintään 5 µmol. Sen sijaan kinidiini esti CYP2D6-entsyymiä puolella estävästä enimmäispitoisuudesta (IC50), joka oli alle 0,05 µmol. Dekstrometorfaani ja kinidiini eivät indusoinneet entsyymeitä CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 ihmisen maksasoluissa, kun pitoisuudet olivat enintään 4,8 µmol.

#### Kuljettajaproteiinien yhteisvaikutustutkimukset *in vitro*

Kuljettajaproteiinien estotutkimusten perusteella NUEDEXTA-hoidon aikana ei odoteta esiintyvän lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät dekstrometorfaanin estävään vaikutukseen, joka kohdistuu kuljettajaproteiineihin P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 tai BSEP. Dekstrometorfaanin on osoitettu *in vitro* estävän OCT1-kuljettajaproteiinia lievästi tai keskivahvasti. Ei tiedetä, mikä on tämän havainnon kliininen merkitys OCT1:n substraattien, kuten metformiinin, kannalta.

Kirjallisuusviitteiden perusteella ei ole odotettavissa sellaisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia, jotka aiheutuvat siitä, että kinidiini estää proteiineja OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 ja MATE2-K.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu järjestelmällisesti iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla), vaikka heitä oli kliinisessä ohjelmassa (14 prosenttia vähintään 65-vuotiaita ja 2 prosenttia vähintään 75-vuotiaita).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 170 potilasta (148 alle 65-vuotiasta potilasta ja 22 vähintään 65-vuotiasta potilasta), joille annettiin 23 mg:sta dekstrometorfaania ja 26 mg:sta kinidiiniä koostuva yhdistelmäannos, osoitti, että farmakokineetiikka on samanlainen yli 65-vuotiailla ja vähintään 65-vuotiailla potilailla.

##### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui 109 potilaalta (75 miestä ja 34 naista) saatuihin tietoihin, osoitti, ettei dekstrometorfaanin ja kinidiinin farmakokineetiikassa ole selviä sukupuoleen perustuvia eroja.

## Rotu

Rotua koskevassa farmakokineettinen analyysissa, joka käsitti 109 potilasta (21 valkoihoista, 71 latinalaisamerikkalaista ja 18 mustaa potilasta), dekstrometorfaanin ja kinidiinin farmakokinetiikassa ei ilmennyt selviä rotuun perustuvia eroja.

## Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 12:lle lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (kuusi potilasta kummassakin ryhmässä) annettiin yhdistelmäannos dekstrometorfaania (23 mg) ja kinidiiniä (26 mg) kahdesti päivässä, potilaita vertailtiin yhdeksään terveeseen koehenkilöön (joiden sukupuoli, ikä ja paino vastasivat munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita), kinidiinin tai dekstrometorfaanin farmakokinetiikassa ilmeni vain pieniä eroja terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Dekstrometorfaania ja kinidiiniä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

## Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 12:lle lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (Child-Pughin asteikon mukaisesti, kuusi potilasta kummassakin ryhmässä) annettiin yhdistelmäannos dekstrometorfaania (23 mg) ja kinidiiniä (26 mg) kahdesti päivässä, potilaita vertailtiin yhdeksään terveeseen koehenkilöön (joiden sukupuoli, ikä ja paino vastasivat maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita), keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC- ja  $C_{max}$ -arvot sekä puhdistuma olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta vaikutti kinidiinin farmakokinetiikkaan vain vähän. Kinidiinin puhdistumaan sillä ei ollut vaikutusta, vaikka jakautumistilavuus suureni, mikä pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ilmeni muita useammin haittavaikutuksia. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, joskin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkkaan haittavaikutusten varalta. Jos annoksen suurentaminen on perusteltua, se on toteutettava varovaisuutta noudattaen näiden potilaiden kohdalla. Dekstrometorfaania yksinään annettuna ja dekstrometorfaani-kinidiiniyhdistelmää ei ole arvioitu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa.

## Farmakogenomiikka

Kinidiinikomponentin tehtävänä on estää CYP2D6-entsyymiä, jotta saavutetaan suurempi altistus dekstrometorfaanille kuin sitä yksinään annettuna. Arviolta 7–8 prosenttia valkoista syntyperää olevista potilaista, 3–6 prosenttia mustista, afrikkalaista syntyperää olevista potilaista, 2–3 prosenttia arabialaista syntyperää olevista potilaista ja 1–2 prosenttia aasialaista syntyperää olevista potilaista ei voi metaboloida CYP2D6:n substraatteja, minkä vuoksi heidät luokitellaan hitaiksi metaboloijiksi. Kinidiinikomponentin oletetaan vaikuttavan N-DEXTAn tehoon hitailla metaboloijilla, mutta kinidiinikomponentin aiheuttamat haittavaikutukset ovat silti mahdollisia.

Arviolta 1–10 prosentilla valkoista syntyperää olevista potilaista, 5–30 prosentilla mustista, afrikkalaista syntyperää olevista potilaista, 12–40 prosentilla arabialaista syntyperää olevista potilaista ja 1 prosentilla aasialaista syntyperää olevista potilaista CYP2D6:n substraattien metabolinen aktiiviteetti on kiihtynyt, jonka vuoksi heidät luokitellaan ultranopeiksi metaboloijiksi. Tällaisilla potilailla dekstrometorfaani metaboloituu nopeasti, mikä johtaa pienempiin, mahdollisesti subterapeutisiin pitoisuuksiin.

## Pediatriiset potilaat

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole tutkittu (katso kohta 5.1).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen perusteella erityistä vaaraa genotoksisuudesta tai karsinogeenisestä potentiaalista tai hedelmällisyyden heikkenemisestä ei ole.

Dekstrometorfaanihydrobromidilla ja kinidiinisulfaattilla tehdyissä alkio-sikiötutkimuksissa ja kehitystoksisuustutkimuksissa (rotilla ja kaneilla) havaittiin poikkeavuuksia keskisuurilla ja suurilla annoksilla; rotilla luutumisen väheni pienimmällä annoksella, joka on noin 1–50 -kertaisesti suurempi kuin ihmisille tarkoitettu annos (30/18 mg päivässä mg/m<sup>2</sup>:n mukaan). Vaikutukseton annos kaneilla on 2–60 kertaisesti suurempi kuin ihmisille suositeltu annos.

Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa jälkeläisillä havaittiin pientä kehityksellistä viivästyistä keskisuurilla ja suurilla annoksilla. Poikasten eloonjääminen ja paino heikkenivät hieman pienimmällä annoksella, joka vastaa dekstrometorfaanihydrobromidin ja kinidiinisulfaatin annosta, joka on noin 1- 50-kertaisesti suurempi kuin ihmisille tarkoitettu annos (30/18 mg/kg mg/m<sup>2</sup>:n mukaan)..

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Kroskarmelloosinatrium  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen vedetön pii  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

Gelatiini  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

#### Painomuste

Sellakkakiille (20 %:n esteröinti)  
Propyleeniglykoli  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-muovista valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki. Jokainen purkki on pakattu pahvipakkaukseen.  
Pakkauskoko: 60 kapselia.

PVC-pohjaisesta kirkkaasta kalvosta ja alumiinifoliosta valmistettu läpipainopakkaus. Jokainen läpipainopakkaus on pakattu suojakoteloon.  
Pakkauskoko: 13 kapselia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUEDEXTA 23 mg/9 mg, kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 23,11 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 109,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Tiilenpunainen gelatiinikapseli, koko 1, kapseliin painettu ”DMQ / 30-10” valkoisella musteella, kapselin ympärillä kolme valkoista viivaa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

NUEDEXTA on tarkoitettu aikuisten pseudo-bulbaarisen affektin (PBA:n) oireenmukaiseen hoitoon (katso kohta 4.4).

Tehoa on tutkittu ainoastaan potilailla, joiden perussairaus on amyotrofinen lateraaliskleroosi tai multipeliskleroosi (katso kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun aloitusannos on NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli kerran päivässä. Suositeltu annostitrusaika-  
taulu on esitetty jäljempänä.

- Viikko 1 (päivät 1–7):  
Potilaan on otettava yksi NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli kerran päivässä aamuisin ensimmäisten seitsemän päivän ajan.
- Viikot 2–4 (päivät 8–28):  
Potilaan on otettava yksi NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli kaksi kertaa päivässä, yksi aamuisin ja yksi iltaisin 12 tunnin välein 21 päivän ajan.
- Viikosta 4 eteenpäin:

Jos kliininen vaste NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseleihin on riittävä, on jatkettava viikkojen 2–4 mukaisen annoksen ottamista.

Jos kliininen vaste NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseleihin ei ole riittävä, potilaalle on määrättävä NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapseleita, jotka on otettava kahdesti päivässä, yksi kapseli aamuisin ja yksi iltaisin 12 tunnin välein.

Päivittäinen enimmäisannos viikosta 4 eteenpäin on yksi NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapseli kahdesti päivässä.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hän ei saa ottaa ylimääräistä annosta, vaan hänen on otettava määrätty seuraava annos tavalliseen aikaan. Kahdenkymmenen neljän tunnin aikana saa ottaa enintään kaksi kapselia, ja annosten välillä on oltava 12 tuntia.

### Erityispotilasryhmät

#### *Läikkäät potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut tarpeeksi vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu määrittää varmasti, onko heillä erilainen hoitovaste tehon ja turvallisuuden osalta. Farmakokineettinen populaatioanalyysi osoitti, että alle 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla farmakokinetiikka oli samanlainen (katso kohta 5.2).

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (katso kohta 4.4). Koska tutkimuksissa kuitenkin havaittiin suuntaus, jonka mukaan haittavaikutusten ilmaantuminen lisääntyi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, näitä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla tämän lääkkeen käyttöön liittyviä mahdollisia riskejä on arvioitava lääketieteellisen hoitotarpeen kannalta (katso kohta 5.2).

#### *CYP2D6-genotyyppi*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on toimimaton CYP2D6-entsyymi (eli potilailla, joita kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi). Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla CYP2D6-entsyymin aktiivisuus on lisääntynyt (eli potilailla, joita kutsutaan ultranopeiksi metaboloijiksi); katso kohta 5.2. Jos kliininen vaste on riittämätön, katso suositeltua annostitrausaikataulua.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää NUEDEXTAa pediatristen potilaiden pseudobulbaarisen affektin oireenmukaisessa hoidossa.

### Antotapa

Kapselit otetaan suun kautta suurin piirtein samaan kellonaikaan joka päivä. Kun annostus on kaksi kapselia 24 tunnin aikana, suositeltu annosväli on 12 tuntia. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on ollut kinidiiniin, kiniiniin tai meflokiiniin liittyvä trombosytopenia, hepatiitti, luuydinloma tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (katso kohta 4.4).

Potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti kinidiinillä, kiniinillä tai meflokiinillä (katso kohta 4.5).

Potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt tai joilla on synnynnäinen pitkän QT:n oireyhtymä tai joilla on ollut kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan viittaavia oireita (katso kohta 4.4).

Potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti tioridatsiinilla, sillä se on QT-aikaa huomattavasti pidentävä ja pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituva lääkeaine. Yhteisvaikutus NUEDEXTAn kanssa saattaa voimistaa QT-aikaan kohdistuvaa vaikutusta (katso kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaat, joilla on täydellinen eteis-kammiokatkos ja joille ei ole implantoitu tahdistinta, tai potilaat, joilla on suuri täydellisen eteis-kammiokatkoksen riski (katso kohta 4.4).

Potilaat, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä (MAOn estäjiä) tai jotka ovat käyttäneet niitä edeltävien 14 päivän aikana, koska riski lääkkeiden vakavista ja mahdollisesti kuolemaan johtavista yhteisvaikutuksista ja serotoniinioireyhtymästä on suuri. Hoidon MAOn estäjillä saa aloittaa aikaisintaan 14 päivän kuluttua NUEDEXTA-hoidon lopettamisesta (katso kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

NUEDEXTA on sopiva ainoastaan pseudobulbaarisen affektin hoitoon, ei siis muista syistä johtuvan emotionaalisen epävakauden hoitoon. Pseudobulbaarinen affekti johtuu aivoihin vaikuttavista neurologisista sairauksista tai aivovammasta. Siinä esiintyy tahattomia, hallitsemattomia tunnereaktioita, kuten nauru- ja/tai itkukohtauksia, jotka eivät sovi tilanteeseen tai potilaan tunnetilaan tai mielialaan. Ennen Nuedexta-hoidon aloittamista potilaat on arvioitava huolellisesti, jotta pseudobulbaarinen affekti -diagnoosi voidaan vahvistaa. Keskeistä diagnosoinnissa on, että potilaalla on oltava jokin neurologinen perussairaus, jonka tiedetään aiheuttavan pseudobulbaarista affektia. Lisäksi on vahvistettava, että potilaalla on ollut kohtauksia, joihin esiintyy sellaisia tunnereaktioita, jotka eivät sovi tilanteeseen tai potilaan tunnetilaan tai mielialaan.

##### Trombosytopenia

NUEDEXTAssa olevia määriä suuremmat kinidiiniannokset voivat aiheuttaa immuunivälitteistä trombosytopeniaa, joka voi olla vakava tai kuolemaan johtava. NUEDEXTAn pienempään kinidiiniannokseen liittyvän trombosytopenian riskiä ei tunneta. Trombosytopeniaa voi edeltää tai sen yhteydessä voi ilmetä joukko epäspesifisiä oireita, kuten pyöräytystä, vilunväreitä, kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua. NUEDEXTA-lääkitys on lopetettava heti, jos trombosytopenia ilmenee, ellei tiedetä varmasti, ettei se liity lääkkeeseen. Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei myöskään saa aloittaa uudelleen herkistyneillä potilailla, koska heillä voi ilmetä nopeammin alkava ja ensimmäistä kertaa vaikeampi trombosytopenia. Lääkettä ei saa käyttää, jos epäillään, että potilaalla on immuunivälitteinen trombosytopenia, joka johtuu rakenteellisesti samanlaisista, kiniiniä ja meflokiiniä sisältävistä vaikuttavista aineista, sillä ristikkäisyliherkkyyttä voi ilmetä. Kinidiiniin liittyvä trombosytopenia häviää tavallisesti, mutta ei aina – muutaman päivän kuluttua sen jälkeen, kun herkistymistä aiheuttaneen lääkevalmisteen käyttö on lopetettu.

##### Muut yliherkkyysoireyhtymät

Suurempiin kinidiiniannoksiin on liitetty lupuksen kaltainen oireyhtymä, johon kuuluu moniniveltulehdus ja jossa tumavasta-ainetestin tulos on joskus positiivinen. Muita mahdollisia reaktioita ovat ihottuma, bronkospasmi, imusolmukesairaus, hemolyyttinen anemia, verisuonitulehdus, uveiitti, angioedeema, agranulosytoosi, sicca-oireyhtymä, lihaskipu, luurankolihasentsyymien kohonnut seerumipitoisuus ja keuhkotulehdus. Myös dekstrometorfaaniin voi liittyä yliherkkyysoireyhtymiä, esimerkiksi urtikariaa, angioedeemaa ja hengenahdistusta.

##### Hepatotoksisuus

Kinidiiniä saavilla potilailla on ilmoitettu esiintyvän hepatiittia sekä granulomatoottista hepatiittia yleensä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Kuume voi olla merkki siitä, ja myös trombosytopeniaa tai muita yliherkkyyden merkkejä saattaa ilmetä. NUEDEXTA-lääkitys on lopetettava, jos hepatiittia ilmenee, ellei ole varmaa, ettei se liity hoitoon. Useimmissa tapauksissa tila paranee, kun kinidiinilääkitys lopetetaan.

### Sydämeen kohdistuvat vaikutukset

NUEDEXTA voi pidentää QTc-aikaa ja aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Hypokalemia ja hypomagnesemia on hoidettava ennen lääkityksen aloittamista, ja seerumin kalium- ja magnesiumarvoja on seurattava lääkityksen aikana, jos se on kliinisesti aiheenmukaista. Kun NUEDEXTA-lääkitys aloitetaan potilailla, joilla on QT-ajan pitenemisen riski, QT-aika on selvitettävä EKG-tutkimuksella lähtötilanteessa ja kahden tunnin kuluttua siitä, kun potilas on ottanut ensimmäisen NUEDEXTA-annoksen tyhjiin mahaan (vastaa suurin piirtein kinidiinin  $T_{max}$ -arvoa). Tämä koskee potilaita, joiden perheessä on ollut poikkeavia QT-aikoja, potilaita, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä samanaikaisesti sekä potilaita, joilla on vasemman kammion hypertrofia (LVH) ja/tai vasemman kammion vajaatoiminta (LVD). LVH:ta ja LVD:tä esiintyy muita todennäköisemmin potilailla, joilla on krooninen verenpainetauti tai tiedossa oleva sepelvaltimotauti tai joilla on ollut halvaus.

Erityisesti sellaiset samanaikaisesti käytettävät lääkkeet, jotka sekä pidentävät QT-aikaa että metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta (katso jäljempää), ovat mahdollisia huolenaiheita. Tioridatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). NUEDEXTAn annostuksessa on noudatettava varovaisuutta, kun sitä käytetään yhdessä flekainidin, klorpromatsiinin ja haloperidolin kanssa. Yhdistelmän vaikutusta potilaan QTc-aikaan on arvioitava EKG-tutkimuksella ennen annoksen ottamista ja sen jälkeen.

EKG-tutkimus on tehtävä uudestaan, jos QTc-ajan pitenemisen riskitekijät muuttuvat merkittävästi NUEDEXTA-hoidon aikana. Jos potilaat kokevat sellaisia oireita, jotka saattavat viitata rytmihäiriöihin (kuten pyörtymistä tai sydämentykytystä), NUEDEXTA-lääkitys on lopetettava potilaan tilan arvioinnin perusteella.

### CYP2D6:n substraattien/estäjien samanaikainen käyttö

NUEDEXTAn kinidiini estää CYP2D6-entsyymiä potilailla, joilta CYP2D6 ei muutoin puutu geneettisistä syistä tai joilla sen aktiviteetti on vähäinen ("CYP2D6:n vuoksi hitaat metaboloijat", katso farmakogenomiikkaa koskevat tiedot kohdasta 5.2). Tämän CYP2D6-entsyymiin kohdistuvan vaikutuksen vuoksi perusaineiden kerääntyminen ja/tai aktiivisen metaboliitin muodostumisen epäonnistuminen saattaa vaikuttaa sellaisten NUEDEXTAn kanssa samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden turvallisuuteen ja/tai tehoon, jotka metaboloituvat CYP2D6:n kautta (katso kohta 4.5). CYP2D6:n metaboliasta riippuvaisien lääkevalmisteiden, etenkin sellaisten, joiden terapeuttinen indeksi on suhteellisen kapea, käyttöä on yleisesti ottaen vältettävä NUEDEXTA-hoidon aikana, ja potilaille on annettava tätä koskevat ohjeet. Jos CYP2D6:n substraattina toimivan lääkkeen samanaikainen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, CYP2D6:n substraatin annosta on pienennettävä kyseisen substraatin farmakokinetiikan mukaisesti (katso kohta 4.5). Potilaan nykyisen lääkityksen tarkistaminen on olennainen osa niiden potilaiden arviointia, joille NUEDEXTA-lääkitystä on suunniteltu.

### Serotoniinioireyhtymä

Kun NUEDEXTA:tta käytetään muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa, serotoniinioireyhtymän riski saattaa kasvaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen takia. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat mielentilan muutokset, kohonnut verenpaine, levottomuus, myoklonus, hypertermia, hyperrefleksia, hikoilu, vilunväristykset ja vapina. Hoito on lopetettava, jos näitä oireita ilmenee. Lääkkeen yhdistäminen MAOn estäjiin on vasta-aiheista (katso kohta 4.3). Trisykliset masennuslääkkeet (esimerkiksi desipramiini, nortriptyliini, imipramiini, amitriptyliini) metaboloituvat CYP2D6:n kautta, joten niillä ja kinidiinillä voi olla farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen yhteisvaikutuksen vuoksi NUEDEXTAn ja trisyklisten masennuslääkkeiden käyttöä ei suositella, koska serotoniinioireyhtymän riski on suurentunut (katso kohta 4.5). On noudatettava varovaisuutta, jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeillä).

### Huimaus

NUEDEXTA voi aiheuttaa huimausta (katso kohta 4.8). Kaatumisriskiä vähentäviä varotoimia on noudatettava etenkin niiden potilaiden osalta, joilla on askeltamiseen liittyviä motorisia ongelmia tai jotka ovat kaatuneet aiemmin.

### Kinidiinin antikolinergiset vaikutukset

Potilaita on seurattava myasthenia graviksen kliinisen tilan ja muiden sellaisten sairauksien pahenemisen varalta, joihin antikolinergiset vaikutukset saattavat vaikuttaa haitallisesti.

### Lääkkeen väärinkäyttö ja riippuvuus

Dekstrometorfaani on affiniteetiltaan heikko kilpailumaton NMDA-antagonisti ja sigma 1 -reseptorin agonisti, jota ei ole tutkittu järjestelmällisesti eläimillä tai ihmisillä sen mahdollisen väärinkäytön, toleranssin tai fyysisen riippuvuuden kehittymisen kannalta. Dekstrometorfaanin väärinkäyttötapauksia on kuitenkin ilmoitettu ensisijaisesti nuorilla potilailla.

Dekstrometorfaanin väärinkäyttömahdollisuuden vuoksi lääkäreiden on arvioitava potilaat myös lääkkeiden väärinkäytön kannalta ja tarkkailtava tällaisia potilaita tiiviisti väärinkäytön tai virheellisen käytön merkkien (esimerkiksi toleranssin kehittymisen, annoksen suurenemisen, lääkehakuisen käyttäytymisen) varalta.

Lisäksi NUEDEXTAn kliinisen vaikutuksen säilymistä potilaalla on seurattava säännöllisesti myös pitkällä aikavälillä sen siedettävyyden kannalta, jotta voidaan varmistaa, että potilaalle on edelleen hyötyä valmisteesta.

### Laktoosia koskeva varoitus

NUEDEXTA sisältää laktoosia. Sellaisten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla potilailla.

### MAOn estäjät

NUEDEXTAa ei saa käyttää monoamiinioksidaasin estäjien (MAOn estäjien), kuten feneltsiinin ja moklobemidin, kanssa. Myöskään potilaat, jotka ovat käyttäneet MAOn estäjiä edeltäneiden 14 päivän aikana, eivät saa käyttää NUEDEXTAa serotoniinioireyhtymän riskin vuoksi (katso kohta 4.3).

### CYP3A4:n estäjät

Kinidiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden samanaikaisen käyttämisen oletetaan suurentavan kinidiinin plasmapitoisuutta, mikä saattaa lisätä QTc-ajan pitenemiseen liittyvää riskiä. Vahvoja ja keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä on vältettävä NUEDEXTA-lääkityksen aikana. Niitä ovat esimerkiksi seuraavat lääkeaineet: atanatsaviiri, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini sekä amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, fosamprenaviiri, greippimehu ja verapamiili. Jos samanaikaista lääkitystä vahvoilla tai keskivahvoilla CYP3A4:n estäjillä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa tehdä EKG-tutkimus QT-ajan selvittämiseksi ennen NUEDEXTAn antamista ja sopivassa aikapisteessä (sopivissa aikapisteissä) sen jälkeen.

### Maksaentsyymien indusoijat

Kinidiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. Mahdolliset CYP3A4:n indusoijat (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma/*Hypericum perforatum*) saattavat nopeuttaa kinidiinin metaboliaa, jolloin sen plasmapitoisuus pienenee ja CYP2D6:n estäminen vähenee. Tämä voi johtaa dekstrometorfaanin pienempiin, mahdollisesti subterapeutisiin plasmapitoisuuksiin ja NUEDEXTAn tehon heikkenemiseen.

### CYP2D6:n substraati

Kinidiini on mahdollinen CYP2D6:n estäjä. Sen vuoksi NUEDEXTA-lääkitys saattaa suurentaa plasmapitoisuuksia ja sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kertymistä, jotka metaboloituvat nopeasti CYP2D6:n kautta. CYP2D6:n substraatteihin kuuluvat tietyt beetasalpaajat, kuten metoprololi, psykoosilääkkeet, kuten haloperidoli, perfenatsiini ja aripipratsoli,

masennuslääkkeet, kuten nortriptyliini, imipramiini, amitriptyliini ja desipramiini, kemoterapia-aine tamoksifeeni sekä noradrenaliinin kuljettajan estäjä atomoksetiini. Tioridatsiini, CYP2D6:n substraatti, joka myös pidentää QT-aikaa, on vasta-aiheinen (katso kohta 4.3). Flekainidin, klorpromatsiinin tai haloperidolin ja myös QT-aikaa pidentävien CYP2D6:n substraattien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (katso kohta 4.4).

NUEDEXTA saattaa vähentää huomattavasti sellaisten aihiolääkkeiden tehoa, joiden vaikutusta välittävät CYP2D6:n tuottamat metaboliitit (esimerkiksi kodeiini ja hydrokodoni, joiden kipua lievittävät ja yskänärsytystä hillitsevät vaikutukset näyttävät olevan morfiini- ja hydromorfiinivälitteisiä). Tämä johtuu CYP2D6:n estämisestä, koska tällöin aktiivisen metaboliitin muodostuminen vähenee.

Yhteisvaikutuksia desipramiinin ja paroksetiinin kanssa on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytetty dekstrometorfaanin ja kinidiinin yhdistelmäannos (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) oli suurempi kuin tässä lääkevalmisteessa. Tutkimustuloksia kuvataan jäljempänä. Muita yhteisvaikutuksia CYP2D6:n substraattien kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti.

#### *Desipramiini (CYP2D6:n substraatti)*

Trisyklinen masennuslääke desipramiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n kautta. Lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta koskeva tutkimus toteutettiin siten, että siinä käytettiin suurempaa dekstrometorfaanin ja kinidiinin yhdistelmäannosta (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) ja 25 mg:n annosta desipramiinia. Dekstrometorfaanin/kinidiinin yhdistelmäannos suurensi vakaan tilan desipramiinipitoisuudet noin kahdeksankertaisiksi. NUEDEXTA:n ja trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (katso kohta 4.4).

#### *Paroksetiini (CYP2D6:n estäjä ja substraatti)*

Selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä (SSRI) paroksetiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n kautta, ja se on myös mahdollinen CYP2D6:n estäjä. Lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta käsittelevässä tutkimuksessa suurempi yhdistelmäannos dekstrometorfaania/kinidiiniä (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) lisättiin paroksetiiniin vakaassa tilassa. Paroksetiinille altistuminen ( $AUC_{0-24}$ ) lisääntyi 1,7-kertaiseksi, ja  $C_{max}$  suureni 1,5-kertaiseksi. Jos potilaalle määrätään NUEDEXTAa ja paroksetiinia samanaikaisesti, paroksetiinin aloitusannosta on pienennettävä. Paroksetiiniannosta voidaan muuttaa myöhemmin kliinisen vasteen mukaisesti, mutta suurempaa annosta kuin 35 mg päivässä ei suositella.

#### *NMDA-reseptorin antagonistit (memantiini)*

Sekä dekstrometorfaani että memantiini ovat *N*-metyyli-D-aspartaatin (NMDA:n) reseptorin antagonisteja, mikä voi teoriassa lisätä NMDA-reseptoreihin kohdistuvaa vaikutusta. Myös haittavaikutuksia voi ilmetä enemmän. Lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta käsittelevässä tutkimuksessa käytettiin suurempaa yhdistelmäannosta dekstrometorfaania/kinidiiniä (dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg) ja memantiinia, jonka annos oli 20 mg päivässä. Dekstrometorfaanin ja dekstrometorfaanin plasmapitoisuuksissa ei ollut merkittävää eroa ennen memantiinin antamista ja sen jälkeen, kuten ei myöskään memantiinin plasmapitoisuuksissa ennen dekstrometorfaanin/kinidiinin antamista ja sen jälkeen. Kinidiinin plasmapitoisuudet suurenevät 20–30 prosenttia memantiinin lisäämisen jälkeen. Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei ilmennyt.

#### Digoksiini ja muut P-glykoproteiinin substraattit

Kinidiini on P-glykoproteiinin estäjä. Jos kinidiiniä annetaan samanaikaisesti digoksiinin, P-glykoproteiinin substraatin, kanssa, seerumin digoksiinipitoisuudet saattavat lähes kaksinkertaistua. NUEDEXTAa samanaikaisesti käyttävien potilaiden plasman digoksiinipitoisuuksia on seurattava tarkkaan, ja digoksiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä. Muita P-glykoproteiinin substraatteja, joiden yhteydessä annosta voidaan joutua pienentämään, ovat tikagrelori ja dabigatranieteksilatti.

#### Alkoholi

On noudatettava varovaisuutta, kun tätä lääkevalmistetta otetaan yhdessä alkoholin tai muiden sellaisten keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä haittavaikutusten, kuten uneliaisuuden ja huimauksen, riskiä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

NUEDEXTAn käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja, tai niitä on vain vähän. Eläimillä (rotilla ja kaneilla) tehdyissä tutkimuksissa on ilmennyt kehitystoksisuutta sekä teratogeenisuutta ja alkiokuolleisuutta (katso kohta 5.3).

Koska tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa sikiölle haittaa, sitä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Kinidiini erittyy rintamaitoon, mutta ei tiedetä, erittyykö dekstrometorfaani rintamaitoon.

Vastasyntyneisiin/imeväisiin lapsiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö NUEDEXTA-hoito tai pidättäydytäänkö siitä kokonaan ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia uros- ja naarasrotilla (katso kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

NUEDEXTAlla ei ole vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava mahdollisista keskushermostoon liittyvistä vaikutuksista, joita ovat esimerkiksi uneliaisuus, huimaus, pyörtyminen tai heikentynyt näkökyky (katso kohta 4.8), sekä kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämästä koneita, jos näitä oireita ilmenee.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

NUEDEXTAn turvallisuutta tutkittiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkevertailussa monikeskustutkimuksessa, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 326 pseudobulbaarista affektista kärsivää potilasta, joiden perussairautena oli ALS (60 prosentilla) tai MS (40 prosentilla). Lisäksi toteutettiin avoin seuranta-jatkovaihe, johon tästä tutkimuksesta osallistui eräs potilasalaryhmä (253 potilasta) vielä 84 päivän ajaksi.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön häiriöt (kuten ripuli, pahoinvointi), hermoston häiriöt (kuten huimaus, päänsärky, uneliaisuus) ja väsymys.

NUEDEXTAsta on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia, joita ovat esimerkiksi lihasjäykkyys, hengityslama ja veren pienentynyt happisaturaatio.

Kymmenen potilasta keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten takia, ja yksi näistä potilaista vakavan haittavaikutuksen vuoksi (paheneva lihasjäykkyys).

### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Ne haittavaikutukset, joita edellä mainitun kliinisen tutkimuksen lumelääkevertailussa ja avoimessa jatkovaiheessa pidettiin vähintään mahdollisina NUEDEXTA-hoidon yhteydessä, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän luokituksen ja yleisyyden mukaan.

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Melko harvinainen	Heikentynyt ruokahalu
	Harvinainen	Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
	Harvinainen	Hampaiden narskutus, sekavuus, alakuloisuus, masennus, desorientaatio, varhainen herääminen, yleinen haluttomuus, aistiharhat, impulsiivinen käyttäytyminen, välinpitämättömyys, unettomuus, levottomuus, unihäiriöt
Hermosto	Yleinen	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus
	Melko harvinainen	Makuhäiriöt, liikaunisuus, lihasjäykkyys, pyörtyminen, kaatuminen
	Harvinainen	Tasapainohäiriöt, poikkeava koordinaatio, dysartria, motorinen toimintahäiriö, parestesia, parapareesi, sedaatio
Silmät	Harvinainen	Kaksoiskuvat, sumentunut näkö
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Matkapahoinvointi, tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, QT-ajan piteneminen
	Harvinainen	Sydäninfarkti, palpitaatiot, kammiolisälyönnit
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Nenäverenvuoto, nielu- ja kurkkukipu, hengityslama, voimakas nuha, haukottelu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen, ilmavaivat, mahavaivat, oksentelu
	Harvinainen	Epänormaali uloste, ruoansulatushäiriöt, mahataulehdus, suun hypestesia, suun parestesia, proktalgia, kuiva kieli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonneet maksaentsyymi-arvot (GGT, AST, ALT)
	Harvinainen	Sappikivitauti, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, epänormaali maksan toimintakoetulos
Iho ja ihonalainen kudokset	Melko harvinainen	Ihottuma
	Harvinainen	Punoitus, liihakiloilu, kasvojen hypestesia, yöhikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasspasmit
	Harvinainen	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, lihaskipu, niskakipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Pollakisuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Sukupuolitoimintojen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Väsymys
	Melko harvinainen	Astenia, ärtyneisyys
	Harvinainen	Epämiellyttävä tunne rinnassa, rintakipu, vilunväristykset, kuumotus, askeltamishäiriöt, influenssan kaltainen sairaus, kuume, heikentynyt happisaturaatio
Vammat ja myrkytykset	Harvinainen	Luustovammat

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen arviointi perustuu yksittäisistä komponenteista, dekstrometorfaanista ja kinidiinistä, kertyneeseen kokemukseen. Kinidiini estää dekstrometorfaanin metaboloitumista, joten NUEDEXTAn yliannostuksesta aiheutuvat haittavaikutukset voivat olla vakavampia tai pysyvämpiä verrattuna pelkän dekstrometorfaanin yliannostukseen.

Tämän lääkevalmisteen kehittämisen aikana tutkittiin dekstrometorfaanin ja kinidiinin annosyhdistelmiä, jotka sisälsivät jopa kuusi kertaa suuremman annoksen dekstrometorfaania ja 12 kertaa suuremman annoksen kinidiiniä. Yleisimmät haittavaikutukset olivat lievä tai kohtalainen pahoinvointi, huimaus ja päänsärky.

### Dekstrometorfaani

Dekstrometorfaanin yliannostuksesta seuraaviin haittavaikutuksiin kuuluvat pahoinvointi, oksentelu, stupor, kooma, hengityslama, kouristukset, takykardia, yliikihtyneisyys sekä toksinen psykoosi. Muita haittavaikutuksia ovat esimerkiksi ataksia, silmävärve, dystonia, sumentunut näkö sekä muutokset lihasrefleakseissa. Dekstrometorfaani saattaa lisätä serotoniini-oireyhtymän riskiä, mikä suurenee yliannostuksen yhteydessä etenkin, jos lääkettä on otettu muiden serotoninergeisten aineiden, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien tai trisyklisen masennuslääkkeiden kanssa.

### Kinidiini

Äkillisen yliannostuksen tärkeimmät vaikutukset ovat kammiotakykardia ja verenpaineen lasku. Muita yliannostuksen merkkejä ja oireita voivat olla oksentelu, ripuli, tinnitus, kuulon heikkeneminen korkeiden äänten osalta, huimaus, sumentunut näkö, kaksoiskuvat, valonarkuus, päänsärky, sekavuus ja delirium.

Vaikka sydämen rytmihäiriöiden tai malarian hoitoon käytetyt kinidiinin terapeuttiset annokset ovat yleensä vähintään kymmenen kertaa suuremmat kuin tämän lääkevalmisteen sisältämä kinidiiniannos, mahdollisesti kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä sekä kääntyvien kärkien oireyhtymää voi ilmetä kinidiinialtistuksissa, jotka ovat mahdollisia NUEDEXTAn yliannostuksen yhteydessä.

### Yliannostuksen hoito

#### *Kinidiini*

Sydämeen kohdistuneiden vaikutusten (hemodynaamisesti epästabili polymorfinen kammiotakykardia, mukaan luettuina kääntyvien kärkien takykardia) hoitona on joko välitön sähköinen rytminsiirto tai rytmihäiriötahdistimen asentaminen välittömästi. Muiden luokan I rytmihäiriölääkkeiden (prokaiiniamidi) tai luokan III toimien käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Hypotensio ja muut merkit ja oireet on pyrittävä hoitamaan oireenmukaisesti, tarvittaessa on käytettävä tukihoitotoimenpiteitä. Aktiivihiilen antaminen tavanomaisella annoksella 1 g/kg 2–6 tunnin välein liuoksena, joka sisältää vesijohtovettä 8 ml/kg, voi lisätä kinidiinin systeemistä eliminaatiota. Tätä toimenpidettä on kuitenkin vältettävä mahdollisen suolentukkeuman yhteydessä. Esimerkiksi virtsan happamoittamisen ja dialyysin kaltaisista menetelmistä ei ole osoitettu olevan hyötyä. Kinidiinin eliminaatiota viivästyttävien lääkkeiden (simetidiinin, hiilihappoanhydraasin estäjien, tiatsididiureettien) käyttö on keskeytettävä, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä.

#### *Dekstrometorfaani*

Dekstrometorfaanin yliannostus on pyrittävä hoitamaan oireenmukaisesti, tarvittaessa on käytettävä tukihoitotoimenpiteitä. Vatsahuuhtelusta voi olla apua.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttava lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX59

Dekstrometorfaanihydrobromidi on se farmakologisesti vaikuttava ainesosa, joka vaikuttaa keskushermostoon. Kinidiinisulfaatti estää erityisesti CYP2D6-riippuvaista oksidatiivista metaboliaa, ja sitä käytetään dekstometorfaanin systeemisen biologisen hyötyosuuden lisäämiseen.

#### Vaikutusmekanismi

Tarkkaa mekanismia, josta dekstometorfaanin hoitavat vaikutukset pseudobulbaarista affektista kärsiville potilaille syntyvät, ei tunneta. Kinidiini lisää dekstometorfaanin plasmapitoisuuksia estämällä kilpailevasti sytokromi P450 2D6:ta (CYP2D6), mikä katalysoi dekstometorfaanille tärkeän biotransformaatioreitin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Dekstrometorfaani on sigma 1 -reseptorin agonisti ja kilpailematon NMDA-reseptorin antagonist. Lisäksi sillä on affiniteetti serotoniinin kuljettajaan (SERT) ja 5-HT1B/D-reseptoriin. Koska se kiinnittyy NMDA:han, sigma 1-, SERT- ja 5-HT1B/D-reseptoreihin, dekstometorfaanilla oletetaan olevan modulatorinen vaikutus neurotransmissioon, johon osallistuvat glutamaatti, monoamiinit (myös serotoniini) sekä ionikanavan toiminta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin teho pseudobulbaarisen affektin hoidossa on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Siihen osallistui pseudobulbaarista affektista kärsiviä potilaita, joiden perussairautena oli joko amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) tai multipple skleroosi (MS). Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli diagnosoitu pseudobulbaarinen affekti, joka oli määritelty siten, että potilailla oli ollut tahattomia, hallitsemattomia nauru- ja/tai itkukohtauksia, jotka eivät sovi tilanteeseen tai potilaan tunnetilaan tai mielialaan.

Kaikissa tutkimuksissa tehokkuuden päätapahtumia olivat nauru- ja itkukohtausten lukumäärä (pseudobulbaariset affektikohtaukset) sekä potilaan pistemäärä CNS-LS-asteikolla (Center for Neurologic Studies – Lability Scale). Se on validoitu seitsenkohtainen itse täytettävä kysely, josta saadaan määrällistä tietoa pseudobulbaaristen affektikohtausten yleisyydestä ja vaikeudesta. CNS-LS-asteikon vähimmäispistemäärä on 7 (ei oireita) ja enimmäispistemäärä on 35.

- Keskeinen tutkimus (07-AVR-123)

Tässä lumelääkeellä tehdyssä vertailututkimuksessa, joka kesti 12 viikkoa, 326 pseudobulbaarista affektista sairastavaa potilasta, joiden perussairaus oli ALS tai MS, satunnaistettiin NUEDEXTA 15 mg/ 9 mg -ryhmään (n = 107), NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg -ryhmään (n = 110) tai lumelääkeryhmään (n = 109) 12 viikon ajaksi.

Potilaiden ikä oli 25–80 vuotta, ja keski-ikä oli noin 51 vuotta. Potilaista noin 74 prosenttia oli valkoihoisia, neljä prosenttia oli mustia, yksi prosentti oli aasialaisia ja 19 prosenttia oli latinalaisamerikkalaista syntyperää. Potilaista 60 prosentilla oli ALS perussairautena ja 40 prosentilla MS-tauti. Kaikilla potilailla oli kliinisesti merkittäviä pseudobulbaarisen affektin oireita, ja heidän pistemääränsä CNS-LS-asteikolla oli vähintään 13.

Lähtötilanteessa päivittäisten pseudobulbaaristen affektikohtausten määrä (laskettuna hoitoa edeltäneinä seitsemänä päivänä esiintyneiden kohtausten kokonaismäärästä) oli keskimäärin 4,7 NUEDEXTA 23 mg/9 mg -ryhmässä, 6,8 NUEDEXTA 15 mg/9 mg -ryhmässä ja 4,5 lumelääkeryhmässä.

Lähtötilanteessa CNS-LS-asteikon pisteet olivat keskimäärin 19,8 NUEDEXTA 23 mg /9 mg -ryhmässä, 21,0 NUEDEXTA 15 mg/9 mg -ryhmässä ja 19,9 lumelääkeryhmässä.

Jotta voitiin arvioida pitkän aikavälin tietoja, 253 potilaalla, jotka olivat mukana kaksoissokkoutetun tutkimusvaiheen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkovaiheeseen. Jatkovaiheen aikana he saivat NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmistetta vielä 84 päivän ajan.

Pseudobulbaaristen affektikohtausten yleisyys (kun se mitattiin kohtausten määränä) molemmissa NUEDEXTA-hoitoryhmissä väheni huomattavasti tutkimuksen aikana; lumelääkkeeseen verrattuna ne vähenivät 47 prosenttia ja 49 prosenttia ( $p < 0,0001$  molemmissa vertailuissa).

Pienimmän neliösumman keskiarvon perusteella CNS-LS-pisteet olivat pienentyneet huomattavasti hoidon lopussa molemmissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna (8,2 pisteen vähennys NUEDEXTA 23 mg/9 mg -ryhmässä, 7,5 pisteen vähennys NUEDEXTA 15 mg/9 mg -ryhmässä ja 5,7 pisteen vähennys lumelääkeryhmässä). P-arvo vertailussa NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. lumelääke oli  $p = 0,0002$ ; vertailussa NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. lumelääke  $p = 0,008$ .

Tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa (jonka aikana kaikki tutkimushenkilöt saivat NUEDEXTA 23 mg / 9 mg -valmistetta), lumelääkevertaillun jakson aikana havaittu vaikutus säilyi.

- Suurempien deksametorfaani- ja kinidiiniannosten yhdistelmiä koskevat tutkimukset

Toteutettiin kaksi vaiheen III lisätutkimusta, joissa käytettiin suuremmista annoksista koostuvaa yhdistelmää (deksametorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg). Näissä tutkimuksissa käytetty suurempi kinidiiniannos olisi suurentanut deksametorfaanille altistusta noin 1,6-kertaiseksi NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmisteseen verrattuna.

Ensimmäinen tutkimus oli neljän viikon mittainen, ja siihen osallistuneiden pseudobulbaarista affektista kärsivien potilaiden perussairautena oli ALS. Toinen tutkimus kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistuneiden potilaiden perussairautena oli MS-tauti. Molemmissa tutkimuksissa deksametorfaanin ja kinidiinin yhdistelmä pienensi CNS-LS-asteikon pisteitä (ensisijainen tulostittari) ja nauru- ja itkukohtausten lukumäärää (toissijainen tulostittari) tilastollisesti merkitsevästi.

Avoimeen 12 kuukauden mittaiseen turvallisuustutkimukseen, jossa käytettiin myös suuremmista annoksista koostuvaa deksametorfaanin (23 mg) ja kinidiinin (26 mg) yhdistelmää, osallistui 553 pseudobulbaarista affektista kärsivää potilasta, joilla oli 34 erilaista neurologista sairautta. Noin 30 prosentilla tutkimuksen osallistujista oli muita diagnooseja kuin ALS tai MS, esimerkiksi halvaus, traumaattinen aivovamma, Parkinsonin tauti, Alzheimerin tauti ja muita dementioita, primaarinen lateraaliskleroosi, etenevä bulbaariparalyysi ja etenevä supranukleaarinen halvaus. Tässä tutkimuksessa kehitettiin vain turvallisuuteen liittyviä tietoja; uusia turvallisuussignaaleja ei tunnistettu.

- Sydämeen kohdistuvia vaikutuksia käsittelevät tutkimukset

NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmisteen vaikutusta (seitsemän peräkkäisen annoksen osalta) QTc-ajan pitenemiseen arvioitiin kattavassa ja vertailevassa QT-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (moksifloksasiinia lukuun ottamatta) sekä lumelääkkeellä ja positiivisesti kontrolloitu (400 mg moksifloksasiini). Tutkimukseen osallistui 50 normaalia tervettä miestä ja naista, jotka olivat CYP2D6:n suhteen genotyybiltään nopeita metaboloijia. QTcF-ajan keskimääräiset muutokset olivat NUEDEXTA 23 mg/9 mg -ryhmässä 6,8 ms ja positiivisessa vertailuryhmässä (moksifloksasiini) 9,1 ms. Suurin ero keskiarvosta (95 prosentin luottamusvälin yläraja) lumelääkkeeseen nähden lähtötilannekorjauksen jälkeen oli 10,2 (12,6) ms. Tämä testiannos on riittävä edustamaan vakaan tilan altistusta potilailla, jotka ovat CYP2D6:n suhteen fenotyybiltään nopeita metaboloijia.

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin (23 mg/26 mg ja 46 mg/53 mg, seitsemän peräkkäistä annosta) supratherapeuttisten annosten vaikutuksia QTc-ajan pitenemiseen arvioitiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa vertailututkimuksessa, jossa oli ylimääräinen avoin

positiivinen vertailuryhmä (400 mg moksifloksasiini). Tutkimukseen osallistui 36 tervettä vapaaehtoista. Suurimmat erot keskiarvosta (95 prosentin luottamusvälin yläraja) lumelääkkeeseen nähden lähtötilannekorjauksen jälkeen olivat 10,2 (14,6) ja 18,4 (22,7) ms, kun potilaat olivat saaneet deksametorfaani- ja kinidiiniannokset, joiden suuruus oli 23 mg/26 mg ja 46 mg/53 mg. Supraterapeuttiset annokset riittävät edustamaan kinidiinille altistumisen lisääntymistä, joka johtuu lääkkeiden välisistä yhteisvaikutuksista ja elinten toimintahäiriöistä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset NUEDEXTAN käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien pseudobulbaaristen affektikohtausten hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun potilaat olivat saaneet yksittäisen ja toistuvan yhdistelmäannoksen NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmistetta, he altistuivat deksametorfaanille noin 20 kertaa enemmän kuin potilaat, joiden annettiin deksametorfaania ilman kinidiiniä.

Toistuvien NUEDEXTA 23 mg/9 mg- ja NUEDEXTA 15 mg/9 mg -annosten jälkeen deksametorfaanin enimmäisplasmapitoisuudet ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Kinidiinin enimmäisplasmapitoisuudet saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Nopeilla metaboloijilla deksametorfaanin ja deksorfaanin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-12}$ -arvot suurenevät, kun deksametorfaaniannoksia kasvatettiin 15 mg:sta 23 mg:aan. Kinidiinin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-12}$ -arvot olivat samanlaiset.

Kun pseudobulbaarista affektista kärsiville potilaille annettiin NUEDEXTA 15 mg/9 mg -valmistetta kahdesti päivässä, heillä kinidiinin keskimääräinen plasmapitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 1–3 prosenttia siitä terapeuttisesta pitoisuudesta, jota rytmihäiriöiden korjaaminen edellyttää (2–5 µg/ml).

NUEDEXTA voidaan ottaa aterioista riippumatta, koska ruoka ei vaikuta deksametorfaanille tai kinidiinille altistumiseen kovin paljon.

### Jakautuminen

Yhdistelmävalmisteen antamisen jälkeen proteiineihin sitoutuminen on suurin piirtein samanlaista kuin yksittäisten komponenttien antamisen jälkeen. Deksametorfaani sitoutuu proteiineihin noin 60–70-prosenttisesti ja kinidiini 80–89-prosenttisesti.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksametorfaani metaboloituu nopeasti CYP2D6:n kautta pääasialliseksi metaboliitiksi deksorfaaniksi, joka glukuronidoiduu nopeasti ja eliminoituu munuaisten kautta. NUEDEXTAN kinidiinikomponentin tehtävänä on estää valikoivasti deksametorfaanin CYP2D6-riippuvaista oksidatiivista metaboliaa, jolloin deksametorfaanin plasmapitoisuus lisääntyy. Kinidiinin myötävaikutuksella CYP3A4-riippuvaisella oksidatiivisella metaboliolla oletetaan olevan suurempi merkitys deksametorfaanin eliminaatiossa.

Kun 14:lle nopealle metaboloijalle annettiin NUEDEXTA 23 mg/9 mg -valmistetta, deksametorfaanin eliminaation puoliintumisaika oli 18,8 tuntia ja kinidiinin eliminaation puoliintumisaika oli 9,6 tuntia.

Kinidiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. Kinidiinin hydroksyloituja metaboliitteja on useita. Tärkein metaboliitti on 3-hydroksikinidiini, jota pidetään sydämeen kohdistuvien vaikutusten, kuten QT-ajan pitenemisen, osalta vähintään puolet niin farmakologisesti aktiivisena kuin kinidiiniä. Tällä hetkellä on

vain vähän tietoa CYP3A4:n estäjien sen vaikutuksen suuruusluokasta, joka kohdistuu kinidiiniin ja sen metaboliittien farmakokineettisiin parametreihin ja mahdolliseen kertymiseen vakaassa tilassa.

Kun virtsan pH-arvo on pienempi kuin 7, noin 20 prosenttia annetusta kinidiinistä erittyy muuttumattomana virtsaan, mutta tämä fraktio pienenee jopa viiteen prosenttiin, kun virtsa on emäksisempää. Munuaispuhdistumaan sisältyy sekä glomerulusfiltraatio että aktiivinen erityis munuaistiehyiden kautta, jota ohjaa (pH-riippuvainen) tubulaarinen takaisinimeytyminen.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Dekstrometorfaanin ja dekstrorfaanin plasmapitoisuudet ovat suhteessa dekstrometorfaaniannokseen, kun lääkkeessä on myös kiinteä annos kinidiiniä, kuten NUEDEXTAssa. Kinidiinin pitoisuudet plasmassa ovat puolestaan suhteessa kinidiiniannokseen.

#### CYP P450 -yhteisvaikutustutkimukset *in vitro*

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin potentiaalia estää tai indusoida sytokromi P450:tä *in vitro* arvioitiin ihmisten mikrosomeilla. Dekstrometorfaani ei estänyt (esto pienempi kuin 20 prosenttia) testattuja isoentsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 ihmisen maksan mikrosomeissa, kun pitoisuudet olivat enintään 5 µM. Kinidiini ei estänyt (pienempi kuin 30 prosentin esto) entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 tai CYP3A4 ihmisen maksan mikrosomeissa, kun pitoisuudet olivat enintään 5 µmol. Sen sijaan kinidiini esti CYP2D6-entsyymiä puolella estävästä enimmäispitoisuudesta (IC50), joka oli alle 0,05 µmol. Dekstrometorfaani ja kinidiini eivät indusoinneet entsyymeitä CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 ihmisen maksasoluissa, kun pitoisuudet olivat enintään 4,8 µmol.

#### Kuljettajaproteiinien yhteisvaikutustutkimukset *in vitro*

Kuljettajaproteiinien estotutkimusten perusteella NUEDEXTA-hoidon aikana ei odoteta esiintyvän lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät dekstrometorfaanin estävään vaikutukseen, joka kohdistuu kuljettajaproteiineihin P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 tai BSEP. Dekstrometorfaanin on osoitettu *in vitro* estävän OCT1-kuljettajaproteiinia lievästi tai keskivahvasti. Ei tiedetä, mikä on tämän havainnon kliininen merkitys OCT1:n substraattien, kuten metformiinin, kannalta.

Kirjallisuusviitteiden perusteella ei ole odotettavissa sellaisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia, jotka aiheutuvat siitä, että kinidiini estää proteiineja OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 ja MATE2-K.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Dekstrometorfaanin ja kinidiinin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu järjestelmällisesti iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla), vaikka heitä oli kliinisessä ohjelmassa (14 prosenttia vähintään 65-vuotiaita ja 2 prosenttia vähintään 75-vuotiaita).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 170 potilasta (148 alle 65-vuotiaasta potilasta ja 22 vähintään 65-vuotiaasta potilasta), joille annettiin 23 mg:sta dekstrometorfaania ja 26 mg:sta kinidiiniä koostuva yhdistelmäannos, osoitti, että farmakokineetiikka on samanlainen yli 65-vuotiailla ja vähintään 65-vuotiailla potilailla.

##### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui 109 potilaalta (75 miestä ja 34 naista) saatuihin tietoihin, osoitti, ettei dekstrometorfaanin ja kinidiinin farmakokineetiikassa ole selviä sukupuoleen perustuvia eroja.

## Rotu

Rotua koskevassa farmakokineettinen analyysissä, joka käsitti 109 potilasta (21 valkoihoista, 71 latinalaisamerikkalaista ja 18 mustaa potilasta), deksametorfaanin ja kinidiinin farmakokinetiikassa ei ilmennyt selviä rotuun perustuvia eroja.

## Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 12:lle lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (kuusi potilasta kummassakin ryhmässä) annettiin yhdistelmäannos deksametorfaania (23 mg) ja kinidiiniä (26 mg) kahdesti päivässä, potilaita vertailtiin yhdeksään terveeseen koehenkilöön (joiden sukupuoli, ikä ja paino vastasivat munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita), kinidiinin tai deksametorfaanin farmakokinetiikassa ilmeni vain pieniä eroja terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Deksametorfaania ja kinidiiniä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

## Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 12:lle lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (Child-Pughin asteikon mukaisesti, kuusi potilasta kummassakin ryhmässä) annettiin yhdistelmäannos deksametorfaania (23 mg) ja kinidiiniä (26 mg) kahdesti päivässä, potilaita vertailtiin yhdeksään terveeseen koehenkilöön (joiden sukupuoli, ikä ja paino vastasivat maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita), keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC- ja  $C_{max}$ -arvot sekä puhdistuma olivat samankaltaisia kuin terveillä koehenkilöillä. Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta vaikutti kinidiinin farmakokinetiikkaan vain vähän. Kinidiinin puhdistumaan sillä ei ollut vaikutusta, vaikka jakautumistilavuus suureni, mikä pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ilmeni muita useammin haittavaikutuksia. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, joskin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkkaan haittavaikutusten varalta. Jos annoksen suurentaminen on perusteltua, se on toteutettava varovaisuutta noudattaen näiden potilaiden kohdalla. Deksametorfaania yksinään annettuna ja deksametorfaani-kinidiiniyhdistelmää ei ole arvioitu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa.

## Farmakogenomiikka

Kinidiinikomponentin tehtävänä on estää CYP2D6-entsyymiä, jotta saavutetaan suurempi altistus deksametorfaanille kuin sitä yksinään annettuna. Arviolta 7–8 prosenttia valkoista syntyperää olevista potilaista, 3–6 prosenttia mustista, afrikkalaista syntyperää olevista potilaista, 2–3 prosenttia arabialaista syntyperää olevista potilaista ja 1–2 prosenttia aasialaista syntyperää olevista potilaista ei voi metaboloida CYP2D6:n substraatteja, minkä vuoksi heidät luokitellaan hitaiksi metaboloijiksi. Kinidiinikomponentin ei oleteta vaikuttavan N-DEXTAn tehoon hitailla metaboloijilla, mutta kinidiinikomponentin aiheuttamat haittavaikutukset ovat silti mahdollisia.

Arviolta 1–10 prosentilla valkoista syntyperää olevista potilaista, 5–30 prosentilla mustista, afrikkalaista syntyperää olevista potilaista, 12–40 prosentilla arabialaista syntyperää olevista potilaista ja 1 prosentilla aasialaista syntyperää olevista potilaista CYP2D6:n substraattien metaboliinien aktiiviteetti on kiihtynyt, jonka vuoksi heidät luokitellaan ultranopeiksi metaboloijiksi. Tällaisilla potilailla deksametorfaani metaboloituu nopeasti, mikä johtaa pienempiin, mahdollisesti subterapeutisiin pitoisuuksiin.

## Pediatriiset potilaat

Deksametorfaanin ja kinidiinin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole tutkittu (katso kohta 5.1).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniinisten tietojen perusteella erityistä vaaraa genotoksisuudesta tai karsinogeenisestä potentiaalista tai hedelmällisyyden heikkenemisestä ei ole.

Dekstrometorfaanihydrobromidilla ja kinidiinisulfaattilla tehdyissä alkio-sikiötutkimuksissa ja kehitystoksisuustutkimuksissa (rotilla ja kaneilla) havaittiin poikkeavuuksia keskisuurilla ja suurilla annoksilla; rotilla luutumisen väheni pienimmällä annoksella, joka on noin 1–50 -kertaisesti suurempi kuin ihmisille tarkoitettu annos (30/18 mg päivässä  $\text{mg}/\text{m}^2$ :n mukaan). Vaikutukseton annos kaneilla on 2–60 kertaisesti suurempi kuin ihmisille suositeltu annos.

Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa jälkeläisillä havaittiin pientä kehityksellistä viivästyistä keskisuurilla ja suurilla annoksilla. Poikasten eloonjääminen ja paino heikkenivät hieman pienimmällä annoksella, joka vastaa dekstrometorfaanihydrobromidin ja kinidiinisulfaatin annosta, joka on noin 1- 50-kertaisesti suurempi kuin ihmisille tarkoitettu annos (30/18  $\text{mg}/\text{kg}$   $\text{mg}/\text{m}^2$ :n mukaan)..

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Kroskarmelloosinatrium  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen vedetön pii  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

Gelatiini  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

#### Painomuste

Sellakkakiille (20 %:n esteröinti)  
Propyleeniglykoli  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-muovista valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki. Jokainen purkki on pakattu pahvipakkaukseen.  
Pakkauskoko: 60 kapselia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/833/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivämääräluettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin lääkettä aletaan markkinoida jäsenvaltioissa, myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisten viranomaisten kanssa perehdytysohjelmasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikkien niiden jäsenvaltioiden, joissa NUEDEXTAa markkinoidaan, toimivaltaisten viranomaisten kanssa käytävien keskustelujen ja tehtävän sopimuksen avulla ennen lääkkeen markkinoille tuloa ja sen jälkeen, että kaikki hoitoalan ammattilaiset, joiden odotetaan määräävän NUEDEXTAa, saavat seuraavat tiedot sisältävän perehdytyspaketin:

- valmisteyhteen veto
- koulutusmateriaali hoitoalan ammattilaisille
- potilaan tietokortit.

Hoitoalan ammattilaisille tarkoitetun koulutusmateriaalin tehtävänä on auttaa heitä keräämään ja arvioimaan olennaisia tietoja potilaan nykyisistä muista sairauksista ja samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä ennen NUEDEXTA-hoidon aloittamista. Lisäksi hoitoalan ammattilaisille tarkoitetun koulutusmateriaalin on määrä antaa tietoa seuraavista turvallisuuden liittyvistä huolenaiheista ja riskien pienentämiseen tarvittavista toiminnoista:

- käyttöaiheesta poikkeava käyttö
- allergiset reaktiot
- sydämeen kohdistuvat vaikutukset (QT-ajan piteneminen), mukaan lukien
- nykyiset kardiovaskulaariset sairaudet ja kliinisesti merkittävät elektrolyyttien epätasapainot
- lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset, myös ne, joissa CYP2D6:n substraatti ja estäjät ovat mukana
- serotoniinioireyhtymä
- voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö
- lääkkeen virheellinen käyttö ja väärinkäyttö

Kaikille potilaille on annettava potilaan tietokortti, ja heitä on kehoitettava pitämään se aina mukanaan. Kortin on sisällettävä tarkat tiedot, jotta potilasta hoitavat hoitoalan ammattilaiset tietävät, että potilasta hoidetaan NUEDEXTALLA.

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN PAHVIPAKKAUS (60 kovaa kapselia) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, kovat kapselit

dekstrometorfaani/kinidiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 15,41 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/833/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

NUDEXTA 15 mg/9 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI (60 kovaa kapselia) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, kovat kapselit

dekstrometorfaani/kinidiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 15,41 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/833/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN PAHVIPAKKAUS (60 kovaa kapselia) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg, kovat kapselit

dekstrometorfaani/kinidiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 23,11 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/833/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI (60 kovaa kapselia) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg, kovat kapselit

dekstrometorfaani/kinidiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 23,11 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/833/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS – NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapselit: 13 KAPSELIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, kovat kapselit

dekstrometorfaani/kinidiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 15,41 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

13 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

Kapseleiden ottaminen:

1. Purista ja pidä pakkausta merkkien (∨^) ylä- ja alapuolelta.
2. Vedä läpipainopakkausta oikealle (➤).

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/833/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SUOJUS (13 kovaa kapselia) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapselit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg, kovat kapselit

dekstrometorfaani/kinidiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Jenson Pharmaceutical Services Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**

PÄIVÄT 1–7

Päivä 1

Päivä 2

Päivä 3

Päivä 4

Päivä 5

Päivä 6

Päivä 7

ALKAEN PÄIVÄSTÄ 8

Päivä 8

Päivä 9

Päivä 10

**B. PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**NUEDEXTA 15 mg/9 mg, kovat kapselit**

**NUEDEXTA 23 mg/9 mg, kovat kapselit**

dekstrometorfaani/kinidiini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä NUEDEXTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NUEDEXTAa
3. Miten NUEDEXTAa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NUEDEXTAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä NUEDEXTA on ja mihin sitä käytetään**

NUEDEXTA on kahden vaikuttavan aineen yhdistelmä:

- Dekstrometorfaani vaikuttaa aivoissa.
- Kinidiini lisää dekstrometorfaanin määrää elimistössäsi estämällä sen hajoamisen maksassa.

NUEDEXTAa käytetään pseudobulbaarisen affektin eli aikuisten pakkoitku- ja pakkonaurukohtausten hoitoon. Pseudobulbaarinen affekti on neurologinen sairaus. Siinä esiintyy tahattomia ja hallitsemattomia nauru- ja/ tai itkukohtauksia, jotka eivät sovi tunnetilaasi tai mielialaasi.

NUEDEXTA voi auttaa vähentämään tällaisten pakkonauru- ja pakkoitkukohtausten määrää.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NUEDEXTAa**

**Älä ota NUEDEXTAa,**

- jos olet allerginen dekstrometorfaanille, kinidiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos verisolujesi määrä on pienentynyt aikaisemmin kinidiinin, kiniinin tai meflokiinin käytön seurauksena (tämä voi aiheuttaa taipumusta verenvuotoon tai mustelmiin tavallista helpommin)
- jos sinulla on ollut kinidiinin aiheuttama maksasairaus (hepatiitti)
- jos sinulla on ollut kinidiinin aiheuttama sairaus, jonka nimi on lupuksen kaltainen oireyhtymä (se voi aiheuttaa nivelkipuja, ihottumaa, ihon herkistymistä auringolle ja yleistä sairaudentunnetta)
- jos jo käytät kinidiiniä, kiniiniä tai meflokiiniä sisältäviä lääkkeitä (niitä käytetään malarian tai sydämen rytmiongelmiin hoitoon).
- jos sinulla on sydänvaiva nimeltä täydellinen sydänkatkos tai pitkän QT:n oireyhtymä, tai jos sinulla on ollut kääntyvien kärkien takykardia -niminen sydänvaiva
- jos käytät tioridatsiini-nimistä lääkettä, jota käytetään mielisairausten hoitoon mutta joka voi vaikuttaa myös sydämeen

- jos käytät tai olet käyttänyt kahden viime viikon aikana tiettyjä masennuslääkkeitä, joita kutsutaan monoamiinioksidaasin estäjiksi (MAOn estäjiksi; niitä ovat esimerkiksi feneltsiini ja moklobemidi).

Keskustele lääkärin kanssa, jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista seikoista sinua.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen NUEDEXTAn ottamista ja sen jälkeen.

- jos sinulla tai perheenjäsenelläsi on tai on joskus ollut jokin sydänsairaus tai sydämeen liittyviä ongelmia. Tämä lääke saattaa aiheuttaa muutoksia sydämen rytmiin. Jos sinulla on tiettyjä sydänongelmia tai jos käytät tällä hetkellä muita lääkkeitä, NUEDEXTA ei välttämättä sovi sinulle, tai lääkärisi voi haluta seurata sydämesi toimintaa, kun aloitat NUEDEXTA-lääkityksen.
- jos koet sydämentykytysten tai pyörtymisen kaltaisia oireita, jotka voivat olla merkkejä sydänongelmista.
- jos sinulle kehittyy tämän lääkkeen ottamisen jälkeen allergisen reaktion oireita, joita ovat kurkun tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, huimaus, kuume, ihottuma tai nokkosihottuma.
- jos sinulla esiintyy mustelmien, ihonalaisen verenvuodon, nenäverenvuodon ja/tai ienverenvuodon kaltaisia oireita, sillä ne voivat olla merkkejä verihiutaleiden vähäisestä määrästä (trombosytopeniasta).
- jos sinulla esiintyy ihon tai silmien keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, pahoinvointia tai oksentelua, heikentynyttä ruokahalua, vatsakipua ja kuumetta, sillä ne voivat olla merkkejä lääkkeen aiheuttamasta hepatiitista (maksatulehduksesta).
- jos sinulla on myasthenia gravis -niminen sairaus (hermoihin ja lihaksiin kohdistuva autoimmuunisairaus, joka voi aiheuttaa lihasheikkoutta ja väsyvyyttä).
- jos sinulla on maksa- tai munuaisongelmia. Sen mukaan, miten vakavia nämä ongelmat ovat, lääkäri voi harkita tarkkaan, sopiiko tämä lääke sinulle, ja seurata sinua tiiviisti mahdollisten haittavaikutusten varalta.
- jos sinulla on taipumus kaatumiseen. Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta, ja lääkärisi saattaa keskustella kanssasi asianmukaisista varotoimista kaatumisen riskin pienentämiseksi.
- jos sinulla on joskus ollut vakava sairaus nimeltä serotoniinioireyhtymä, jonka voivat aiheuttaa tietyt lääkkeet, esimerkiksi masennuslääkkeet. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat kiihtyneisyys, kohonnut verenpaine, levottomuus, lihasten kouristelu ja nykiminen, ruumiinlämmön nouseminen, luhahikoilu, vilunväristykset ja vapina.
- jos olet käyttänyt lääkkeitä väärin. Lääkäri seuraa sinua tiiviisti NUEDEXTAn virheellisen käytön tai väärinkäytön merkkien varalta.

**Lopeta NUEDEXTAn käyttäminen ja hakeudu välittömästi lääkäriin, jos edellä mainittuja oireita ilmenee.**

### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää NUEDEXTAa.

### **Muut lääkevalmisteet ja NUEDEXTA**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jäljempänä lueteltuja lääkkeitä, sillä niitä ei saa ottaa sinä aikana, kun käytät NUEDEXTAa:

- Kinidiiniä, kiniiniä ja meflokiiniä sisältävät lääkkeet. Niitä käytetään malarian tai sydämen rytmiongelmiin hoitoon.
- Tioridatsiini; skitsofrenian ja psykoosin hoitoon käytettävä lääke, joka voi vaikuttaa sydämeen.
- Tietyt masennuslääkkeet, joita kutsutaan monoamiinioksidaasin estäjiksi (MAOn estäjiksi), joita ovat esimerkiksi feneltsiini ja moklobemidi. Älä ota NUEDEXTAa, jos olet ottanut näitä masennuslääkkeitä kahden viime viikon aikana. Aloita lääkitys MAOn estäjällä aikaisintaan 14 päivän kuluttua NUEDEXTA-hoidon lopettamisesta.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin jäljempänä luetelluista lääkkeistä, jotta lääkäri voi seurata sinua tarkkaan haittavaikutusten varalta:

- sieni-infektioiden hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja flukonatsoli
- HIV-infektion ja aidsin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten atatsanaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, amprenaviiri ja fosamprenaviiri
- bakteeri-infektioiden ja tuberkuloosin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini ja rifampisiini
- erilaisten sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten diltiatseemi, verapamiili, digoksiini, flekainidi ja beetasalpaajat (esimerkiksi metoprololi)
- kemoterapian aikaisen ja leikkausten jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tarkoitetut lääkkeet, kuten aprepitantti
- tietyt masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten nortriptyliini, desipramiini, paroksetiini, imipramiini ja amitriptyliini sekä nefatsodoni
- mäkikuisma, joka on masennuksen hoidossa käytettävä kasvirohdosvalmiste
- skitsofrenian ja muiden psykoottisten häiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten haloperidoli, perfenatsiini, aripipratsoli ja klorpromatsiini
- tietyt veren hyytymisen ehkäisyyn tarkoitetut lääkkeet potilailla, joilla on sydänsairauksia ja halvauksen riski; tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi tikagrelori ja dabigatraanieteksilaatti
- tamoksifeeni, jota käytetään tiettyjen syöpien hoitoon tai ehkäisyyn
- atomoksetiini, jota käytetään tarkkaavaisuushäiriön (ADHD:n) hoitoon
- kivun lievittämiseen ja/tai yskänärstytyksen hillitsemiseen tarkoitetut lääkkeet, kuten kodeiini ja hydrokodoni
- epilepsian tai kouristusten hoitamiseen tarkoitetut lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali.

Lääkäri seuraa sinua tiiviisti sivuvaikutusten varalta ja tai saattaa joutua muuttamaan toisen lääkkeen tai NUEDEXTAn annosta.

### **NUEDEXTA ruoan, juoman ja alkoholin kanssa**

Älä juo greippimehua tai syö greippejä NUEDEXTA-hoidon aikana, sillä se voi lisätä vakavien sivuvaikutusten todennäköisyyttä.

Ole varovainen, jos käytät alkoholia NUEDEXTA-hoidon aikana, sillä se voi lisätä tiettyjen sivuvaikutusten, esimerkiksi huimauksen tai uneliaisuuden, riskiä.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista tai jos et käytä luotettavaa ehkäisyä, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Koska NUEDEXTA voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle, sen käyttöä ei suositella, jos olet raskaana tai jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen etkä käytä ehkäisyä. Lääkäri keskustelee kanssasi riskeistä ja hyödyistä, joita tämän lääkkeen käyttämisestä näissä tilanteissa koituu.

Ei tiedetä, erittyvätkö NUEDEXTAn vaikuttavat aineet rintamaitoon. Lääkäri päättää, onko sinun käytettävä tätä lääkettä imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

NUEDEXTA voi aiheuttaa huimausta. Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla esiintyy huimausta.

### **NUEDEXTA sisältää laktoosia.**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat tätä lääkettä.

### 3. Miten NUEDEXTAa otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoidon aloittaminen (ensimmäiset neljä viikkoa):

Lääkäri aloittaa hoitosi NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseleilla, jotka sinun tulee ottaa seuraavasti:

- Hoidon ensimmäiset seitsemän päivää: yksi kapseli päivässä aamuisin.
- Hoidon kahdeksannesta päivästä eteenpäin: kaksi kapselia päivässä, yksi aamulla ja yksi illalla 12 tunnin välein.

Neljän viikon kuluttua:

Lääkäri tutkii sinut huolellisesti. Sen mukaan, miten olet reagoinut hoitoon, lääkäri voi päättää

- joko jatkaa hoitoa NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseleilla tai
- antaa sinulle suuremman annoksen ja määrätä sinulle NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapseleita.

Riippumatta siitä, minkä vahvuisia NUEDEXTA-kapseleita sinulle on määrätty,

- jatka hoitoa ottamalla kaksi kapselia päivässä (yksi kapseli 12 tunnin välein).

Käyttö vanhemmille henkilöille

Vanhempien potilaiden NUEDEXTA-annosta ei tarvitse muuttaa.

Miten NUEDEXTAa otetaan

Kapseli on otettava suun kautta joko ruoan kanssa tai ilman sitä suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Kun otat kaksi kapselia 24 tunnin aikana, annosten väliä on oltava 12 tuntia.

#### **Jos otat enemmän NUEDEXTAa kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut useamman kapselin kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Tämän lääkkeen käytöstä havaittuja sivuvaikutuksia voi ilmetä useammin tai ne voivat pahentua. Siksi lääkäri saattaa tehdä joitakin testejä ja tarkkailla sinua tavallista huolellisemmin.

Dekstrometorfaanin yliannostuksesta seuraavia sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, stupor (eräänlainen sulkutila), kooma, hengitystila, kouristukset, sydämen tiheälyöntisyys, ylikiihtyisyys sekä toksinen psykoosi. Muita vaikutuksia ovat liikekoordinaation heikkeneminen (ataksia), tahattomat silmänliikkeet (nystagmus eli silmävärve), lihasten liiallinen supistuminen (dystonia), näön sumentuminen sekä muutokset lihasten reflekseissä. Dekstrometorfaani voi lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä (katso kohta *Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset ja kohta Mahdolliset sivuvaikutukset*).

Kinidiinin yliannostuksen oireita ovat epäsäännöllinen sydämensyke ja matala verenpaine. Oireita voivat olla myös oksentelu, ripuli, korvien soiminen, kuulon heikkeneminen korkeiden äänien osalta, huimaus, sumentunut näkö, kaksoiskuvat, valonarkuus, päänsärky, sekavuus ja delirium (jolle tyypillistä ovat keskittymis- ja muistihäiriöt, desorientaatio ja puhekyvyn huonontuminen).

#### **Jos unohdat ottaa NUEDEXTAa**

Jos unohdat ottaa yhden tai useamman kapselin, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annokset. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan ja varmista, että kahden annoksen välillä kuluu noin 12 tuntia.

#### **Jos lopetat NUEDEXTAn käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa, vaikka tuntisitkin voivasi paremmin. Oireet voivat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkin haittavaikutukset voivat kuitenkin olla vakavia ja vaatia hoitoa.

Kerro lääkärille heti, jos koet vakavia haittavaikutuksia, joita ovat esimerkiksi kiihtyneisyys, kohonnut verenpaine, levottomuus, lihasten kouristukset ja nykiminen, ruumiinlämmön kohoaminen, liikkahikoilu, vilunväristykset ja vapina. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta tilasta, jonka nimi on serotoniinioireyhtymä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat joitakin seuraavista oireista:

- liiallinen lihasjäykkyys (spastisuus)
- erittäin hidas tai pinnallinen hengitys (hengityslama) ja/tai sinertyminen.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön häiriöt (kuten ripuli, pahoinvointi), hermoston häiriöt (kuten huimaus, päänsärky, uneliaisuus) ja väsymys.

**Jos joitakin edellä mainituista oireista ilmenee, lopeta kapseleiden käyttö ja kerro oireista lääkärille välittömästi.**

Tässä on luettelo kaikista muista haittavaikutuksista:

##### **Yleiset haittavaikutukset**

(voi esiintyä yhdellä kymmenestä potilaasta)

- ripuli, pahoinvointi
- huimaus, päänsärky, uneliaisuus
- väsymys

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset:**

(voi esiintyä yhdellä sadasta potilaasta)

- heikentynyt ruokahalu
- ahdistuneisuus
- makuuain häiriöt (dysgeusia), uneliaisuus (liikaunisuus), lihasjäykkyys, pyörtyminen, kaatuilu
- matkapahoinvointi, korvien soiminen (tinnitus)
- sydänongelmat, kuten hidas, nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke tai muuttuneet tulokset EKG-tutkimuksessa (QT-ajan piteneminen EKG:ssä)
- vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen, ilmavaivat, mahavaivat, oksentelu
- kohonneet maksaentsyymiarvot (GGT, AST, ALT)
- ihottuma
- lihaskouristukset
- heikotus (astenia), ärtyneisyys.

##### **Harvinaiset haittavaikutukset**

(voi esiintyä yhdellä tuhannesta potilaasta)

- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- hampaiden narskutus (bruksismi), sekavuus, alakulo, masennus, desorientaatio (vaikeudet ajan ja suunnan hahmottamisessa sekä ihmisten ja paikkojen tunnistamisessa), varhainen herääminen, vähentynyt tunneilmaisuus (yleinen haluttomuus), aistiharhat, impulsiivinen käyttäytyminen, välinpitämättömyys, unettomuus, levottomuus, unihäiriöt
- tasapainohäiriöt, poikkeava koordinaatio, puhevaikeudet (dysartria), motorinen toimintahäiriö, pistely ja puutuminen (tuntoharhat), alaraajojen tunto- tai toimintahäiriöt (parapareesi), sedaatio
- kaksoiskuvat, sumentunut näkö
- sydänkohtaus (sydäninfarkti), sydämentykytys

- nenäverenvuoto, kurkkukipu, erittäin hidas tai pinnallinen hengitys (hengityslama), nenän vuotaminen, haukottelu
- epänormaali uloste, ruoansulatushäiriöt, mahan limakalvon tulehdus (gastriitti), suun puutuminen ja tuntohäiriöt, peräaukon kipu, kuiva kieli
- sappikivet, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, epänormaali tulos maksan toimintatestistä
- ihon punoitus (eryteema), liihakiloilu (hyperhidroosi), kasvojen tuntohäiriöt ja puutuminen, yöhikoilu
- tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, lihaskipu (myalgia), niskakipu, raajakipu
- epänormaalin usein ilmenevä virtsaamistarve päiväsaikaan
- sukupuolitoimintojen häiriöt
- epämiellyttävä tunne rinnassa, rintakipu, vilunväristykset, kuumotus, askeltamishäiriöt (kävelyvaikeudet), influenssan kaltainen sairaus, kuume, veren pienentynyt happipitoisuus
- luunmurtumat (luustovammat).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. NUEDEXTAn säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa, läpipainopakkauksessa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä NUEDEXTA sisältää**

- Vaikuttavat aineet:  
Yksi NUEDEXTA 15 mg/9 mg -kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 15,41 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

Yksi NUEDEXTA 23 mg/9 mg -kapseli sisältää dekstrometorfaanihydrobromidimonohydraattia määrän, joka vastaa 23,11 mg:aa dekstrometorfaania, ja kinidiinisulfaattidihydraattia määrän, joka vastaa 8,69 mg:aa kinidiiniä.

- Muut ainesosat ovat kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen pii, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti ja gelatiini, titaanioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), painomuste (sellakkakiille, propyleeniglykoli, titaanioksidi (E171)).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Lääke on pakattu HDPE-muovista valmistettuun purkkiin, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki. Jokaisessa purkissa on 60 kovaa kapselia. Jokainen purkki on pakattu pahvipakkaukseen.

*Vain NUEDEXTA 15 mg/9 mg:* Läpipainopakkaus on valmistettu PVC-pohjaisesta kirkkaasta kalvosta ja alumiinifoliosta, ja se sisältää 13 kovaa kapselia. Jokainen läpipainopakkaus on pakattu suojakoteloon. Tämä pakkaus on määrä käyttää hoidon 10 ensimmäisen päivän aikana.

#### *Kuvaus:*

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg on tiilenpunainen gelatiinikapseli, koko 1, kapseliin painettu ”DMQ / 20-10” valkoisella musteella.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg on tiilenpunainen gelatiinikapseli, koko 1, kapseliin painettu ”DMQ / 30-10” valkoisella musteella, kapselin ympärillä kolme valkoista viivaa.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivustolla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>