

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Utgått markedsføringstillatelse

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 15,41 mg dekstrometorfane og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 119,1 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Mursteinsrød gelatinkapsel, størrelse 1 med «DMQ / 20–10» trykket i hvitt brett på kapselen.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

NUEDEXTA er indisert for symptomatisk behandling av pseudobulbar affekt (PBA) hos voksne (se pkt. 4.4). Effekt har kun vært undersøkt hos pasienter med underliggende amyotrofisk lateral sklerose eller multippel sklerose (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose er NUEDEXTA 15 mg/9 mg én gang daglig. Anbefalt dosetitreringsplan er skildret nedenfor:

- Uke 1 (dag 1–7):  
Pasienten bør ta én NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel én gang daglig, om morgenen, i de 7 innledende dagene.
- Uke 2–4 (dag 8–28):  
Pasienten bør ta én NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel, to ganger daglig, én om morgenen og én om kvelden, med 12 timers mellomrom, i 21 dager.
- Fra uke 4 og fremover:  
Hvis den kliniske responsen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg er tilfredsstillende, skal doseringen i uke 2–4 fortsettes.

Hvis den kliniske responsen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg ikke er tilfredsstillende bør NUEDEXTA 23 mg/9 mg foreskrives, tatt to ganger daglig, én om morgenen og én om kvelden, med 12 timers mellomrom.

Den maksimale dosen fra uke 4 og fremover er NUEDEXTA 23 mg/9 mg, to ganger daglig.

I tilfelle pasienten går glipp av en dose skal ikke en ytterligere dose tas, men neste forskrevne dose tas til vanlig tid. Det skal ikke tas mer enn 2 kapsler i en 24-timers periode, med 12 timer mellom hver dose.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre pasienter*

Kliniske studier inkluderte ikke nok pasienter i alderen  $\geq 65$  år til å endelig avgjøre om de responderer annerledes i forhold til effekt og sikkerhet. En farmakokinetisk populasjonsstudie avslørte liknende farmakokinetikk hos pasienter  $< 65$  år og pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4). Men ettersom det var en tendens til økt forekomst av bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, er ytterligere overvåking av bivirkninger hos disse pasientene tilrådelig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), bør potensiell risiko forbundet med bruk av dette legemidlet veies opp mot medisinsk behov (se pkt. 5.2).

#### *Genotype CYP2D6*

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med et ikke-funksjonelt CYP2D6-enzym, såkalte langsomme omsettere (*poor metabolisers*, PMs). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med økt CYP2D6-aktivitet, såkalte ultrarask omsettere (*ultra-rapid metabolisers*, UMs), se pkt. 5.2. I tilfelle utilstrekkelig klinisk respons, se anbefalt dosetitreringsplan.

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke NUEDEXTA i den pediatriske populasjonen for symptomatisk behandling av pseudobulbar affekt.

### Administrasjonsmåte

Kapslene skal tas peroralt til samme tid hver dag. Når to kapsler tas i løpet av 24 timer, er det anbefalte doseringsintervallet på 12 timer. Kapslene kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som har hatt kinidin-, kinin-, meflokin-indusert trombocytopeni, hepatitt, benmargsdepresjon eller lupuslignende syndrom (se pkt. 4.4).

Pasienter som får samtidig behandling med kinidin, kinin eller meflokin (se pkt. 4.5).

Pasienter med forlenget QT-intervall, kongenitalt langt QT-syndrom eller en historie som antyder torsades de pointes ventrikulær takykardi (se pkt. 4.4).

Pasienter som får samtidig behandling med tioridazin, et legemiddel som både forlenger QT-intervallet betydelig og som metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6. Interaksjon med NUEDEXTA kan føre til en økt effekt på QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter med komplett AV-blokk uten implantert pacemaker, eller hos pasienter med risiko for komplett AV-blokk (se pkt. 4.4).

Pasienter som tar monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) eller som har tatt MAO-hemmere i løpet av de siste 14 dagene, på grunn av faren for alvorlige og eventuelle dødelige legemiddelinteraksjoner, inkludert serotonin syndrom. Behandling med en MAO-hemmer bør ikke

innledes før det har gått minst 14 dager etter at behandlingen med NUEDEXTA er seponert (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

NUEDEXTA er kun egnet for behandling av PBA, ikke for andre årsaker til emosjonell labilitet. PBA er en konsekvens av nevrologiske sykdommer som påvirker hjernen eller hjerneskade, og kjennetegnes av episoder med ufrivillige, ukontrollerte følelsesutbrudd med latter og/eller gråt som er uforenlig med eller uproporsjonalt til pasientens emosjonelle tilstand eller humør. Før behandling med NUEDEXTA innledes, må pasienten fullt ut evalueres for å bekrefte diagnosen PBA. Sentralt for diagnosen er tilstedeværelsen av en underliggende nevrologisk tilstand som er kjent for å forårsake PBA, og bekreftelse på at episodene med følelsesutbrudd ikke reflekterer pasientens emosjonelle tilstand eller humør.

##### Trombocytopeni

Kinidin ved høyere doser enn i NUEDEXTA kan forårsake immunformidlet trombocytopeni som kan være alvorlig eller dødelig. Faren for trombocytopeni i forbindelse med den lavere dosen av kinidin i NUEDEXTA er ikke kjent. Ikke-spesifikke symptomer som svimmelhet, frysninger, feber, kvalme og oppkast kan inntre før eller forekomme med trombocytopeni. NUEDEXTA skal seponeres omgående hvis trombocytopeni forekommer, med mindre trombocytopenien helt klart ikke er legemiddelrelatert. Likeledes skal ikke dette legemidlet gjenopptas hos pasienter med sensibilitet, fordi en raskere og alvorligere trombocytopeni enn ved den originale episoden kan forekomme. Det skal ikke brukes ved mistenkt immunformidlet trombocytopeni fra strukturelt relaterte vinkestoffer, inkludert kinin og meflokin, da kryssfølsomhet kan forekomme. Kinidin-forbundet trombocytopeni forsvinner vanligvis, men ikke alltid, i løpet av få dager etter seponering av legemidlet som forårsaker sensibiliteten.

##### Andre overfølsomhetsreaksjoner

Høyere doser av kinidin har også vært assosiert med lupuslignende syndrom med polyartritt, noen ganger med positiv test på antinukleære antistoffer. Andre assosiasjoner omfatter utslett, bronkospasme, lymfodenopati, hemolytisk anemi, vaskulitt, urveitt, angioødem, agranulocytose, sicca-syndromet, myalgi, økte nivåer av skjelett-muskel-enzymene, og pneumonitt. Dekstrometorfan kan også assosieres med overfølsomhetsreaksjoner, inkluderer urtikaria, angioødem og kortpustethet.

##### Levertoksisitet

Hepatitt, inkludert granulomatøs hepatitt er rapportert hos pasienter som får kinidin, vanligvis i løpet av de første ukene av behandlingen. Feber kan være et fremtredende symptom, og trombocytopeni eller andre tegn på overfølsomhet kan også forekomme. NUEDEXTA skal seponeres hvis hepatitt forekommer, med mindre det helt klart ikke er behandlingsrelatert. De fleste tilfellene bedres når kinidin seponeres.

##### Hjerteeffekter

NUEDEXTA har potensialet til å forårsake QTc-forlengelse og følgelig torsades de pointes-typisk ventrikulær takykardi. Hypokalemi og hypomagnesemi skal korrigeres før behandling innledes, og serumnivået av kalium og magnesium skal overvåkes under behandlingen hvis det foreligger klinisk indikasjon. Når behandling med NUEDEXTA innledes hos pasienter med fare for QT-forlengelse, skal det utføres en evaluering av QT-intervallet med EKG ved baseline og 2 timer etter den første dosen administreres i fastende tilstand (tilnærmet kinidin  $T_{max}$ ). Dette inkluderer pasienter med en familiehistorie som innebærer unormal QT, samtidige legemidler som forlenger QT-intervallet, og pasienter med venstre ventrikkel-hypertrofi (LVH) og/eller venstre ventrikkel-dysfunksjon (LVD). LVH og LVD er mer sannsynlig hos pasienter med kronisk hypertensjon, kjent koronar arteriesykdom eller som har hatt slag.

Samtidig bruk av legemidler som både forlenger QT-intervallet og som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 (se nedenfor) er spesielt bekymringsfullt. Samtidig bruk av tioridazin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det må utvises forsiktighet når NUEDEXTA administreres i kombinasjon med flekainid,

klorpromazin og haloperidol. Effekten av kombinasjonen på pasientens QTc-intervall skal evalueres med EKG før og etter dosen.

EKG skal evalueres på nytt hvis risikofaktorene for QTc-forlengelse endres signifikant under behandlingen med NUEDEXTA. Hvis pasienter opplever symptomer som antyder en forekomst av hjertearytmier, f.eks. synkope eller palpitasjoner, skal NUEDEXTA seponeres inntil videre evaluering av pasienten kan gjennomføres.

#### Samtidig bruk av substrater/hemmere av CYP2D6

Kinidinet i NUEDEXTA hemmer CYP2D6 hos pasienter hvor CYP2D6 ellers ikke er genetisk fraværende eller har lav aktivitet (langsomme omsettere av CYP2D6, se «Farmakogenomikk» i pkt. 5.2). På grunn av denne effekten på CYP2D6, kan akkumulasjon av stoffer fra de uendrede legemidlene og/eller sviktende dannelse av aktiv metabolitt påvirke sikkerheten og/eller effekten av legemidler som brukes samtidig med NUEDEXTA og som metaboliseres av CYP2D6 (se pkt. 4.5). Legemidler som er avhengige av CYP2D6-metabolisering, spesielt de med en relativt smal terapeutisk indeks, skal generelt unngås under behandling med NUEDEXTA, og pasientene må instrueres deretter. Når samtidig bruk av et CYP2D6-legemiddelsubstrat anses som nødvendig, skal dosen av CYP2D6-substratet reduseres passende i henhold til farmakokinetikken til det involverte substratet (se pkt. 4.5). En gjennomgang av pasientens gjeldende legemidler er en vesentlig del av evalueringen av pasienter som behandling med NUEDEXTA er foreslått for.

#### Serotoninsyndrom

Når NUEDEXTA brukes med andre serotoninerge legemidler, kan faren for «serotoninsyndrom» være økt på grunn av en farmakodynamisk interaksjon. Symptomer på serotoninsyndrom omfatter endret sinnstilstand, hypertensjon, rastløshet, myoklonus, hypertermi, hyperrefleksi, diaforese, skjelving og risting. Behandlingen bør avsluttes hvis disse symptomene forekommer. Kombinasjon med MAO-hemmere er kontraindisert (se pkt. 4.3). Trisykliske antidepressiva (TCA, f.eks. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) metaboliseres av CYP2D6 og er derfor også utsatt for en farmakokinetisk interaksjon med kinidin. På grunn av de farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjonene, er samtidig bruk av NUEDEXTA og TCA'er ikke anbefalt på grunn av den økte faren for serotoninsyndrom (se pkt. 4.5). Forsiktighet bør utvises hvis pasienter samtidig behandles med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI'er).

#### Svimmelhet

NUEDEXTA kan forårsake svimmelhet (se pkt. 4.8). Forholdsregler for å redusere faren for fall skal iverksettes, spesielt for pasienter med redusert motorikk som påvirker ganglaget, eller som har falt før.

#### Antikolinerge effekter av kinidin

Pasienter bør overvåkes for en forverring av klinisk tilstand av myasthenia gravis og andre tilstander som kan påvirkes negativt av antikolinerge effekter.

#### Legemiddelmisbruk og -avhengighet

Dekstrometorfan er en ikke-kompetitiv NMDA-antagonist og sigma-1-reseptoragonist med lav affinitet, som ikke har vært systematisk studert hos dyr eller mennesker for eventuelt misbruk, toleranse eller fysisk avhengighet. Tilfeller av misbruk av dekstremetorfan er imidlertid rapportert, hovedsakelig hos ungdom.

På grunn av muligheten for misbruk av dekstremetorfan skal leger evaluere pasientene for en historie som innebærer legemiddelmisbruk, og observere slike pasienter nøye for tegn på feilbruk eller misbruk (f.eks. utvikling av toleranse, doseøkning, legemiddelsøkende oppførsel).

I tillegg skal vedlikeholdet av den kliniske effekten av NUEDEXTA hos pasienten overvåkes jevnlig over lengre tid mot tolerabiliteten, for å konstatere den fortsatte nytten av produktet.

#### NUEDEXTA inneholder laktose

NUEDEXTA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### MAO-hemmere

NUEDEXTA må ikke brukes med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), som fenelzin og moklobemid, eller hos pasienter som har tatt MAO-hemmere i løpet av de seneste 14 dagene, på grunn av faren for serotonin syndrom (se pkt. 4.3).

#### CYP3A4-hemmere

Kinidin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 kan forventes å øke plasmanivået av kinidin, noe som kan øke faren relatert til QTc-forlengelse. Sterke eller moderate CYP3A4-hemmere skal unngås under behandling med NUEDEXTA. De inkluderer, men er ikke begrenset til, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruktjuice og verapamil. Hvis samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere anses som nødvendig, anbefales det at en evaluering av QT-intervallet med EKG gjennomføres før NUEDEXTA administreres og senere ved passende tidspunkter.

#### Leverenzym-induktorer

Kinidin metaboliseres av CYP3A4. Sterke induktorer av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesurt/*Hypericum perforatum*) kan fremskynde metabolismen av kinidin, noe som vil føre til lavere plasmakonsentrasjon og følgelig redusert hemming av CYP2D6. Dette kan føre til lavere, potensielt subterapeutisk plasmakonsentrasjon av dekstrometorfan og redusert effekt av NUEDEXTA.

#### CYP2D6-substrater

Kinidin er en kraftig hemmer av CYP2D6. Behandling med NUEDEXTA kan derfor føre til forhøyede plasmanivåer og akkumulasjon av samtidig administrerte legemidler som gjennomgår omfattende CYP2D6-metabolisering. CYP2D6-substrater inkluderer visse betablokkere som metoprolol, antipsykotika som haloperidol, perfenazin og aripiprazol, antidepressiva som nortriptylin, imiprarin, amitriptylin og desipramin, det kjemoterapeutiske legemidlet tamoksifen, og noradrenalintransporthemmeren atomoksetin. Tioridazin, et CYP2D6-substrat som også forlenger QT-intervallet, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av flekainid, klorpromazin eller haloperidol, CYP2D6-substrater som også forlenger QT-intervallet, krever forsiktighet (se pkt. 4.4).

Ved bruk av prodrugs hvor virkningen formidles av CYP2D6-produserte metabolitter (for eksempel kodein og hydrokodon, hvor analgetisk og antitussiv effekt ser ut til å bli formidlet av henholdsvis morfin og hydromorfon), kan effekten bli betydelig redusert av NUEDEXTA på grunn av hemming av CYP2D6 og følgelig redusert dannelse av den aktive metabolitten.

Legemiddelinteraksjoner med desipramin og paroksetin har vært studert i kontrollerte kliniske studier med en høyere dosekombinasjon av dekstrometorfan/kinidin (dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) enn i dette legemidlet. Studieresultatene er beskrevet nedenfor. Ingen andre legemiddelinteraksjoner med CYP2D6-substrater er systematisk undersøkt.

#### *Desipramin (CYP2D6-substrat)*

Det trisykliske antidepressive legemidlet desipramin metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6. En legemiddelinteraksjonsstudie ble gjennomført med en høyere kombinasjonsdose av dekstrometorfan/kinidin (dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) og desipramin 25 mg.

Kombinasjonsdosen av dekstrometorfan/kinidin økte steady state av desipramin omtrent 8 ganger. Samtidig bruk av NUEDEXTA og TCA'er anbefales ikke (se pkt. 4.4).

#### *Paroksetin (CYP2D6-hemmer og -substrat)*

Den selektive serotoninreopptakshemmeren (SSRI) paroksetin metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6 og er også en kraftig CYP2D6-hemmer. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble en høyere kombinasjonsdose med dekstrometorfan/kinidin (dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) lagt til paroksetin ved steady state. Eksponeringen for paroksetin ( $AUC_{0-24}$ ) økte 1,7 ganger og  $C_{max}$  økte 1,5 ganger. Hvis NUEDEXTA og paroksetin foreskrives samtidig bør den innledende dosen av paroksetin reduseres. Paroksetindosen kan så justeres etter klinisk respons. En dosering på mer enn 35 mg/dag er imidlertid ikke anbefalt.

#### *NMDA-reseptorantagonister (memantin)*

Både dekstrometorfan og memantin er antagonister av *N*-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren, som teoretisk sett kan føre til en additiv effekt ved NMDA-reseptorene og potensielt en økt forekomst av bivirkninger. En legemiddelinteraksjonsstudie ble gjennomført med en høyere dosekombinasjon av dekstrometorfan/kinidin (dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) og memantin 20 mg/dag. Det var ingen signifikant forskjell i plasmakonsentrasjonene av dekstrometorfan og dekstrometorfan før og etter administreringen av memantin, og det var ingen effekt på plasmakonsentrasjoner av memantin før og etter administreringen av dekstrometorfan/kinidin. Plasmakonsentrasjonen av kinidin økte 20–30 % når memantin ble tilført. Det var ingen tydelige farmakodynamiske interaksjoner.

#### Digoksin og andre P-glykoproteinsubstrater

Kinidin er en hemmer av P-glykoprotein. Samtidig administrering av kinidin med digoksin, et P-glykoproteinsubstrat, fører til opptil doblet serumnivå av digoksin. Plasmakonsentrasjonen av digoksin bør overvåkes nøye hos pasienter som tar NUEDEXTA samtidig, og digoksidosen reduseres som nødvendig. Andre P-gp-substrater, hvor en reduksjon av dosen kan være nødvendig, inkluderer tikagrelor og dabigatraneteksilat.

#### Alkohol

Det bør utvises forsiktighet når dette legemidlet tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralt virkende legemidler som kan øke faren for bivirkninger som søvnighet og svimmelhet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av NUEDEXTA hos gravide kvinner. Studier på dyr (rotter og kaniner) har vist utviklingstoksisitet, inkludert teratogenitet og embryoletalitet (se pkt. 5.3).

Som en forholdsregel er dette legemidlet ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, ettersom dette legemidlet kan forårsake fosterskade.

#### Amming

Kinidin skilles ut i morsmelk hos mennesker og det er ukjent om dekstrometorfan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med NUEDEXTA skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke sett noen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

NUEDEXTA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares om muligheten for CNS-relaterte effekter som søvnighet, svimmelhet og

synkope eller svekket syn (se pkt. 4.8), og rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis disse symptomene forekommer.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av NUEDEXTA ble undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie over 12 uker hos 326 PBA-pasienter med underliggende ALS (60 %) eller MS (40 %), og i en åpen, oppfølgende forlengelsesfase med en pasientundergruppe fra denne studien (253 pasienter) i ytterligere 84 dager.

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale sykdommer (som diaré, kvalme), neurologiske sykdommer (som svimmelhet, hodepine, søvnighet) og fatigue.

Alvorlige bivirkninger har vært rapportert for NUEDEXTA. Disse er muskelpastisitet, respirasjonsdepresjon og redusert oksygenmetning i blodet.

Ti pasienter avbrøt studiebehandlingen på grunn av bivirkninger, én av disse pasientene på grunn av en alvorlig bivirkning (forverret muskelpastisitet).

##### Tabell med oppsummering av bivirkninger

Bivirkningene som anses å være i det minste mulig relatert til behandling med NUEDEXTA i den placebokontrollerte fasen og den åpne forlengelsesfasen av ovennevnte kliniske studie, er oppført nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

- svært vanlige ( $\geq 1/10$ )
- vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ )
- sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ )
- svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
	Sjeldne	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst
	Sjeldne	Bruksisme, forvirringstilstand, nedstemthet, depresjon, desorientering, tidlig oppvåkning, flat affekt, hallusinasjoner, impulsiv oppførsel, likegyldighet, søvnløshet, rastløshet, søvnforstyrrelse
Neurologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine, søvnighet
	Mindre vanlige	Dysgeusi, hypersomni, muskelpastisitet, synkope, fall
	Sjeldne	Balanseforstyrrelse, unormal koordinasjon, dysartri, motorisk dysfunksjon, parestesi, paraparese, sedasjon
Øyesykdommer	Sjeldne	Diplopi, tåkesyn
Sykdommer i øre- og labyrint	Mindre vanlige	Reisesyke, tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk av første grad, forlenget QT på EKG
	Sjeldne	Myokardinfarkt, palpitasjoner, ventrikulære ekstrasystoler



Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Epistakse, faryngolaryngeal smerte, respiratorisk depresjon, rinoré, gjesping
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme
	Mindre vanlige	Buksmerter, forstoppelse, tørr munn, flatulens, magebesvær, oppkast
	Sjeldne	Unormal avføring, dyspepsi, gastritt, oral hypoestesi oral parestesi, proktalgi, tørr tunge
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økte leverenzymmer (GGT, ASAT, ALAT)
	Sjeldne	Kolelitiase, økt bilirubin i blodet, unormal leverfunksjonstest
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
	Sjeldne	Erytem, hyperhidrose, hypoestesi i ansiktet, nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer
	Sjeldne	Muskel-skjelettstivhet, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Pollakiuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
	Mindre vanlige	Asteni, irritabilitet
	Sjeldne	Brystbesvær, brystmerter, frysninger, varmfølelse, forstyrret ganglag, influensalignende sykdom, pyreksi, redusert oksygenmetning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Sjeldne	Skjelettskade

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

#### **4.9 Overdosering**

Evaluering og behandling av overdosering er basert på erfaring med de individuelle komponentene, dekstrometorfan og kinidin. Metaboliseringen av dekstrometorfan er hemmet av kinidin, slik at bivirkninger fra en overdose av NUEDEXTA kan være alvorligere og mer langvarig sammenlignet med en overdose av dekstrometorfan alene.

Under utviklingen av dette legemidlet ble dosekombinasjoner av dekstrometorfan/kinidin som inneholdt opptil 6 ganger høyere doser med dekstrometorfan og 12 ganger høyere doser med kinidin studert. De vanligste bivirkningene var lett til moderat kvalme, svimmelhet og hodepine.

### Dekstrometorfan

Bivirkninger fra en overdose med dekstretorfan inkluderer kvalme, oppkast, apati, koma, respirasjonsdepresjon, anfall, takykardi, hypereksitabilitet og toksisk psykose. Andre bivirkninger inkluderer ataksi, nystagmus, dystoni, tåkesyn, og endringer i muskelreflekser. Dekstretorfan kan øke faren for serotonin syndrom og denne faren er økt ved overdosering, spesielt hvis det tas sammen med andre serotonerge midler, SSRI'er eller trisykliske antidepressiva.

### Kinidin

De viktigste effektene av akutt overdose er ventrikkelarytmier og hypotensjon. Andre tegn og symptomer på overdose kan inkludere oppkast, diaré, tinnitus, høyfrekvent hørselstap, vertigo, tåkesyn, diplopi, fotofobi, hodepine, forvirring og delirium.

Mens terapeutiske doser av kinidin for behandling av hjertearytmier eller malaria vanligvis er  $\geq 10$  ganger høyere enn dosen med kinidin i dette legemidlet, kan potensielt dødelig hjertearytmi, inkludert torsades de pointes, forekomme ved kinidineksponeringer som er mulig fra en overdose med NUEDEXTA.

### Behandling av overdosering

#### *Kinidin*

Behandling av hjerte-effekter (hemodynamisk ustabil polymorf ventrikkeltakykardi (inkludert torsades de pointes)) er enten umiddelbar defibrillering eller umiddelbar rask hjertesimulering («*overdrive pacing*»). Andre antiarytmika med Klasse I- (prokainamid) eller Klasse III-aktiviteter bør (hvis mulig) unngås. Behandling av hypotensjon og andre tegn og symptomer bør være symptomatisk behandling og støttetiltak. Administrering av aktivt kull ved vanlig dose på 1 g/kg administrert hver 2. til 6. time, som en velling med 8 ml/kg springvann, kan øke den systemiske eliminasjonen av kinidin. Dette tiltaket bør unngås ved tarmslyng. Metoder som forsuring av urinen og dialyse har ingen påviste fordeler. Legemidler som hemmer eliminasjonen av kinidin (cimetidin, karbonanhydrasehemmere, tiaziddiuretika) bør seponeres hvis de ikke er absolutt nødvendige.

#### *Dekstrometorfan*

Behandling av overdosering med dekstretorfan bør rettes mot symptomatisk behandling og støttetiltak. Mageskylling kan være nyttig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet; ATC-kode: N07XX59

Dekstretorfanhydrobromid er det farmakologiske virkestoffet som virker på det sentrale nervesystemet (CNS). Kinidinsulfat er en spesifikk hemmer av CYP2D6-avhengig oksidativ metabolisme, brukt til å øke den systemiske biotilgjengeligheten av dekstretorfan.

### Virkningsmekanisme

Nøyaktig hvilken mekanisme som fører til at dekstretorfan gir en terapeutisk effekt hos pasienter med pseudobulbar affekt er ikke kjent. Kinidin øker plasmanivåene av dekstretorfan ved å kompetitivt hemme cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), noe som katalyserer en større biotransformasjonsvei for dekstretorfan.

### Farmakodynamiske effekter

Dekstrometorfan er en sigma-1-reseptoragonist og en ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist. I tillegg viser den affinitet for serotonintransportøren (SERT) og for reseptoren 5-HT1B/D. Gjennom sin binding til reseptorene NMDA, sigma-1, SERT og 5-HT1B/D, tror man dekstretometorfan har en modulær effekt på neurotransmisjon som involverer glutamat, monoaminer (inkludert serotonin), samt ionekanalfunksjon.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av dekstretometorfan/kinidin for behandling av PBA ble demonstrert i tre randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde, kliniske multisenterstudier med forsøkspersoner med PBA med underliggende amyotrofisk lateral sklerose (ALS) eller multippel sklerose (MS). Kvalifiserte pasienter hadde en diagnose med PBA definert av episoder med ufrivillige, ukontrollerte følelsesutbrudd med latter og/eller gråt som er uforenlig eller uproporsjonert i forhold til emosjonell tilstand eller humør.

I alle studiene var sluttpunktet for effekt «Antall episoder med latter eller gråt» (PBA-episoder) og forsøkspersonenes score på labilitetsskalaen fra Center for Neurologic Studies (CNS-LS), et validert 7-punkts, egenadministrert spørreskjema som gir en kvantitativ måling av frekvens og alvorlighetsgrad av PBA. CNS-LS-score var fra minimum 7 (ingen symptomer) til maksimalt 35.

- Hovedstudie (07-AVR-123)

I denne placebokontrollerte 12-ukers studien, ble 326 forsøkspersoner med PBA med underliggende ALS eller MS randomisert til å få NUEDEXTA 15 mg/9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) eller placebo (n=109) i 12 uker.

Forsøkspersonene var i alderen 25 til 80 år, med en gjennomsnittsalder på omtrent 51 år. Omtrent 74 % var kaukasiske, 4 % var mørkhudede, 1 % var asiatiske og 19 % var av latinamerikansk opprinnelse. 60 % av forsøkspersonene hadde underliggende ALS og 40 % hadde underliggende MS. Alle forsøkspersonene hadde klinisk relevante symptomer på PBA, kvantifisert som en CNS-LS-score på 13 eller mer.

Gjennomsnittlig daglige PBA-episodeantall ved baseline (beregnet fra det totale antallet episoder rapportert i opptil 7 dager før behandling) var 4,7 i NUEDEXTA 23 mg/9 mg-gruppen, 6,8 i NUEDEXTA 15 mg/9 mg-gruppen og 4,5 i placebogruppen.

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

For å evaluere langtidsdata ble 253 forsøkspersoner som fullførte den dobbeltblinde studiefasen, gitt en mulighet til å delta i en åpen forlengelsesfase, hvor de fikk NUEDEXTA 23 mg/9 mg i ytterligere 84 dager.

Frekvensen av PBA-episoder, målt som «antall episoder» i begge NUEDEXTA behandlingsgruppene, ble signifikant redusert i løpet av studien ved en gradvis reduksjon på henholdsvis 47 % og 49 % i forhold til placebo (p <0,0001 for begge sammenligninger).

CNS-LS score for minste kvadrats gjennomsnitt var signifikant redusert på slutten av behandlingen i begge behandlingsgruppene sammenlignet med placebo (8,2 poengs reduksjon for NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 7,5 poengs reduksjon for NUEDEXTA 15 mg/9 mg, 5,7 poengs reduksjon for placebo). P-verdien for NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. placebo var p = 0,0002 og for NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. placebo var p = 0,008.

Den 12 uker lange åpne fasen av studien (hvor alle forsøkspersonene fikk NUEDEXTA 23 mg/9 mg), viste varighet av effekten observert i den placebokontrollerte perioden.

- Studier med høyere dosekombinasjoner av dekstretorfan/kinidin

To ytterligere fase III-studier ble gjennomført ved bruk av en høyere dosekombinasjon av dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg. Den høyere dosen med kinidin som ble brukt i disse studiene ville ha resultert i en eksponering for dekstretorfan som var omtrent 1,6 ganger større enn med NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Den første var en 4-ukers studie med forsøkspersoner med PBA med underliggende ALS, og den andre var en 12-ukers studie med forsøkspersoner med underliggende MS. I begge studiene var det primære utfallsmålet, CNS-LS, og det sekundære utfallsmålet, «antall episoder med latter og gråt», statistisk signifikant redusert av kombinasjonen dekstretorfan/kinidin.

I en 12 måneders åpen sikkerhetsstudie der også den høyere dosekombinasjonen av dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg ble brukt, ble det inkludert 553 forsøkspersoner med PBA forbundet med trettifire forskjellige nevrologiske tilstander. Omtrent 30 % av studiedeltakerne hadde andre diagnoser enn ALS og MS, inkludert slag, traumatisk hjerneskade, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og annen demens, primær lateral sklerose, progressiv bulbær parese og progressiv supranuklear parese. Kun sikkerhetsdata ble samlet i denne studien; ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

- Studier for å vurdere hjerteeffekter

Effekten av NUEDEXTA 23 mg/9 mg (i 7 påfølgende doser) på QTc-forlengelse, ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind (bortsett fra moksifloksacin), placebokontrollert og positivt kontrollert (400 mg moksifloksacin) crossover-studie av QT med 50 fastende, normale, friske menn og kvinner som er raske omsettere (CYP2D6-genotype). Gjennomsnittlige endringer i QTcF var 6,8 ms for NUEDEXTA 23 mg/9 mg og 9,1 ms for den referansepositive kontrollen (moksifloksacin). Den maksimalt gjennomsnittlige forskjellen (95 % øvre konfidensgrense) fra placebo etter baseline korreksjon var 10,2 (12,6) ms. Denne testdosen er adekvat til å representere den stabile eksponeringen hos pasienter som er raske omsettere (CYP2D6-fenotype).

Effektene av supratherapeutiske doser med dekstretorfan/kinidin (23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg, i 7 påfølgende doser) på QTc-forlengelse ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind, crossover-studie med en ytterligere åpen, positivt kontrollert (400 mg moksifloksacin)-arm med 36 friske frivillige. De maksimale gjennomsnittlige forskjellene (95 % øvre konfidensgrense) fra placebo etter baselinekorreksjon var 10,2 (14,6) og 18,4 (22,7) ms etter dekstretorfan/kinidin-doser på henholdsvis 23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg. De supratherapeutiske dosene er adekvate til å representere økt kinidineksposering på grunn av legemiddelinteraksjoner og organfunksjon.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med NUEDEXTA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved PBA (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter enkeltvis og gjentatt administrering av dosekombinasjoner med NUEDEXTA 23 mg/9 mg, økte forsøkspersonenes eksponering for dekstretorfan omtrent 20 ganger, sammenlignet med forsøkspersoner som ble gitt dekstretorfan uten kinidin.

Etter gjentatte doser med NUEDEXTA 23 mg/9 mg og NUEDEXTA 15 mg/9 mg, nås maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) av dekstretorfan omtrent 3 til 4 timer etter dosering og den maksimale plasmakonsentrasjonen av kinidin nås omtrent 2 timer etter dosering.

Hos personer som er raske omsettere, økte de gjennomsnittlige verdiene av  $C_{max}$  og  $AUC_{0-12}$  for dekstretorfan og dekstrofan ettersom dosen med dekstretorfan økte fra 15 til 23 mg, og de gjennomsnittlige verdiene av  $C_{max}$  og  $AUC_{0-12}$  for kinidin var like.

Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for kinidin i plasma, etter NUEDEXTA 15 mg/9 mg to ganger daglig til forsøkspersoner med PBA, var 1 til 3 % av de terapeutiske konsentrasjonene forbundet med antiarytmisk effekt (2 til 5  $\mu\text{g/ml}$ ).

NUEDEXTA kan tas samtidig med eller utenom måltider, da mat ikke påvirker eksponeringen for dekstretorfan og kinidin i noen større grad.

#### Distribusjon

Etter administrering av kombinasjonsproduktet forblir proteinbindingen hovedsakelig den samme som etter administrering av de individuelle komponentene. Dekstretorfan er omtrent 60–70 % proteinbundet, og kinidin er omtrent 80–89 % proteinbundet.

#### Biotransformasjon og eliminasjon

Dekstretorfan metaboliseres raskt av CYP2D6 til sin primære metabolitt, dekstrofan, som raskt glukuronideres og elimineres renalt. Kinidinkomponenten av NUEDEXTA tjener som en selektiv hemmer av den CYP2D6-avhengige oksidative metabolismen av dekstretorfan og øker således plasmakonsentrasjonen av dekstretorfan. Ved forekomst av kinidin er det antatt at CYP2A4-avhengig oksidativ metabolisme spiller en større rolle i eliminasjon av dekstretorfan.

Etter administrering av NUEDEXTA 23 mg/9 mg til 14 personer som er raske omsettere, var eliminasjonshalveringstiden av dekstretorfan 18,8 timer og eliminasjonshalveringstiden av kinidin var 9,6 timer.

Kinidin metaboliseres av CYP3A4. Det finnes flere hydroksylerte metabolitter av kinidin. Hovedmetabolitten er 3-hydroksykinidin, som antas å være minst halvparten så farmakologisk aktiv som kinidin med hensyn til hjerteeffekter som QT-forlengelse. Det finnes for tiden en begrenset mengde data om omfanget av effekten av CYP3A4-hemmere på de farmakokinetiske parametrene av kinidin og dets metabolitter, inkludert potensialet for akkumulasjon ved steady state.

Når pH i urin er under 7, finner man omtrent 20 % av kinidin uendret i urinen, men dette tallet faller til så lite som 5 % når urinen er mer alkalisk. Nyreclearance involverer både glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon, denpet av (pH-avhengig) tubulær reabsorpsjon.

#### Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakonsentrasjonene av dekstretorfan og dekstrofan er proporsjonale med dekstretorfandose i nærvær av en fast dose med kinidin, som den i NUEDEXTA.

Plasmakonsentrasjonen av kinidin er proporsjonal med kinidindosen.

#### In vitro CYP P450-interaksjonsstudier

Potensialet for at dekstretorfan og kinidin hemmer eller induserer cytokrom P450 *in vitro* ble evaluert ved bruk av humane mikrosomer. Dekstretorfan hemmet ikke (<20 % hemming) noen av de testede isoenzymene: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane levermikrosomer ved konsentrasjoner opptil 5  $\mu\text{M}$ . Kinidin hemmet ikke (<30 % hemming) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane mikrosomer ved konsentrasjoner opptil 5  $\mu\text{M}$ . Kinidin hemmet CYP2D6 med en halvt maksimalt hemmende konsentrasjon ( $IC_{50}$ ) på mindre enn 0,05  $\mu\text{M}$ . Hverken dekstretorfan eller kinidin induserte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP2A4 i humane hepatocytter ved konsentrasjoner på opptil 4,8  $\mu\text{M}$ .

### In vitro transportør-interaksjonsstudier

Basert på resultater fra studier av transportørhemming er legemiddelinteraksjoner relatert til dekstrometorfans hemming av P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eller BSEP ikke forventet under behandling med NUDEXTA. Dekstrometorfans hemming er påvist som en svak/moderat hemmer av OCT1-transportøren *in vitro*. Den kliniske relevansen av denne observasjonen til legemidler som er OCT1-substrater, som metformin, er ikke kjent.

Basert på sitater fra litteraturen er legemiddelinteraksjoner som et resultat av kinidins hemming av OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1, og MATE2-K ikke forventet.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre pasienter*

Farmakokinetikken til dekstrometorfans/kinidin er ikke systematisk undersøkt hos eldre forsøkspersoner (i alderen >65 år) selv om slike forsøkspersoner ble inkludert i det kliniske programmet (14 %  $\geq 65$  år, 2 %  $\geq 75$  år).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av 170 forsøkspersoner (148 forsøkspersoner <65 år og 22 forsøkspersoner  $\geq 65$  år) hvor dekstrometorfans 23 mg/kinidin 26 mg ble administrert, avslørte lignende farmakokinetikk hos forsøkspersoner <65 år og de som var  $\geq 65$  år.

#### *Kjønn*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på data fra 109 forsøkspersoner (75 menn; 34 kvinner) viste ingen åpenbare kjønnsforskjeller i farmakokinetikken til dekstrometorfans/kinidin.

#### *Rase*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på data fra 109 forsøkspersoner (21 kaukasiske; 71 latinamerikansk opprinnelse; 18 mørkhudede) viste ingen åpenbare forskjeller i farmakokinetikken til dekstrometorfans/kinidin basert på rase.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

I en studie med en kombinasjonsdose med dekstrometorfans 23 mg/kinidin 26 mg to ganger daglig hos 12 forsøkspersoner med lett (CLCR 50–80 ml/min) eller moderat (CLCR 30–50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon (6 hver), sammenlignet med 9 friske forsøkspersoner (avpasset etter kjønn, alder og vektklasse med nyresvekkede forsøkspersoner), viste forsøkspersonene liten forskjell i farmakokinetikken til kinidin eller dekstrometorfans sammenlignet med friske forsøkspersoner. Dosejustering er derfor ikke påkrevet ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke foretatt studier ved bruk av dekstrometorfans/kinidin på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

I en studie med en kombinasjonsdose med dekstrometorfans 23 mg/kinidin 26 mg to ganger daglig hos 12 forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (som indikert av Child-Pugh metoden; 6 hver), sammenlignet med 9 friske forsøkspersoner (avpasset etter kjønn, alder og vektklasse med leversvekkede forsøkspersoner), viste forsøkspersonene med moderat nedsatt leverfunksjon lignende AUC og  $C_{max}$  og clearance for dekstrometorfans som friske forsøkspersoner. Lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde liten effekt på farmakokinetikken til kinidin. Kinidinclearance påvirkes ikke, selv om det er økt distribusjon som fører til en reduksjon i eliminasjonshalveringstiden. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon viste en økt frekvens av bivirkninger. Derfor er det ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, selv om ytterligere overvåking for bivirkninger bør vurderes hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. En økning av dosen, om nødvendig, bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene. Hverken dekstrometorfans alene eller dekstrometorfans/kinidin er evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Farmakogenomikk*

Kinidinkomponenten er ment å hemme CYP2D6 slik at en større eksponering for dekstrometorfan kan oppnås sammenlignet med når dekstrometorfan gis alene. Omtrent 7–8 % av individer med kaukasisk opprinnelse, 3–6 % av mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2–3 % av arabisk opprinnelse og 1–2 % av asiatiske opprinnelse mangler generelt evnen til å metabolisere CYP2D6-substrater og klassifiseres som langsomme omsettere (*Poor Metabolizers*, PMs). Det er ikke forventet at kinidinkomponenten vil bidra til effekten av NUEDEXTA hos langsomme omsettere, men bivirkninger av kinidinkomponenten er fortsatt mulig.

Omtrent 1–10 % av individer av kaukasisk opprinnelse, 5–30 % av mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 12–40 % av arabisk opprinnelse og 1 % av asiatiske opprinnelse viser økt metabolsk aktivitet for CYP2D6-substrater og klassifiseres som ultrasnære omsettere (*Ultra-rapid Metabolizers*, UMs). Hos pasienter som er ultrasnære omsettere, metaboliseres dekstrometorfan raskt, noe som kan føre til lavere, potensielt subterapeutisk konsentrasjon.

### *Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken til dekstrometorfan/kinidin hos pediatriske pasienter er ikke studert (se pkt. 5.1).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for gentoksisitet eller karsinogenitet, og heller ikke nedsatt fertilitet.

I studier av embryoføtal toksisitet og utviklingstoksitet (rotter og kaniner) med dekstrometorfanhydrobromid/kinidinsulfat, ble det observert misdannelser ved middels og høye doser med redusert ossifisering ved den laveste dosen hos rotter, som er omtrent 1 og 50 ganger den humane dosen på henholdsvis 30/18 mg/dag basert på mg/m<sup>2</sup>. Dosen uten effekt hos kaniner er 2 og 60 ganger anbefalt human dose (*recommended human dose*, RHD).

Den pre- og postnatale utviklingsstudien viste en lett forsinket utvikling hos avkom ved middels og høye doser. Overlevelse og vekt hos avkommet var litt redusert ved den laveste dosen, som tilsvarte omtrent 1 til 50 ganger den humane dosen på 30/18 mg/kg basert på mg/m<sup>2</sup>, for henholdsvis dekstrometorfanhydrobromid og kinidinsulfat.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Krysskarmellose natrium  
MikrokrySTALLINISK cellulose  
Kolloidal vannfri silika  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E171)  
Rødt jernoksid (E172)

#### Trykksverte

Skjellakk (20 % forestret)  
Propylenglykol  
Titandioksid (E171)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flaske i polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret polypropylenlokk. Hver flaske er pakket i en eske.

Pakningsstørrelse: 60 kapsler

Blisterpakning av PVC-basert klar film forseglet med aluminiumsfolie. Hver blisterpakning er pakket i en hylse.

Pakningsstørrelse: 13 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 23,11 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 109,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Mursteinsrød gelatinkapsel, størrelse 1 med «DMQ / 30-10» trykket i hvitt blekk på kapselen og tre hvite bånd rundt omkretsen.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

NUEDEXTA er indisert for symptomatisk behandling av pseudobulbar affekt (PBA) hos voksne (se pkt. 4.4). Effekt har kun vært undersøkt hos pasienter med underliggende amyotrofisk lateral sklerose eller multippel sklerose (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose er NUEDEXTA 15 mg/9 mg én gang daglig. Anbefalt dosetitreringsplan er skildret nedenfor:

- Uke 1 (dag 1–7):  
Pasienten bør ta én NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel én gang daglig, om morgenen, i de 7 innledende dagene.
- Uke 2–4 (dag 8–28):  
Pasienten bør ta én NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel, to ganger daglig, én om morgenen og én om kvelden, med 12 timers mellomrom, i 21 dager.
- Fra uke 4 og fremover:  
Hvis den kliniske responsen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg er tilfredsstillende, skal doseringen i uke 2–4 fortsettes.

Hvis den kliniske responsen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg ikke er tilfredsstillende bør NUEDEXTA 23 mg/9 mg foreskrives, tatt to ganger daglig, én om morgenen og én om kvelden, med 12 timers mellomrom.

Den maksimale dosen fra uke 4 og fremover er NUEDEXTA 23 mg/9 mg, to ganger daglig.

I tilfelle pasienten går glipp av en dose skal ikke en ytterligere dose tas, men neste forskrevne dose tas til vanlig tid. Det skal ikke tas mer enn 2 kapsler i en 24-timers periode, med 12 timer mellom hver dose.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre pasienter*

Kliniske studier inkluderte ikke nok pasienter i alderen  $\geq 65$  år til å endelig avgjøre om de responderer annerledes i forhold til effekt og sikkerhet. En farmakokinetisk populasjonsstudie avslørte liknende farmakokinetikk hos pasienter  $< 65$  år og pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4). Men ettersom det var en tendens til økt forekomst av bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, er ytterligere overvåking av bivirkninger hos disse pasientene tilrådelig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), bør potensiell risiko forbundet med bruk av dette legemidlet veies opp mot medisinsk behov (se pkt. 5.2).

#### *Genotype CYP2D6*

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med et ikke-funksjonelt CYP2D6-enzym, såkalte langsomme omsettere (*poor metabolisers*, PMs). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med økt CYP2D6-aktivitet, såkalte ultraraske omsettere (*ultra-rapid metabolisers*, UMs), se pkt. 5.2. I tilfelle utilstrekkelig klinisk respons, se anbefalt dosetitreringsplan.

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke NUEDEXTA i den pediatrike populasjonen for symptomatisk behandling av pseudobulbar affekt.

### Administrasjonsmåte

Kapslene skal tas peroralt til samme tid hver dag. Når to kapsler tas i løpet av 24 timer, er det anbefalte doseringsintervallet på 12 timer. Kapslene kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som har hatt kinidin-, kinin-, meflokin-indusert trombocytopeni, hepatitt, benmargsdepresjon eller lupuslignende syndrom (se pkt. 4.4).

Pasienter som får samtidig behandling med kinidin, kinin eller meflokin (se pkt. 4.5).

Pasienter med forlenget QT-intervall, kongenitalt langt QT-syndrom eller en historie som antyder torsades de pointes ventrikulær takykardi (se pkt. 4.4).

Pasienter som får samtidig behandling med tioridazin, et legemiddel som både forlenger QT-intervallet betydelig og som metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6. Interaksjon med NUEDEXTA kan føre til en økt effekt på QT-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter med komplett AV-blokk uten implantert pacemaker, eller hos pasienter med risiko for komplett AV-blokk (se pkt. 4.4).

Pasienter som tar monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) eller som har tatt MAO-hemmere i løpet av de siste 14 dagene, på grunn av faren for alvorlige og eventuelle dødelige

legemiddelinteraksjoner, inkludert serotonin syndrom. Behandling med en MAO-hemmer bør ikke innledes før det har gått minst 14 dager etter at behandlingen med NUEDEXTA er seponert (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

NUEDEXTA er kun egnet for behandling av PBA, ikke for andre årsaker til emosjonell labilitet. PBA er en konsekvens av nevrologiske sykdommer som påvirker hjernen eller hjerneskade, og kjennetegnes av episoder med ufrivillige, ukontrollerte følelsesutbrudd med latter og/eller gråt som er uforenlig med eller uproporsjonalt til pasientens emosjonelle tilstand eller humør. Før behandling med NUEDEXTA innledes, må pasienten fullt ut evalueres for å bekrefte diagnosen PBA. Sentralt for diagnosen er tilstedeværelsen av en underliggende nevrologisk tilstand som er kjent for å forårsake PBA, og bekreftelse på at episodene med følelsesutbrudd ikke reflekterer pasientens emosjonelle tilstand eller humør.

##### Trombocytopeni

Kinidin ved høyere doser enn i NUEDEXTA kan forårsake immunformidlet trombocytopeni som kan være alvorlig eller dødelig. Faren for trombocytopeni i forbindelse med den lavere dosen av kinidin i NUEDEXTA er ikke kjent. Ikke-spesifikke symptomer som svimmelhet, frynning, feber, kvalme og oppkast kan inntre før eller forekomme med trombocytopeni. NUEDEXTA skal seponeres omgående hvis trombocytopeni forekommer, med mindre trombocytopenien helt klart ikke er legemiddelrelatert. Likeledes skal ikke dette legemidlet gjenopptas hos pasienter med sensitivitet, fordi en raskere og alvorligere trombocytopeni enn ved den originale episoden kan forekomme. Det skal ikke brukes ved mistenkt immunformidlet trombocytopeni fra strukturelt relaterte virkestoffer, inkludert kinin og meflokin, da kryssfølsomhet kan forekomme. Kinidin-forbundet trombocytopeni forsvinner vanligvis, men ikke alltid, i løpet av få dager etter seponering av legemidlet som forårsaker sensitiviteten.

##### Andre overfølsomhetsreaksjoner

Høyere doser av kinidin har også vært assosiert med lupuslignende syndrom med polyartritt, noen ganger med positiv test på antinukleære antistoffer. Andre assosiasjoner omfatter utslett, bronkospasme, lymfodenopati, hemolytisk anemi, vaskulitt, riveitt, angioødem, agranulocytose, sicca-syndromet, myalgi, økte nivåer av skjelett-muskel-enzymmer, og pneumonitt. Dekstrometorfan kan også assosieres med overfølsomhetsreaksjoner, inkludert urtikaria, angioødem og kortpustethet.

##### Levertoksisitet

Hepatitt, inkludert granuloma og hepatitt er rapportert hos pasienter som får kinidin, vanligvis i løpet av de første ukene av behandlingen. Feber kan være et fremtredende symptom, og trombocytopeni eller andre tegn på overfølsomhet kan også forekomme. NUEDEXTA skal seponeres hvis hepatitt forekommer, med mindre det helt klart ikke er behandlingsrelatert. De fleste tilfellene bedres når kinidin seponeres.

##### Hjerteeffekter

NUEDEXTA har potensialet til å forårsake QTc-forlengelse og følgelig torsades de pointes-typisk ventrikulær takykardi. Hypokalemi og hypomagnesemi skal korrigeres før behandling innledes, og serumnivået av kalium og magnesium skal overvåkes under behandlingen hvis det foreligger klinisk indikasjon. Når behandling med NUEDEXTA innledes hos pasienter med fare for QT-forlengelse, skal det utføres en evaluering av QT-intervallet med EKG ved baseline og 2 timer etter den første dosen administreres i fastende tilstand (tilnærmet kinidin  $T_{max}$ ). Dette inkluderer pasienter med en familiehistorie som innebærer unormal QT, samtidige legemidler som forlenger QT-intervallet, og pasienter med venstre ventrikkel-hypertrofi (LVH) og/eller venstre ventrikkel-dysfunksjon (LVD). LVH og LVD er mer sannsynlig hos pasienter med kronisk hypertensjon, kjent koronar arteriesykdom eller som har hatt slag.

Samtidig bruk av legemidler som både forlenger QT-intervallet og som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 (se nedenfor) er spesielt bekymringsfullt. Samtidig bruk av tioridazin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det må utvises forsiktighet når NUEDEXTA administreres i kombinasjon med flekainid,

klorpromazin og haloperidol. Effekten av kombinasjonen på pasientens QTc-intervall skal evalueres med EKG før og etter dosen.

EKG skal evalueres på nytt hvis risikofaktorene for QTc-forlengelse endres signifikant under behandlingen med NUEDEXTA. Hvis pasienter opplever symptomer som antyder en forekomst av hjertearytmier, f.eks. synkope eller palpitasjoner, skal NUEDEXTA seponeres inntil videre evaluering av pasienten kan gjennomføres.

#### Samtidig bruk av substrater/hemmere av CYP2D6

Kinidinet i NUEDEXTA hemmer CYP2D6 hos pasienter hvor CYP2D6 ellers ikke er genetisk fraværende eller har lav aktivitet (langsomme omsettere av CYP2D6, se «Farmakogenomikk» i pkt. 5.2). På grunn av denne effekten på CYP2D6, kan akkumulasjon av stoffer fra de uendrede legemidlene og/eller sviktende dannelse av aktiv metabolitt påvirke sikkerheten og/eller effekten av legemidler som brukes samtidig med NUEDEXTA og som metaboliseres av CYP2D6 (se pkt. 4.5). Legemidler som er avhengige av CYP2D6-metabolisering, spesielt de med en relativt smal terapeutisk indeks, skal generelt unngås under behandling med NUEDEXTA, og pasientene må instrueres deretter. Når samtidig bruk av et CYP2D6-legemiddelsubstrat anses som nødvendig, skal dosen av CYP2D6-substratet reduseres passende i henhold til farmakokinetikken til det involverte substratet (se pkt. 4.5). En gjennomgang av pasientens gjeldende legemidler er en vesentlig del av evalueringen av pasienter som behandling med NUEDEXTA er foreslått for.

#### Serotoninsyndrom

Når NUEDEXTA brukes med andre serotoninerge legemidler, kan faren for «serotoninsyndrom» være økt på grunn av en farmakodynamisk interaksjon. Symptomer på serotoninsyndrom omfatter endret sinnstilstand, hypertensjon, rastløshet, myoklonus, hypertermi, hyperrefleksi, diaforese, skjelving og risting. Behandlingen bør avsluttes hvis disse symptomene forekommer. Kombinasjon med MAO-hemmere er kontraindisert (se pkt. 4.3). Trisykliske antidepressiva (TCA, f.eks. desipramin, nortriptylin, imipramin, amitriptylin) metaboliseres av CYP2D6 og er derfor også utsatt for en farmakokinetisk interaksjon med kinidin. På grunn av de farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjonene, er samtidig bruk av NUEDEXTA og TCA'er ikke anbefalt på grunn av den økte faren for serotoninsyndrom (se pkt. 4.5). Forsiktighet bør utvises hvis pasienter samtidig behandles med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI'er).

#### Svimmelhet

NUEDEXTA kan forårsake svimmelhet (se pkt. 4.8). Forholdsregler for å redusere faren for fall skal iverksettes, spesielt for pasienter med redusert motorikk som påvirker ganglaget, eller som har falt før.

#### Antikolinerge effekter av kinidin

Pasienter bør overvåkes for en forverring av klinisk tilstand av myasthenia gravis og andre tilstander som kan påvirkes negativt av antikolinerge effekter.

#### Legemiddelmisbruk og -avhengighet

Dekstrometorfan er en ikke-kompetitiv NMDA-antagonist og sigma-1-reseptoragonist med lav affinitet, som ikke har vært systematisk studert hos dyr eller mennesker for eventuelt misbruk, toleranse eller fysisk avhengighet. Tilfeller av misbruk av dekstremetorfan er imidlertid rapportert, hovedsakelig hos ungdom.

På grunn av muligheten for misbruk av dekstremetorfan skal leger evaluere pasientene for en historie som innebærer legemiddelmisbruk, og observere slike pasienter nøye for tegn på feilbruk eller misbruk (f.eks. utvikling av toleranse, doseøkning, legemiddelsøkende oppførsel).

I tillegg skal vedlikeholdet av den kliniske effekten av NUEDEXTA hos pasienten overvåkes jevnlig over lengre tid mot tolerabiliteten, for å konstatere den fortsatte nytten av produktet.

#### NUEDEXTA inneholder laktose

NUEDEXTA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### MAO-hemmere

NUEDEXTA må ikke brukes med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), som fenelzin og moklobemid, eller hos pasienter som har tatt MAO-hemmere i løpet av de seneste 14 dagene, på grunn av faren for serotonin syndrom (se pkt. 4.3).

#### CYP3A4-hemmere

Kinidin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 kan forventes å øke plasmanivået av kinidin, noe som kan øke faren relatert til QTc-forlengelse. Sterke eller moderate CYP3A4-hemmere skal unngås under behandling med NUEDEXTA. De inkluderer, men er ikke begrenset til, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, grapefruktjuice og verapamil. Hvis samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere anses som nødvendig, anbefales det at en evaluering av QT-intervallet med EKG gjennomføres før NUEDEXTA administreres og senere ved passende tidspunkter.

#### Leverenzym-induktorer

Kinidin metaboliseres av CYP3A4. Sterke induktorer av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesurt/*Hypericum perforatum*) kan fremskynde metabolismen av kinidin, noe som vil føre til lavere plasmakonsentrasjon og følgelig redusert hemming av CYP2D6. Dette kan føre til lavere, potensielt subterapeutisk plasmakonsentrasjon av dekstrometorfan og redusert effekt av NUEDEXTA.

#### CYP2D6-substrater

Kinidin er en kraftig hemmer av CYP2D6. Behandling med NUEDEXTA kan derfor føre til forhøyede plasmanivåer og akkumulering av samtidig administrerte legemidler som gjennomgår omfattende CYP2D6-metabolisering. CYP2D6-substrater inkluderer visse betablokkere som metoprolol, antipsykotika som haloperidol, perfenazin og aripiprazol, antidepressiva som nortriptylin, imiprarin, amitriptylin og desipramin, det kjemoterapeutiske legemidlet tamoksifen, og noradrenalintransporthemmeren atomoksetin. Tioridazin, et CYP2D6-substrat som også forlenger QT-intervallet, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av flekainid, klorpromazin eller haloperidol, CYP2D6-substrater som også forlenger QT-intervallet, krever forsiktighet (se pkt. 4.4).

Ved bruk av prodrugs hvor virkningen formidles av CYP2D6-produserte metabolitter (for eksempel kodein og hydrokodon, hvor analgetisk og antitussiv effekt ser ut til å bli formidlet av henholdsvis morfin og hydromorfon), kan effekten bli betydelig redusert av NUEDEXTA på grunn av hemming av CYP2D6 og følgelig redusert dannelse av den aktive metabolitten.

Legemiddelinteraksjoner med desipramin og paroksetin har vært studert i kontrollerte kliniske studier med en høyere dosekombinasjon av dekstrometorfan/kinidin (dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) enn i dette legemidlet. Studieresultatene er beskrevet nedenfor. Ingen andre legemiddelinteraksjoner med CYP2D6-substrater er systematisk undersøkt.

#### *Desipramin (CYP2D6-substrat)*

Det trisykliske antidepressive legemidlet desipramin metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6. En legemiddelinteraksjonsstudie ble gjennomført med en høyere kombinasjonsdose av dekstrometorfan/kinidin (dekstrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) og desipramin 25 mg.

Kombinasjonsdosen av dektrometorfan/kinidin økte steady state av desipramin omtrent 8 ganger. Samtidig bruk av NUEDEXTA og TCA'er anbefales ikke (se pkt. 4.4).

#### *Paroksetin (CYP2D6-hemmer og -substrat)*

Den selektive serotoninreopptakshemmeren (SSRI) paroksetin metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6 og er også en kraftig CYP2D6-hemmer. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble en høyere kombinasjonsdose med dektrometorfan/kinidin (dektrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) lagt til paroksetin ved steady state. Eksponeringen for paroksetin ( $AUC_{0-24}$ ) økte 1,7 ganger og  $C_{max}$  økte 1,5 ganger. Hvis NUEDEXTA og paroksetin foreskrives samtidig bør den innledende dosen av paroksetin reduseres. Paroksetindosen kan så justeres etter klinisk respons. En dosering på mer enn 35 mg/dag er imidlertid ikke anbefalt.

#### *NMDA-reseptorantagonister (memantin)*

Både dektrometorfan og memantin er antagonister av *N*-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren, som teoretisk sett kan føre til en additiv effekt ved NMDA-reseptorene og potensielt en økt forekomst av bivirkninger. En legemiddelinteraksjonsstudie ble gjennomført med en høyere dosekombinasjon av dektrometorfan/kinidin (dektrometorfan 23 mg/kinidin 26 mg) og memantin 20 mg/dag. Det var ingen signifikant forskjell i plasmakonsentrasjonene av dektrometorfan og dektrometorfan før og etter administreringen av memantin, og det var ingen effekt på plasmakonsentrasjoner av memantin før og etter administreringen av dektrometorfan/kinidin. Plasmakonsentrasjonen av kinidin økte 20–30 % når memantin ble tilført. Det var ingen tydelige farmakodynamiske interaksjoner.

#### Digoksin og andre P-glykoproteinsubstrater

Kinidin er en hemmer av P-glykoprotein. Samtidig administrering av kinidin med digoksin, et P-glykoproteinsubstrat, fører til opptil doblet serumnivå av digoksin. Plasmakonsentrasjonen av digoksin bør overvåkes nøye hos pasienter som tar NUEDEXTA samtidig, og digoksin dosen reduseres som nødvendig. Andre P-gp-substrater, hvor en reduksjon av dosen kan være nødvendig, inkluderer tikagrelor og dabigatraneteksilat.

#### Alkohol

Det bør utvises forsiktighet når dette legemidlet tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralt virkende legemidler som kan øke faren for bivirkninger som søvnighet og svimmelhet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av NUEDEXTA hos gravide kvinner. Studier på dyr (rotter og kaniner) har vist utviklingstoksisitet, inkludert teratogenitet og embryoletalitet (se pkt. 5.3).

Som en forholdsregel er dette legemidlet ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, ettersom dette legemidlet kan forårsake fosterskade.

#### Amming

Kinidin skilles ut i morsmelk hos mennesker og det er ukjent om dektrometorfan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med NUEDEXTA skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

I prekliniske studier ble det ikke sett noen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

NUEDEXTA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares om muligheten for CNS-relaterte effekter som søvnighet, svimmelhet og

synkope eller svekket syn (se pkt. 4.8), og rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis disse symptomene forekommer.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av NUEDEXTA ble undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie over 12 uker hos 326 PBA-pasienter med underliggende ALS (60 %) eller MS (40 %), og i en åpen, oppfølgende forlengelsesfase med en pasientundergruppe fra denne studien (253 pasienter) i ytterligere 84 dager.

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale sykdommer (som diaré, kvalme), nevrologiske sykdommer (som svimmelhet, hodepine, søvnighet) og fatigue.

Alvorlige bivirkninger har vært rapportert for NUEDEXTA. Disse er muskelpastisitet, respirasjonsdepresjon og redusert oksygenmetning i blodet.

Ti pasienter avbrøt studiebehandlingen på grunn av bivirkninger, én av disse pasientene på grunn av en alvorlig bivirkning (forverret muskelpastisitet).

##### Tabell med oppsummering av bivirkninger

Bivirkningene som anses å være i det minste mulig relatert til behandling med NUEDEXTA i den placebokontrollerte fasen og den åpne forlengelsesfasen av ovennevnte kliniske studie, er oppført nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

- svært vanlige ( $\geq 1/10$ )
- vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ )
- sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ )
- svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
	Sjeldne	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst
	Sjeldne	Bruksisme, forvirringstilstand, nedstemthet, depresjon, desorientering, tidlig oppvåkning, flat affekt, hallusinasjoner, impulsiv oppførsel, likegyldighet, søvnløshet, rastløshet, søvnforstyrrelse
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine, søvnighet
	Mindre vanlige	Dysgeusi, hypersomni, muskelpastisitet, synkope, fall
	Sjeldne	Balanseforstyrrelse, unormal koordinasjon, dysartri, motorisk dysfunksjon, parestesi, paraparese, sedasjon
Øyesykdommer	Sjeldne	Diplopi, tåkesyn
Sykdommer i øre- og labyrint	Mindre vanlige	Reisesyke, tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Atrioventrikulær blokk av første grad, forlenget QT på EKG
	Sjeldne	Myokardinfarkt, palpitasjoner, ventrikulære ekstrasystoler

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Epistakse, faryngolaryngeal smerte, respiratorisk depresjon, rinoré, gjesping
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme
	Mindre vanlige	Buksmerter, forstoppelse, tørr munn, flatulens, magebesvær, oppkast
	Sjeldne	Unormal avføring, dyspepsi, gastritt, oral hypoestesi oral parestesi, proktalgi, tørr tunge
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økte leverenzymmer (GGT, ASAT, ALAT)
	Sjeldne	Kolelitiase, økt bilirubin i blodet, unormal leverfunksjonstest
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
	Sjeldne	Erytem, hyperhidrose, hypoestesi i ansiktet, nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer
	Sjeldne	Muskel-skjelettstivhet, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Pollakiuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
	Mindre vanlige	Asteni, irritabilitet
	Sjeldne	Brystbesvær, brystmerter, frysninger, varmfølelse, forstyrret ganglag, influensalignende sykdom, pyreksi, redusert oksygenmetning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Sjeldne	Skjelettskade

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

#### **4.9 Overdosering**

Evaluering og behandling av overdosering er basert på erfaring med de individuelle komponentene, dekstrometorfan og kinidin. Metaboliseringen av dekstrometorfan er hemmet av kinidin, slik at bivirkninger fra en overdose av NUEDEXTA kan være alvorligere og mer langvarig sammenlignet med en overdose av dekstrometorfan alene.

Under utviklingen av dette legemidlet ble dosekombinasjoner av dekstrometorfan/kinidin som inneholdt opptil 6 ganger høyere doser med dekstrometorfan og 12 ganger høyere doser med kinidin studert. De vanligste bivirkningene var lett til moderat kvalme, svimmelhet og hodepine.



### Dekstrometorfan

Bivirkninger fra en overdose med dekstretorfan inkluderer kvalme, oppkast, apati, koma, respirasjonsdepresjon, anfall, takykardi, hypereksitabilitet og toksisk psykose. Andre bivirkninger inkluderer ataksi, nystagmus, dystoni, tåkesyn, og endringer i muskelreflekser. Dekstretorfan kan øke faren for serotonin syndrom og denne faren er økt ved overdosering, spesielt hvis det tas sammen med andre serotonerge midler, SSRI'er eller trisykliske antidepressiva.

### Kinidin

De viktigste effektene av akutt overdose er ventrikkelarytmier og hypotensjon. Andre tegn og symptomer på overdose kan inkludere oppkast, diaré, tinnitus, høyfrekvent hørselstap, vertigo, tåkesyn, diplopi, fotofobi, hodepine, forvirring og delirium.

Mens terapeutiske doser av kinidin for behandling av hjertearytmier eller malaria vanligvis er  $\geq 10$  ganger høyere enn dosen med kinidin i dette legemidlet, kan potensielt dødelig hjertearytmi, inkludert torsades de pointes, forekomme ved kinidineksponeringer som er mulig fra en overdose med NUEDEXTA.

### Behandling av overdosering

#### *Kinidin*

Behandling av hjerte-effekter (hemodynamisk ustabil polymorf ventrikkeltakykardi (inkludert torsades de pointes)) er enten umiddelbar defibrillering eller umiddelbar rask hjertesstimulering («*overdrive pacing*»). Andre antiarytmika med Klasse I- (prokainamid) eller Klasse III-aktiviteter bør (hvis mulig) unngås. Behandling av hypotensjon og andre tegn og symptomer bør være symptomatisk behandling og støttetiltak. Administrering av aktivt kull ved vanlig dose på 1 g/kg administrert hver 2. til 6. time, som en velling med 8 ml/kg springvann, kan øke den systemiske eliminasjonen av kinidin. Dette tiltaket bør unngås ved tarmslyng. Metoder som forsuring av urinen og dialyse har ingen påviste fordeler. Legemidler som hemmer eliminasjonen av kinidin (cimetidin, karbonanhydrasehemmere, tiaziddiuretika) bør seponeres hvis de ikke er absolutt nødvendige.

#### *Dekstrometorfan*

Behandling av overdosering med dekstretorfan bør rettes mot symptomatisk behandling og støttetiltak. Mageskylling kan være nyttig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet; ATC-kode: N07XX59

Dekstretorfanhydrobromid er det farmakologiske virkestoffet som virker på det sentrale nervesystemet (CNS). Kinidinsulfat er en spesifikk hemmer av CYP2D6-avhengig oksidativ metabolisme, brukt til å øke den systemiske biotilgjengeligheten av dekstretorfan.

#### Virkningsmekanisme

Nøyaktig hvilken mekanisme som fører til at dekstretorfan gir en terapeutisk effekt hos pasienter med pseudobulbar affekt er ikke kjent. Kinidin øker plasmanivåene av dekstretorfan ved å kompetitivt hemme cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), noe som katalyserer en større biotransformasjonsvei for dekstretorfan.

### Farmakodynamiske effekter

Dekstrometorfan er en sigma-1-reseptoragonist og en ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist. I tillegg viser den affinitet for serotonintransportøren (SERT) og for reseptoren 5-HT1B/D. Gjennom sin binding til reseptorene NMDA, sigma-1, SERT og 5-HT1B/D, tror man dekstremetorfan har en modulær effekt på neurotransmisjon som involverer glutamat, monoaminer (inkludert serotonin), samt ionekanalfunksjon.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av dekstremetorfan/kinidin for behandling av PBA ble demonstrert i tre randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde, kliniske multisenterstudier med forsøkspersoner med PBA med underliggende amyotrofisk lateral sklerose (ALS) eller multippel sklerose (MS). Kvalifiserte pasienter hadde en diagnose med PBA definert av episoder med ufrivillige, ukontrollerte følelsesutbrudd med latter og/eller gråt som er uforenlig eller uproporsjonert i forhold til emosjonell tilstand eller humør.

I alle studiene var sluttpunktet for effekt «Antall episoder med latter eller gråt» (PBA-episoder) og forsøkspersonenes score på labilitetsskalaen fra Center for Neurologic Studies (CNS-LS), et validert 7-punkts, egenadministrert spørreskjema som gir en kvantitativ måling av frekvens og alvorlighetsgrad av PBA. CNS-LS-score var fra minimum 7 (ingen symptomer) til maksimalt 35.

- Hovedstudie (07-AVR-123)

I denne placebokontrollerte 12-ukers studien, ble 326 forsøkspersoner med PBA med underliggende ALS eller MS randomisert til å få NUEDEXTA 15 mg/9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) eller placebo (n=109) i 12 uker.

Forsøkspersonene var i alderen 25 til 80 år, med en gjennomsnittsalder på omtrent 51 år. Omtrent 74 % var kaukasiske, 4 % var mørkhudede, 1 % var asiatiske og 19 % var av latinamerikansk opprinnelse. 60 % av forsøkspersonene hadde underliggende ALS og 40 % hadde underliggende MS. Alle forsøkspersonene hadde klinisk relevante symptomer på PBA, kvantifisert som en CNS-LS-score på 13 eller mer.

Gjennomsnittlig daglige PBA-episodeantall ved baseline (beregnet fra det totale antallet episoder rapportert i opptil 7 dager før behandling) var 4,7 i NUEDEXTA 23 mg/9 mg-gruppen, 6,8 i NUEDEXTA 15 mg/9 mg-gruppen og 4,5 i placebogruppen.

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

For å evaluere langtidsdata ble 253 forsøkspersoner som fullførte den dobbeltblinde studiefasen, gitt en mulighet til å delta i en åpen forlengelsesfase, hvor de fikk NUEDEXTA 23 mg/9 mg i ytterligere 84 dager.

Frekvensen av PBA-episoder, målt som «antall episoder» i begge NUEDEXTA behandlingsgruppene, ble signifikant redusert i løpet av studien ved en gradvis reduksjon på henholdsvis 47 % og 49 % i forhold til placebo (p <0,0001 for begge sammenligninger).

CNS-LS score for minste kvadrats gjennomsnitt var signifikant redusert på slutten av behandlingen i begge behandlingsgruppene sammenlignet med placebo (8,2 poengs reduksjon for NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 7,5 poengs reduksjon for NUEDEXTA 15 mg/9 mg, 5,7 poengs reduksjon for placebo). P-verdien for NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. placebo var p = 0,0002 og for NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. placebo var p = 0,008.

Den 12 uker lange åpne fasen av studien (hvor alle forsøkspersonene fikk NUEDEXTA 23 mg/9 mg), viste varighet av effekten observert i den placebokontrollerte perioden.

- Studier med høyere dosekombinasjoner av dekstretorfan/kinidin

To ytterligere fase III-studier ble gjennomført ved bruk av en høyere dosekombinasjon av dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg. Den høyere dosen med kinidin som ble brukt i disse studiene ville ha resultert i en eksponering for dekstretorfan som var omtrent 1,6 ganger større enn med NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Den første var en 4-ukers studie med forsøkspersoner med PBA med underliggende ALS, og den andre var en 12-ukers studie med forsøkspersoner med underliggende MS. I begge studiene var det primære utfallsmålet, CNS-LS, og det sekundære utfallsmålet, «antall episoder med latter og gråt», statistisk signifikant redusert av kombinasjonen dekstretorfan/kinidin.

I en 12 måneders åpen sikkerhetsstudie der også den høyere dosekombinasjonen av dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg ble brukt, ble det inkludert 553 forsøkspersoner med PBA forbundet med trettifire forskjellige nevrologiske tilstander. Omtrent 30 % av studiedeltakerne hadde andre diagnoser enn ALS og MS, inkludert slag, traumatisk hjerneskade, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og annen demens, primær lateral sklerose, progressiv bulbær parese og progressiv supranuklear parese. Kun sikkerhetsdata ble samlet i denne studien; ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

- Studier for å vurdere hjerteeffekter

Effekten av NUEDEXTA 23 mg/9 mg (i 7 påfølgende doser) på QTc-forlengelse, ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind (bortsett fra moksifloksacin), placebokontrollert og positivt kontrollert (400 mg moksifloksacin) crossover-studie av QT med 50 fastende, normale, friske menn og kvinner som er raske omsettere (CYP2D6-genotype). Gjennomsnittlige endringer i QTcF var 6,8 ms for NUEDEXTA 23 mg/9 mg og 9,1 ms for den referansepositive kontrollen (moksifloksacin). Den maksimalt gjennomsnittlige forskjellen (95 % øvre konfidensgrense) fra placebo etter baseline korreksjon var 10,2 (12,6) ms. Denne testdosen er adekvat til å representere den stabile eksponeringen hos pasienter som er raske omsettere (CYP2D6-fenotype).

Effektene av supratherapeutiske doser med dekstretorfan/kinidin (23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg, i 7 påfølgende doser) på QTc-forlengelse ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind, crossover-studie med en ytterligere åpen, positivt kontrollert (400 mg moksifloksacin)-arm med 36 friske frivillige. De maksimale gjennomsnittlige forskjellene (95 % øvre konfidensgrense) fra placebo etter baselinekorreksjon var 10,2 (14,6) og 18,4 (22,7) ms etter dekstretorfan/kinidin-doser på henholdsvis 23 mg/26 mg og 46 mg/53 mg. De supratherapeutiske dosene er adekvate til å representere økt kinidineksposering på grunn av legemiddelinteraksjoner og organfunksjon.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med NUEDEXTA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved PBA (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter enkeltvis og gjentatt administrering av dosekombinasjoner med NUEDEXTA 23 mg/9 mg, økte forsøkspersonenes eksponering for dekstretorfan omtrent 20 ganger, sammenlignet med forsøkspersoner som ble gitt dekstretorfan uten kinidin.

Etter gjentatte doser med NUEDEXTA 23 mg/9 mg og NUEDEXTA 15 mg/9 mg, nås maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) av dekstretorfan omtrent 3 til 4 timer etter dosering og den maksimale plasmakonsentrasjonen av kinidin nås omtrent 2 timer etter dosering.

Hos personer som er raske omsettere, økte de gjennomsnittlige verdiene av  $C_{max}$  og  $AUC_{0-12}$  for dekstretorfan og dekstrolfan ettersom dosen med dekstretorfan økte fra 15 til 23 mg, og de gjennomsnittlige verdiene av  $C_{max}$  og  $AUC_{0-12}$  for kinidin var like.

Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for kinidin i plasma, etter NUEDEXTA 15 mg/9 mg to ganger daglig til forsøkspersoner med PBA, var 1 til 3 % av de terapeutiske konsentrasjonene forbundet med antiarytmisk effekt (2 til 5  $\mu\text{g/ml}$ ).

NUEDEXTA kan tas samtidig med eller utenom måltider, da mat ikke påvirker eksponeringen for dekstretorfan og kinidin i noen større grad.

#### Distribusjon

Etter administrering av kombinasjonsproduktet forblir proteinbindingen hovedsakelig den samme som etter administrering av de individuelle komponentene. Dekstretorfan er omtrent 60–70 % proteinbundet, og kinidin er omtrent 80–89 % proteinbundet.

#### Biotransformasjon og eliminasjon

Dekstretorfan metaboliseres raskt av CYP2D6 til sin primære metabolitt, dekstrolfan, som raskt glukuronideres og elimineres renalt. Kinidinkomponenten av NUEDEXTA tjener som en selektiv hemmer av den CYP2D6-avhengige oksidative metabolismen av dekstretorfan og øker således plasmakonsentrasjonen av dekstretorfan. Ved forekomst av kinidin er det antatt at CYP2A4-avhengig oksidativ metabolisme spiller en større rolle i eliminasjon av dekstretorfan.

Etter administrering av NUEDEXTA 23 mg/9 mg til 14 personer som er raske omsettere, var eliminasjonshalveringstiden av dekstretorfan 18,8 timer og eliminasjonshalveringstiden av kinidin var 9,6 timer.

Kinidin metaboliseres av CYP3A4. Det finnes flere hydroksylerte metabolitter av kinidin. Hovedmetabolitten er 3-hydroksykinidin, som antas å være minst halvparten så farmakologisk aktiv som kinidin med hensyn til hjerteeffekter som QT-forlengelse. Det finnes for tiden en begrenset mengde data om omfanget av effekten av CYP3A4-hemmere på de farmakokinetiske parametrene av kinidin og dets metabolitter, inkludert potensialet for akkumulasjon ved steady state.

Når pH i urin er under 7, finner man omtrent 20 % av kinidin uendret i urinen, men dette tallet faller til så lite som 5 % når urinen er mer alkalisk. Nyreclearance involverer både glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon, denpet av (pH-avhengig) tubulær reabsorpsjon.

#### Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakonsentrasjonene av dekstretorfan og dekstrolfan er proporsjonale med dekstretorfandose i nærvær av en fast dose med kinidin, som den i NUEDEXTA.

Plasmakonsentrasjonen av kinidin er proporsjonal med kinidindosen.

#### In vitro CYP P450-interaksjonsstudier

Potensialet for at dekstretorfan og kinidin hemmer eller induserer cytokrom P450 *in vitro* ble evaluert ved bruk av humane mikrosomer. Dekstretorfan hemmet ikke (<20 % hemming) noen av de testede isoenzymene: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane levermikrosomer ved konsentrasjoner opptil 5  $\mu\text{M}$ . Kinidin hemmet ikke (<30 % hemming) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A4 i humane mikrosomer ved konsentrasjoner opptil 5  $\mu\text{M}$ . Kinidin hemmet CYP2D6 med en halvt maksimalt hemmende konsentrasjon ( $IC_{50}$ ) på mindre enn 0,05  $\mu\text{M}$ . Hverken dekstretorfan eller kinidin induserte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP2A4 i humane hepatocytter ved konsentrasjoner på opptil 4,8  $\mu\text{M}$ .

### In vitro transportør-interaksjonsstudier

Basert på resultater fra studier av transportørhemming er legemiddelinteraksjoner relatert til dekstretorfan hemming av P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 eller BSEP ikke forventet under behandling med NUDEXTA. Dekstretorfan er påvist som en svak/moderat hemmer av OCT1-transportøren *in vitro*. Den kliniske relevansen av denne observasjonen til legemidler som er OCT1-substrater, som metformin, er ikke kjent.

Basert på sitater fra litteraturen er legemiddelinteraksjoner som et resultat av kinidins hemming av OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1, og MATE2-K ikke forventet.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre pasienter*

Farmakokinetikken til dekstretorfan/kinidin er ikke systematisk undersøkt hos eldre forsøkspersoner (i alderen >65 år) selv om slike forsøkspersoner ble inkludert i det kliniske programmet (14 %  $\geq 65$  år, 2 %  $\geq 75$  år).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av 170 forsøkspersoner (148 forsøkspersoner <65 år og 22 forsøkspersoner  $\geq 65$  år) hvor dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg ble administrert, avslørte lignende farmakokinetikk hos forsøkspersoner <65 år og de som var  $\geq 65$  år.

#### *Kjønn*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på data fra 109 forsøkspersoner (75 menn; 34 kvinner) viste ingen åpenbare kjønnsforskjeller i farmakokinetikken til dekstretorfan/kinidin.

#### *Rase*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på data fra 109 forsøkspersoner (21 kaukasiske; 71 latinamerikansk opprinnelse; 18 mørkhudede) viste ingen åpenbare forskjeller i farmakokinetikken til dekstretorfan/kinidin basert på rase.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

I en studie med en kombinasjonsdose med dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg to ganger daglig hos 12 forsøkspersoner med lett (CLCR 50–80 ml/min) eller moderat (CLCR 30–50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon (6 hver), sammenlignet med 9 friske forsøkspersoner (avpasset etter kjønn, alder og vektklasse med nyresvekkede forsøkspersoner), viste forsøkspersonene liten forskjell i farmakokinetikken til kinidin eller dekstretorfan sammenlignet med friske forsøkspersoner. Dosejustering er derfor ikke påkrevet ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke foretatt studier ved bruk av dekstretorfan/kinidin på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

I en studie med en kombinasjonsdose med dekstretorfan 23 mg/kinidin 26 mg to ganger daglig hos 12 forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (som indikert av Child-Pugh metoden; 6 hver), sammenlignet med 9 friske forsøkspersoner (avpasset etter kjønn, alder og vektklasse med leversvekkede forsøkspersoner), viste forsøkspersonene med moderat nedsatt leverfunksjon lignende AUC og  $C_{max}$  og clearance for dekstretorfan som friske forsøkspersoner. Lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde liten effekt på farmakokinetikken til kinidin. Kinidinclearance påvirkes ikke, selv om det er økt distribusjon som fører til en reduksjon i eliminasjonshalveringstiden. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon viste en økt frekvens av bivirkninger. Derfor er det ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon, selv om ytterligere overvåking for bivirkninger bør vurderes hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. En økning av dosen, om nødvendig, bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene. Hverken dekstretorfan alene eller dekstretorfan/kinidin er evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Farmakogenomikk*

Kinidinkomponenten er ment å hemme CYP2D6 slik at en større eksponering for dekstretorfan kan oppnås sammenlignet med når dekstretorfan gis alene. Omtrent 7–8 % av individer med kaukasisk opprinnelse, 3–6 % av mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2–3 % av arabisk opprinnelse og 1–2 % av asiatiske opprinnelse mangler generelt evnen til å metabolisere CYP2D6-substrater og klassifiseres som langsomme omsettere (*Poor Metabolizers*, PMs). Det er ikke forventet at kinidinkomponenten vil bidra til effekten av NUEDEXTA hos langsomme omsettere, men bivirkninger av kinidinkomponenten er fortsatt mulig.

Omtrent 1–10 % av individer av kaukasisk opprinnelse, 5–30 % av mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 12–40 % av arabisk opprinnelse og 1 % av asiatiske opprinnelse viser økt metabolsk aktivitet for CYP2D6-substrater og klassifiseres som ultrasnåke omsettere (*Ultra-rapid Metabolizers*, UMs). Hos pasienter som er ultrasnåke omsettere, metaboliseres dekstretorfan raskt, noe som kan føre til lavere, potensielt subterapeutisk konsentrasjon.

### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til dekstretorfan/kinidin hos pediatrike pasienter er ikke studert (se pkt. 5.1).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for gentoksisitet eller karsinogenitet, og heller ikke nedsatt fertilitet.

I studier av embryoføtal toksisitet og utviklingstoksisitet (rotter og kaniner) med dekstretorfanhydrobromid/kinidinsulfat, ble det observert misdannelser ved middels og høye doser med redusert ossifisering ved den laveste dosen hos rotter, som er omtrent 1 og 50 ganger den humane dosen på henholdsvis 30/18 mg/dag basert på mg/m<sup>2</sup>. Dosen uten effekt hos kaniner er 2 og 60 ganger anbefalt human dose (*recommended human dose*, RHD).

Den pre- og postnatale utviklingsstudien viste en lett forsinket utvikling hos avkom ved middels og høye doser. Overlevelse og vekt hos avkommet var litt redusert ved den laveste dosen, som tilsvarte omtrent 1 til 50 ganger den humane dosen på 30/18 mg/kg basert på mg/m<sup>2</sup>, for henholdsvis dekstretorfanhydrobromid og kinidinsulfat.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Krysskarmellose natrium  
MikrokrySTALLINISK cellulose  
Kolloidal vannfri silika  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E171)  
Rødt jernoksid (E172)

#### Trykksverte

Skjellakk (20 % forestret)  
Propylenglykol  
Titandioksid (E171)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flaske i polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret polypropylenlokk. Hver flaske er pakket i en eske.

Pakningsstørrelse: 60 kapsler

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSFØLLETENSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Utgått markedsføringstillatelse



## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hver medlemsstat må innehaver av markedsføringstillatelsen samtykke til et opplæringsprogram med nasjonale kompetente myndigheter.

Etter diskusjon og samtykke med nasjonale kompetente myndigheter i hver medlemsstat hvor Nuedexta markedsføres skal innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for, både før og etter lansering, at alt helsepersonell som er forventet å foreskrive Nuedexta gis følgende:

- Preparatomtale (SmPC)
- Opplæringsmateriale for helsepersonell
- Pasientkort

Opplæringsmaterialet for helsepersonell skal hjelpe dem med innsamling og vurdering av relevante pasientopplysninger vedrørende pre-eksisterende sykdomstilstander og ledsagende legemidler før oppstart av behandling med Nuedexta. I tillegg skal opplæringsmaterialet for helsepersonell gi informasjon om følgende sikkerhetsrisikoer og hvilke tiltak som er nødvendig for å redusere risikoene:

- Bruk utenfor indikasjon
- Allergiske reaksjoner
- Hjerteeffekter (QT-forlengelse) inkludert pre-eksisterende kardiovaskulære tilstander og klinisk signifikant elektrolyttubalanse
- Legemiddelinteraksjon inkludert CYP2D6-substrater og hemmere
- Serotoninsyndrom
- Samtidig administrasjon av en sterk CYP3A4-hemmer
- Feil bruk og misbruk av legemidler

Pasientkortet skal gis til alle pasienter med anvisning om at de alltid bærer kortet med seg. Kortet skal inneholde opplysninger for varsling av alt helsepersonell som behandler pasienten at de behandles med Nuedexta og for muligheten for interaksjon når pasienten behandles med Nuedexta og en annen behandling legges til.

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE MED FLASKE (60 harde kapsler) - NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsler**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde kapsler

dekstrometorfan/kinidin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 15,41 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT (60 harde kapsler) - NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsler**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde kapsler

dekstrometorfan/kinidin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 15,41 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Utgått markedsføringstillatelse



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE MED FLASKE (60 harde kapsler) - NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsler**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde kapsler

dekstrometorfan/kinidin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 23,11 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT (60 harde kapsler) - NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsler**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde kapsler

dekstrometorfan/kinidin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 23,11 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE - NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsler: PAKNING MED 13 KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde kapsler

dekstrometorfan/kinidin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 15,41 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

13 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Får å få tilgang til kapslene:

1. Klem og hold ved flikene over og under (▼▲)
2. Trekk ut kortet til høyre (▶)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/833/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**HYLSE TIL BLISTERPAKNING (13 harde kapsler) - NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsler**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde kapsler

dekstrometorfan/kinidin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Jenson Pharmaceutical Services Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

DAG 1–7

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

BEGYNNER PÅ DAG 8

Dag 8

Dag 9

Dag 10

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde kapsler**  
**NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde kapsler**  
dekstrometorfan/kinidin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi deg videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva NUEDEXTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NUEDEXTA
3. Hvordan du bruker NUEDEXTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NUEDEXTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. Hva NUEDEXTA er og hva det brukes mot

**NUEDEXTA** er en kombinasjon av to virkestoffer:

- Dekstrometorfan virker på hjernen.
- Kinidin øker mengden av dekstrometorfan i kroppen din, ved å blokkere nedbrytingen av dekstrometorfan i leveren.

**NUEDEXTA brukes til** behandling av pseudobulbar affekt (PBA) hos voksne. PBA er en nevrologisk tilstand kjennetegnet av ufrivillige og ukontrollerte episoder med latter og/eller gråt, som ikke stemmer overens med hvordan du føler deg eller humøret ditt.

NUEDEXTA kan bidra til å redusere hvor ofte du har episoder med PBA.

### 2. Hva du må vite før du bruker NUEDEXTA

**Bruk ikke NUEDEXTA**

- dersom du er allergisk overfor dekstrometorfan, kinidin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en sykdomshistorie med lave nivåer av blodceller forårsaket av kinidin, kinin eller meflokin (dette kan forårsake at du har en tendens til å blø eller få blåmerker oftere enn normalt).
- dersom du har en sykdomshistorie med en leversykdom (hepatitt) forårsaket av kinidin.
- dersom du har en sykdomshistorie med en tilstand kalt lupuslignende syndrom forårsaket av kinidin (dette kan forårsake leddsmerter, hudutslett, overdrevent følsom hud overfor sol og generell sykdomsfølelse).
- dersom du allerede tar legemidler som inneholder kinidin, kinin eller meflokin. Disse legemidlene brukes til å behandle malaria eller problemer med hjerterytmen.
- dersom du har et hjerteproblem kalt «komplett hjerteblokk» eller «lang QT-syndrom» eller har hatt et problem med hjertet ditt kalt «torsades de pointes».

- dersom du tar et legemiddel kalt tioridazin, som brukes mot sinnslidelser, men som også kan påvirke hjertet.
- dersom du tar eller i løpet av de siste to ukene har tatt visse legemidler mot depresjon kalt monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), som fenelzin og moklobemid.

Rådfør deg med legen din hvis du er usikker om noe av det ovenstående gjelder for deg.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før og etter bruk av NUEDEXTA hvis:

- du eller et familiemedlem har eller har hatt hjertesykdom eller problemer. Dette legemidlet kan forårsake endringer i hjerterytmen. Dersom du har visse hjerteproblemer eller for tiden bruker visse andre legemidler, er det ikke sikkert NUEDEXTA er egnet for deg, eller det kan hende legen din vil overvåke hjerteaktiviteten din når du begynner med NUEDEXTA.
- du opplever symptomer som hjerteklapp eller besvimelse, noe som kan være et tegn på hjerteproblemer.
- du utvikler symptomer på en allergisk reaksjon som hevelse i strupen eller tungen, pustevansker, svimmelhet, feber, utslett eller elveblest etter å ha tatt dette legemidlet.
- du opplever symptomer som blåmerker, blødninger under huden, neseblødning og/eller blødende tannkjøtt, da dette kan være et tegn på lavt nivå av blodceller kalt blodplater (trombocytopeni).
- du opplever symptomer som gulfarging av huden og øynene, mørk urin, kvalme eller oppkast, tap av appetitt, buksmerter og feber, da dette kan være et tegn på legemiddelfremkalt hepatitt (leverbetennelse).
- du har en tilstand kalt myasthenia gravis (en autoimmun nerve- og muskelsykdom) som forårsaker muskelsvakhet og utmattelse.
- du har problemer med leveren eller nyrene dine. Avhengig av alvorlighetsgraden av problemene dine, kan det hende legen din vil evaluere om dette legemidlet er egnet for deg og følge deg nøye for mulige bivirkninger.
- du har en tendens til å falle. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet og det kan hende legen din må diskutere egnede forholdsregler for å redusere risikoen for fall.
- du har på et eller annet tidspunkt hatt en alvorlig tilstand kalt «serotoninsyndrom», som kan være forårsaket av visse legemidler, f.eks. antidepressive legemidler. Symptomer på serotoninsyndrom omfatter uro, høyt blodtrykk, rastløshet, spasmer og rykninger i muskler, høy kroppstemperatur, kraftig svetting, skjelving og risting.
- du har en sykdomshistorie med narkotikamisbruk. Legen din vil følge deg nøye med tanke på tegn på misbruk eller feilbruk av NUEDEXTA.

**Slutt å ta NUEDEXTA og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis noen av de ovennevnte symptomene forekommer.**

### Barn og ungdom

NUEDEXTA bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og NUEDEXTA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er veldig viktig at du informerer legen din hvis du tar noen av legemidlene oppført nedenfor, da disse legemidlene aldri skal tas mens du tar NUEDEXTA:

- legemidler som inneholder kinidin, kinin eller meflokin. Dette er legemidler som brukes til behandling av malaria eller problemer med hjerterytmen,
- tioridazin, et legemiddel som brukes til behandling av schizofreni og psykose, som kan påvirke hjertet,
- visse legemidler mot depresjon, kalt monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, for eksempel felenzin og moklobemid). Ikke ta NUEDEXTA hvis du har tatt disse antidepressive

legemidlene i løpet av de siste to ukene, og la det gå minst 14 dager etter at du har sluttet med NUEDEXTA før du starter med en MAO-hemmer.

Informer legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene, da legen din vil følge deg nøye med tanke på bivirkninger:

- legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol, flukonazol
- legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon og AIDS, som atazanavir, idinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, amprenavir, fosamprenavir
- legemidler som brukes til behandling av bakterielle infeksjoner, inkludert tuberkulose, som inneholder klaritromycin, telitromycin, erytromycin og rifampicin
- legemidler som brukes til å behandle forskjellige hjertetilstander, som diltiazem, verapamil, digoksin, flekainid og betablokkere (som metoprolol)
- legemidler som brukes til å forhindre kvalme og oppkast under kjemoterapi og etter kirurgi, som aprepitant
- visse legemidler som brukes til å behandle depresjon, inkludert nortriptylin, desipramin, paroksetin, imipramin og amitriptylin, nefazodon
- johannesurt, et naturligemiddel som brukes til å behandle depresjon
- legemidler som brukes til å behandle schizofreni og andre psykotiske lidelser, som haloperidol, perfenazin, aripiprazol og klorpromazin
- visse legemidler som brukes til å forhindre blodpropper hos pasienter med hjertelidelser og risiko for slag, som tikagrelor og dabigatraneteksilat
- tamoksifen, som brukes til å behandle eller forebygge noen krefttyper
- atomoksetin, som brukes til å behandle ADHD (oppmerksomhetsforstyrrelse med hyperaktivitet)
- legemidler som brukes til å redusere smerter og/eller hoste, som kodein og hydrokodon
- legemidler som brukes til å behandle epilepsi eller krampeanfall, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital

Legen vil overvåke deg nøye for bivirkninger og heller det kan hende legen vil justere dosen av det andre legemidlet eller NUEDEXTA.

### **Inntak av NUEDEXTA sammen med mat, drikke og alkohol**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt mens du tar NUEDEXTA da dette kan øke sannsynligheten for alvorlige bivirkninger.

Vær forsiktig hvis du drikker alkohol mens du tar NUEDEXTA, da dette kan øke risikoen for bivirkninger som svimmelhet og søvnighet.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, eller hvis du ikke bruker sikker prevensjon.

Bruk av NUEDEXTA er ikke anbefalt når du er gravid eller hvis du er en fruktbar kvinne som ikke bruker prevensjon fordi det kan forårsake skade på det ufødte barnet. Legen din vil diskutere risiko og fordeler ved bruk av dette legemidlet med deg.

Det er ukjent om virkestoffene i NUEDEXTA blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Legen din vil avgjøre om du skal ta dette legemidlet mens du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

NUEDEXTA kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever dette, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

### **NUEDEXTA inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker NUEDEXTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Behandlingsstart (første 4 uker):

Legen vil starte behandlingen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsler, som skal tas på følgende måte:

- I de første syv dagene av behandlingen: én kapsel per dag, tatt om morgenen.
- Fra den åttende dagen av behandlingen og fremover: to kapsler per dag, én om morgenen og én om kvelden, med 12 timers mellomrom.

#### Etter 4 uker:

Legen vil foreta en grundig evaluering av deg. Avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen, kan legen enten beslutte:

- å fortsette behandlingen med NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsler, eller
- å gi deg en høyere dose og foreskrive NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsler til deg.

Uansett hvilken styrke NUEDEXTA som er foreskrevet deg:

- fortsett behandlingen med: to kapsler per dag (én kapsel hver 12. time).

#### Bruk hos eldre personer

Det er ikke nødvendig å justere dosen av NUEDEXTA hos eldre pasienter.

#### Hvordan du bruker NUEDEXTA

Kapselen skal tas oralt (gjennom munnen) enten med eller uten mat, til omtrent samme tid hver dag. Når du tar to kapsler i løpet av 24 timer, skal du la det gå minst 12 timer mellom hver dose.

#### **Dersom du tar for mye NUEDEXTA**

Dersom du har tatt flere kapsler enn du skal, må du rådføre deg med legen din umiddelbart. Bivirkninger som er sett med dette legemidlet kan forekomme oftere eller kan forverres, og det kan hende legen din vil foreta noen undersøkelser og overvåke deg mer nøye.

Bivirkninger fra en overdose med deksmetorfan inkluderer kvalme, oppkast, apati, koma, respirasjonsdepresjon (svakke pusting), anfall, økt hjerterytme, økt irritabilitet og toksisk psykose. Andre effekter inkluderer tap av koordinerte bevegelser (ataksi), ufrivillige øyebevegelser (nystagmus), overdrevne sammentrekninger i muskler (dystoni), tåkesyn og endringer i muskelreflekser. Deksmetorfan kan øke risikoen for serotonin syndrom (*se Advarsler og forsiktighetsregler og Mulige bivirkninger*).

Symptomer på overdose av kinidin inkluderer uregelmessig hjerterytme og lavt blodtrykk, og kan også inkludere oppkast, diaré, øresus, tap av høyfrekvent hørsel, svimmelhet (vertigo), tåkesyn, dobbeltsyn, økt følelse overfor lys, hodepine, forvirring og delirium (kjennetegnet av oppmerksomhetssvikt, dårlig hukommelse, desorientering, svekket taleevne).

#### **Dersom du har glemt å ta NUEDEXTA**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose, hvis du glemmer å ta 1 eller flere kapsler. Ta den neste dosen din til vanlig tid og sørg for at det går omtrent 12 timer mellom to doser.

#### **Dersom du avbryter behandling med NUEDEXTA**

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen din først, selv om du begynner å føle deg bedre. Avbrudd i behandlingen kan føre til at symptomene dine kommer tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er lette til moderate. Enkelte bivirkninger kan imidlertid være alvorligere og kan kreve behandling.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever alvorlige symptomer som uro, høyt blodtrykk, rastløshet, spasmer og rykninger i muskler, høy kroppstemperatur, kraftig svetting, skjelving og risting. Disse kan være et tegn på en alvorlig tilstand kalt «serotoninsyndrom».

Informér legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende:

- kraftig muskelstivhet (spastisitet)
- meget langsom eller overfladisk pust (hemmet pusterefleks) og/eller at du blir blå.

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale sykdommer (som diaré, kvalme), nevrologiske sykdommer (som svimmelhet, hodepine, søvnighet) og utmattelse.

**Dersom noe av det ovennevnte forekommer, må du stoppe å ta kapslene og informere legen din umiddelbart**

En liste over alle andre bivirkninger står oppført nedenfor:

##### **Vanlige bivirkninger**

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- diaré, kvalme
- svimmelhet, hodepine, søvnighet
- utmattelse

##### **Mindre vanlige bivirkninger**

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- nedsatt appetitt
- angst
- forstyrret smakssans (dysgeusi), søvnighet (hypersomni), muskelspastisitet, besvimelse (synkope), falling
- reisesyke, øresus (tinnitus)
- hjerteproblemer, som langsomme, raske eller uregelmessige hjerteslag, eller forandrede resultater på EKG (elektrokardiogram – forlenget QT)
- buksmerter, forstoppelse, tørr munn, luft i magen (flatulens), magesbesvær, oppkast
- økt mengde leverenzymmer (GGT, ASAT, ALAT)
- utslett
- muskelspasmer
- svakhet (asteni), irritabilitet

##### **Sjeldne**

(kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- tap av appetitt (anoreksi)
- skjæring av tenner (bruksisme), forvirring, nedstemthet, depresjon, desorientering (f.eks. problemer med tids- og retningssans og gjenkjennelse av personer og steder), tidlig oppvåkning om morgenen, redusert evne til å uttrykke følelser (flat affekt), hallusinasjoner, impulsiv oppførsel, likegyldighet, søvnløshet, rastløshet, søvnforstyrrelser
- balanseforstyrrelser, unormal koordinasjon, taleproblemer (dysartri), bevegelsesforstyrrelser, prikking eller nummenhet (parestesi), tap av følelse eller funksjon i bena (paraparese), kraftig tretthet/sløvheter (sedasjon)
- dobbeltsyn, tåkesyn
- hjerteinfarkt (myokardinfarkt), hjerteklapp

- neseblødning, halssmerter, svært langsom eller overfladisk pust (hemmet pusterefleks), rennende nese, gjesping
- unormal avføring, fordøyelsesbesvær, betennelse i magens slimhinne (gastritt), nummenhet og unormal følelse i munnen, smerte i endetarmen, tørr tunge
- gallesteiner, økt nivå av bilirubin i blodet, unormal leverfunksjonstest
- rødhet i huden (erytem), kraftig svetting (hyperhidrose), følelsetap eller nummenhet i ansiktet, nattsvetting
- muskel-skjelettstivhet, muskelsmerter (myalgi), nakkesmerter, smerter i lemmer
- unormalt hyppig vannlating på dagtid
- seksuell dysfunksjon
- ubehag i brystet, brystsmerter, frysninger, varmfølelse, forstyrret ganglag (vanskeligheter med å gå), influensalignende sykdom, feber, redusert oksygennivå i blodet
- knokkelbrudd (skjelettskade)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer NUEDEXTA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken, blisterpakningen og esken etter Utløpsdato og EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller vannrenn med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av NUEDEXTA**

- Virkestoffer er:  
Hver NUEDEXTA 15 mg/9 mg kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 15,41 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.  
Hver NUEDEXTA 23 mg/9 mg kapsel inneholder dekstrometorfanhydrobromidmonohydrat, tilsvarende 23,11 mg dekstrometorfan og kinidinsulfatdihydrat, tilsvarende 8,69 mg kinidin.
- Andre innholdsstoffer er krysskarmellosenatrium, krystallinsk cellulose, kolloidal silika, laktosemonohydrat, magnesiumstearat og gelatin, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), trykksverte (skjellakk, propylenglykol, titandioksid (171)).

### **Hvordan NUEDEXTA ser ut og innholdet i pakningen**

Hver flaske består av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lokk i polypropylen, og inneholder 60 harde kapsler. Hver flaske leveres i en eske.

*Kun for NUEDEXTA 15 mg/9 mg:* Blisterpakning bestående av PVC-basert klar film forseglet med aluminiumsfolie, og inneholder 13 harde kapsler. Hver blisterpakning er pakket i en hylse. Denne pakningen er ment for bruk i de første 10 dagene av behandlingen.

*Beskrivelse:*

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg er en mursteinsrød gelatinkapsel, størrelse 1 med «DMQ / 20–10» trykket i hvitt blekk på kapselen.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg er en mursteinsrød gelatinkapsel, størrelse 1 med «DMQ / 30–10» trykket i hvitt blekk på kapselen og tre hvite bånd rundt omkretsen.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse