

ANHANG 1

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 15,41 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 119,1 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ziegelrote Gelatinekapsel, Größe 1, mit dem Aufdruck „DMQ/20-10“ in weißer Drucktinte auf der Kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NUEDEXTA wird zur symptomatischen Behandlung der pseudobulbären Affektstörung (PBA) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit wurde nur bei Patienten mit zugrundeliegender amyotropher Lateralsklerose oder multipler Sklerose untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt NUEDEXTA 15 mg/9 mg einmal täglich. Nachstehend ist der empfohlene Plan zur Dosistitration aufgeführt:

Woche 1 (Tag 1-7):

Der Patient sollte in den ersten 7 Tagen einmal täglich morgens eine Kapsel NUEDEXTA 15 mg/9 mg einnehmen.

- Woche 2-4 (Tag 8-28):

Der Patient sollte 21 Tage lang zweimal täglich, morgens und abends im Abstand von 12 Stunden, jeweils eine Kapsel NUEDEXTA 15 mg/9 mg einnehmen.

- Ab Woche 4:

Wenn das klinische Ansprechen auf NUEDEXTA 15 mg/9 mg ausreichend ist, sollte die in den Wochen 2-4 eingenommene Dosis beibehalten werden.

Wenn das klinische Ansprechen auf NUEDEXTA 15 mg/9 mg unzureichend ist, sollte NUEDEXTA 23 mg/9 mg zur zweimal täglichen Einnahme, morgens und abends im Abstand von 12 Stunden, verordnet werden.

Die Tageshöchstdosis ab Woche 4 beträgt zweimal täglich NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollten die Patienten keine zusätzliche Dosis, sondern die verordnete nächste Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Es sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 2 Kapseln eingenommen werden, wobei zwischen den Dosen 12 Stunden liegen sollten.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Die klinischen Studien umfassten keine ausreichende Anzahl an Patienten ≥ 65 Jahren, um eindeutig zu bestimmen, ob sie in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit anders ansprechen. Eine populationspharmakokinetische Analyse ließ eine ähnliche Pharmakokinetik bei Patienten < 65 Jahren und jenen ≥ 65 Jahren (siehe Abschnitt 5.2) erkennen.

Patienten mit Funktionsstörung von Nieren und Leber

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings bestand eine Tendenz zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher wird bei diesen Patienten zu einer zusätzlichen Überwachung geraten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73 m²) sollten die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels in Hinblick auf die medizinische Notwendigkeit abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP2D6-Genotyp

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit fehlender Aktivität des CYP2D6-Enzyms (Langsam-Metabolisierer) nicht erforderlich. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit erhöhter CYP2D6-Aktivität (Ultraschnell-Metabolisierer) nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei unzureichendem klinischen Ansprechen siehe den empfohlenen Plan zur Dosistitrierung.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „symptomatische Behandlung der pseudobulbären Affektstörung“ keinen relevanten Nutzen von NUEDEXTA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Wenn zwei Kapseln innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden, beträgt das empfohlene Dosierungsintervall 12 Stunden. Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einer durch Chinidin, Chinin oder Mefloquin induzierten Thrombozytopenie, Hepatitis, Knochenmarkdepression oder Lupus-ähnlichem Syndrom in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die gleichzeitig mit Chinidin, Chinin oder Mefloquin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit verlängertem QT-Intervall, kongenitalem QT-Syndrom oder mit Hinweisen auf eine Torsade-de-pointes-Tachykardie in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die gleichzeitig mit Thioridazin behandelt werden. Hierbei handelt es sich um ein Arzneimittel, das signifikant das QT-Intervall verlängert und hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert wird. Eine Wechselwirkung mit NUEDEXTA kann zu einer erhöhten Wirkung auf das QT-Intervall führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Patienten mit totalem atrioventrikulärem Block (AV-Block) ohne implantierten Herzschrittmacher oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen totalen AV-Block (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) einnehmen oder in den vorangegangenen 14 Tagen eingenommen haben, aufgrund des Risikos schwerer und möglicherweise tödlich verlaufender Arzneimittelwechselwirkungen, einschließlich Serotoninsyndrom. Die Behandlung mit einem MAO-Hemmer sollte frühestens 14 Tage nach Absetzen von NUEDEXTA begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NUEDEXTA ist ausschließlich für die Behandlung von PBA geeignet, nicht aber für andere Ursachen emotionaler Labilität. PBA entsteht infolge einer neurologischen Erkrankung, die auf das Gehirn wirkt, oder einer Gehirnverletzung und definiert sich durch Episoden unfreiwilliger, unkontrollierbarer emotionaler Gefühlsäußerungen von Lachen und/oder Weinen, die dem emotionalen Zustand oder der Stimmung des Patienten nicht entsprechen oder dazu unverhältnismäßig sind. Bevor die Behandlung mit NUEDEXTA begonnen wird, müssen die Patienten gründlich untersucht werden, um die Diagnose der PBA zu bestätigen. Grundlegend für die Diagnose ist das Bestehen einer zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung, die bekanntermaßen zu PBA führt, sowie die Bestätigung, dass die Episoden emotionaler Gefühlsäußerungen nicht den emotionalen Zustand oder die Stimmung des Patienten widerspiegeln.

Thrombozytopenie

Chinidin kann bei höheren Dosen als in NUEDEXTA eine immunvermittelte Thrombozytopenie verursachen, die schwer oder tödlich verlaufen kann. Das Risiko einer Thrombozytopenie in Zusammenhang mit der niedrigeren Dosis von Chinidin in NUEDEXTA ist nicht bekannt. Nicht spezifische Symptome wie etwa Schwindel, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, können einer Thrombozytopenie vorausgehen oder währenddessen auftreten. NUEDEXTA muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn eine Thrombozytopenie auftritt, es sei denn, die Thrombozytopenie ist eindeutig nicht arzneimittelbedingt. Ebenso darf die Behandlung mit diesem Arzneimittel bei sensibilisierten Patienten nicht erneut aufgenommen werden, da eine Thrombozytopenie, die schneller und schwerer als die ursprüngliche Episode ist, auftreten kann. Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn Verdacht auf eine immunvermittelte Thrombozytopenie, bedingt durch einen strukturell verwandten Wirkstoff, einschließlich Chinidin und Mefloquin, besteht, da eine Kreuzsensibilität auftreten kann. Mit Chinidin assoziierte Thrombozytopenien bilden sich in der Regel, aber nicht immer, innerhalb von wenigen Tagen nach Absetzen des sensibilisierenden Arzneimittels zurück.

Andere Überempfindlichkeitsreaktionen

Chinidin war in höheren Dosen auch mit Lupus-ähnlichem Syndrom, einschließlich Polyarthrit, und manchmal mit einem positiven Test auf antinukleäre Antikörper assoziiert. Andere in Zusammenhang stehende Reaktionen sind Ausschlag, Bronchospasmus, Lymphadenopathie, hämolytische Anämie, Vaskulitis, Uveitis, Angioödem, Agranulozytose, Sicca-Syndrom, Myalgie, erhöhte Serumspiegel der Enzyme im Skelettmuskel und Pneumonitis. Dextromethorphan kann ebenfalls mit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Urtikaria, Angioödem und Kurzatmigkeit, assoziiert sein.

Lebertoxizität

Bei Patienten, die Chinidin erhalten hatten, wurde über Hepatitis, einschließlich granulomatöser Hepatitis, berichtet, die im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen der Therapie auftrat. Fieber kann ein auftretendes Symptom sein. Es können auch eine Thrombozytopenie oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit auftreten. NUEDEXTA muss abgesetzt werden, wenn eine Hepatitis auftritt, es sei denn, sie ist eindeutig nicht behandlungsbedingt. In den meisten Fällen bildet sie sich zurück, wenn Chinidin abgesetzt wird.

Kardiale Wirkungen

NUEDEXTA hat das Potenzial, zu einer QTc-Verlängerung und somit zu einer Torsade-de-pointes-Tachykardie zu führen. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor Beginn der Therapie korrigiert werden. Die Kalium- und Magnesiumspiegel im Serum sollten, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung überwacht werden. Wenn die Behandlung mit NUEDEXTA bei Patienten, die einem Risiko einer QT-Verlängerung unterliegen, begonnen wird, sollte eine elektrokardiographische Untersuchung (EKG) des QT-Intervalls vor Behandlungsbeginn und 2 Stunden nach der ersten Dosis, im Nüchternzustand eingenommen (Annäherung an die T_{max} von Chinidin), durchgeführt werden. Dies umfasst Patienten mit abnormaler QT-Zeit in der Familienanamnese, Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die das QT-Intervall verlängern, und Patienten mit Linksherzhypertrophie (LVH) und/oder Funktionsstörung des linken Ventrikels (LVD). LVH und LVD treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischer Hypertonie, bekannter koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall in der Anamnese auf.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern und hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe unten), sind potenziell besonders bedenklich. Die gleichzeitige Gabe von Thioridazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Anwendung von NUEDEXTA in Kombination mit Flecainid, Chlorpromazin und Haloperidol ist Vorsicht geboten. Die Wirkung der Kombination auf das QTc-Intervall des Patienten sollte mittels EKG vor und nach der Dosisgabe untersucht werden.

Es sollte eine erneute EKG-Untersuchung durchgeführt werden, wenn sich die Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung während der Behandlung mit NUEDEXTA signifikant ändern. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen hinweisen könnten, z. B. Synkope oder Palpitationen, sollte NUEDEXTA abgesetzt werden, bis der Patient weiteren Untersuchungen unterzogen worden ist.

Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Substraten/-Hemmern

Das Chinidin in NUEDEXTA hemmt bei Patienten mit nicht anderweitig genetisch fehlendem CYP2D6 oder verminderter CYP2D6-Aktivität („CYP2D6-Langsam-Metabolisierer“ siehe „Pharmakogenomik“ in Abschnitt 5.2) das Enzym CYP2D6. Aufgrund dieser Wirkung auf CYP2D6 kann die Akkumulierung der Muttersubstanzen und/oder das Fehlen der Bildung des aktiven Metaboliten die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der Arzneimittel, die gleichzeitig mit NUEDEXTA angewendet werden und von CYP2D6 metabolisiert werden, beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Arzneimittel, die vom CYP2D6-Metabolismus abhängig sind, insbesondere jene mit relativ geringer therapeutischer Breite, sollten im Allgemeinen während der Behandlung mit NUEDEXTA vermieden werden. Die Patienten müssen entsprechend angewiesen werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines CYP2D6-Substrats als erforderlich erachtet wird, sollte die Dosis des CYP2D6-Substrats in geeigneter Weise entsprechend der Pharmakokinetik des beteiligten Substrats gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Überprüfung der derzeitigen Arzneimittel des Patienten ist essenzieller Teil der Untersuchung von Patienten, bei denen eine Behandlung mit NUEDEXTA beabsichtigt ist.

Serotoninsyndrom

Wenn NUEDEXTA zusammen mit anderen serotoninergen Arzneimitteln angewendet wird, kann das Risiko eines „Serotoninsyndroms“ aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung erhöht

sein. Symptome eines Serotoninsyndroms sind veränderter Gemütszustand, Hypertonie, Unruhe, Myoklonus, Hyperthermie, Hyperreflexie, Diaphoresis, Zittern und Tremor. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn diese Symptome auftreten. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Trizyklische Antidepressiva (TZA, z. B. Desipramin, Nortriptylin, Imipramin, Amitriptylin) werden durch CYP2D6 metabolisiert und unterliegen daher ebenfalls pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Chinidin. Angesichts der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen wird die gleichzeitige Anwendung von NUEDEXTA und TZA aufgrund des erhöhten Risikos eines Serotoninsyndroms nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt werden.

Schwindelgefühl

NUEDEXTA kann zu Schwindelgefühl führen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollten Vorsichtsmaßnahmen zur Senkung des Sturzrisikos ergriffen werden, insbesondere bei Patienten mit motorischer Einschränkung, die den Gang betrifft, oder Stürzen in der Anamnese.

Anticholinerge Wirkungen von Chinidin

Patienten sollten bei Myasthenia gravis und anderen Erkrankungen, die durch anticholinerge Wirkungen negativ beeinflusst werden können, in Hinblick auf eine Verschlechterung des klinischen Zustandes überwacht werden.

Drogenmissbrauch und -abhängigkeit

Dextromethorphan ist ein nicht kompetitiver NMDA-Antagonist mit geringer Affinität und Sigma-1-Rezeptor-Agonist, der nicht systematisch bei Tieren oder Menschen hinsichtlich seines Potenzials für Missbrauch, Toleranz oder körperliche Abhängigkeit untersucht wurde. Es wurden jedoch Fälle von Dextromethorphan-Missbrauch berichtet, insbesondere bei Jugendlichen.

Aufgrund der Möglichkeit eines Dextromethorphan-Missbrauchs sollten Ärzte die Patienten hinsichtlich Drogenmissbrauch in der Anamnese beurteilen und entsprechende Patienten engmaschig in Hinblick auf Zeichen von Missbrauch (z. B. Entwicklung von Toleranz, Dosiserhöhungen, wirkstoffsuchendes Verhalten) beobachten.

Darüber hinaus sollte langfristig das Aufrechterhalten der klinischen Wirkung von NUEDEXTA beim Patienten unter Berücksichtigung der Verträglichkeit regelmäßig überwacht werden, um den andauernden Nutzen des Arzneimittels zu überprüfen.

Lactose-Warnhinweis

NUEDEXTA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten NUEDEXTA nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

MAO-Hemmer

NUEDEXTA darf aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer), wie etwa Phenelzin und Moclobemid, oder bei Patienten, die in den vorausgegangenen 14 Tagen MAO-Hemmer eingenommen haben, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

CYP3A4-Hemmer

Chinidin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen, kann erwartungsgemäß die Plasmaspiegel von Chinidin erhöhen, was das Risiko bezüglich einer QTc-Verlängerung erhöhen könnte. Starke und mäßige CYP3A4-Hemmer sollten während der Behandlung mit NUEDEXTA vermieden werden. Dies sind einschließlic, aber nicht ausschließlic Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir,

Saquinavir, Telithromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit einem starken oder mäßigen CYP3A4-Hemmer als erforderlich erachtet wird, wird empfohlen, vor Einnahme von NUEDEXTA und danach zu (einem) angemessenen Zeitpunkt(en) eine elektrokardiographische Untersuchung (EKG) des QT-Intervalls durchzuführen.

Leberenzym-Induktoren

Chinidin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut/*Hypericum perforatum*) können den Metabolismus von Chinidin beschleunigen, was zu verminderten Plasmakonzentrationen und somit zu einer verminderten Hemmung von CYP2D6 führt. Dies kann zu verminderten, potenziell subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und einer verminderten Wirksamkeit von NUEDEXTA führen.

CYP2D6-Substrate

Chinidin ist ein starker CYP2D6-Hemmer. Die Behandlung mit NUEDEXTA kann daher zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer Akkumulierung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die einem extensiven CYP2D6-Metabolismus unterliegen, führen. CYP2D6-Substrate umfassen bestimmte Beta-Blocker, wie Metoprolol, Antipsychotika, wie Haloperidol, Perphenazin und Aripiprazol, Antidepressiva, wie Nortriptylin, Imipramin, Amitriptylin und Desipramin, das Chemotherapeutikum Tamoxifen und den Noradrenalin-Transporter-Hemmer Atomoxetin. Thioridazin, ein CYP2D6-Substrat, das auch das QT-Intervall verlängert, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Flecainid, Chlorpromazin oder Haloperidol (CYP2D6-Substrate, die auch das QT-Intervall verlängern) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Prodrugs, deren Wirkungen durch CYP2D6-produzierte Metaboliten vermittelt werden (z. B. Codein oder Hydrocodon, deren analgetische und antitussive Wirkung durch Morphin bzw. Hydromorphon vermittelt wird), kann die Wirksamkeit durch NUEDEXTA aufgrund der Hemmung von CYP2D6 und somit der beeinträchtigten Bildung des aktiven Metaboliten substantiell verringert werden.

Die Arzneimittelwechselwirkungen mit Desipramin und Paroxetin wurden in kontrollierten klinischen Studien mit einer höheren Dosiskombination von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) als in diesem Arzneimittel untersucht. Die Ergebnisse der Studie sind nachstehend aufgeführt. Es wurden keine weiteren Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP2D6-Substraten systematisch untersucht.

Desipramin (CYP2D6-Substrat)

Das trizyklische Antidepressivum Desipramin wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert. Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie zwischen einer höheren Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) und Desipramin 25 mg durchgeführt. Die Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin erhöhte die Steady-State-Spiegel von Desipramin um etwa das 8-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von NUEDEXTA und TZA wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Paroxetin (CYP2D6-Hemmer und -Substrat)

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert und ist außerdem ein starker CYP2D6-Hemmer. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie wurde zur höheren Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) Paroxetin im Steady-State hinzugegeben. Die Paroxetin-Exposition (AUC_{0-24}) erhöhte sich um das 1,7-Fache und die C_{max} um das 1,5-Fache. Wenn NUEDEXTA und Paroxetin zur gleichzeitigen Anwendung verordnet werden, sollte die Anfangsdosis von Paroxetin reduziert werden. Die Paroxetin-Dosis kann danach basierend auf dem klinischen Ansprechen angepasst werden. Allerdings wird eine Dosierung von mehr als 35 mg/Tag nicht empfohlen.

NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantin)

Sowohl Dextromethorphan als auch Memantin sind Antagonisten des *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA-Rezeptor), was bei gleichzeitiger Gabe theoretisch zu einer additiven Wirkung auf NMDA-Rezeptoren und potenziell zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen führen könnte. Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie zwischen einer höheren Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) und Memantin 20 mg/Tag durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Unterschied bei den Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und Dextrophan vor und nach der Einnahme von Memantin und es zeigte sich keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Memantin vor und nach der Einnahme von Dextromethorphan/Chinidin. Die Plasmakonzentrationen von Chinidin erhöhten sich um 20-30 %, wenn Memantin hinzugegeben wurde. Es zeigten sich keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen.

Digoxin und andere P-Glykoprotein-Substrate

Chinidin ist ein Hemmer des P-Glykoproteins. Die gleichzeitige Gabe von Chinidin und Digoxin, einem P-Glykoprotein-Substrat, führt zu bis zu verdoppelten Digoxin-Spiegeln im Serum. Die Digoxin-Spiegel im Plasma sollten bei Patienten, die gleichzeitig NUEDEXTA einnehmen, engmaschig überwacht werden. Die Digoxin-Dosis sollte, falls erforderlich, reduziert werden. Weitere P-Glykoprotein-Substrate, bei denen eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen werden kann, sind Ticagrelor und Dabigatranetexilat.

Alkohol

Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirkenden Arzneimitteln eingenommen wird, die das Risiko von Nebenwirkungen, wie etwa Somnolenz und Schwindelgefühl, erhöhen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von NUEDEXTA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien (bei Ratten und Kaninchen) haben eine Entwicklungstoxizität, einschließlich Teratogenität und Embryoletalität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da dieses Arzneimittel zu einer Schädigung des Feten führen kann, wird es während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

Chinidin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Dextromethorphan in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit NUEDEXTA unterbrochen/abgesetzt werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurde kein Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NUEDEXTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten auf das Potenzial für ZNS-Wirkungen wie Somnolenz, Schwindelgefühl und Synkope oder beeinträchtigte Sehkraft (siehe Abschnitt 4.8) hingewiesen werden und angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome bei ihnen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von NUEDEXTA wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie über 12 Wochen bei 326 PBA-Patienten mit zugrundeliegender myotropher Lateralsklerose (ALS) (60 %) oder multipler Sklerose (MS) (40 %) und in einer unverblindeten Extensionsphase zur Nachbeobachtung mit einer Patienten-Untergruppe dieser Studie (253 Patienten) über weitere 84 Tage untersucht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (wie etwa Diarrhö, Übelkeit), Erkrankungen des Nervensystems (wie etwa Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz) und Ermüdung.

Unter NUEDEXTA wurden folgende schwere Nebenwirkungen berichtet: Muskelspastik, Atemdepression und herabgesetzte Sauerstoffsättigung im Blut.

Zehn Patienten setzten die Studienbehandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, einer dieser Patienten aufgrund einer schweren Nebenwirkung (Verschlechterung von Muskelspastik).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der placebokontrollierten Phase und in der unverblindeten Extensionsphase der oben genannten klinischen Studie zumindest als möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung mit NUEDEXTA stehend erachtet wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$)
- häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)
- selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)
- sehr selten ($< 1/10\,000$)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Appetitminderung
	Selten	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
	Selten	Zähneknirschen, Verwirrheitszustand, depressive Verstimmung, Depression, Orientierungsstörung, frühmorgendliches Erwachen, flacher Affekt, Halluzinationen, impulsives Verhalten, Gleichgültigkeit, Schlaflosigkeit, Unruhe, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz
	Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Hypersomnie, Muskelspastik, Synkope, Stürze
	Selten	Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, Dysarthrie, motorische Funktionsstörung, Parästhesie, Paraparese, Sedierung
Augenerkrankungen	Selten	Doppeltsehen, Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Kinetose, Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Atrioventrikulärer Block ersten Grades, Elektrokardiogramm QT-Verlängerung

	Selten	Myokardinfarkt, Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Selten	Epistaxis, Pharyngolarygealschmerzen, Atemdepression, Rhinorrhö, Gähnen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit
	Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz, Magenbeschwerden, Erbrechen
	Selten	Stuhlveränderungen, Dyspepsie, Gastritis, orale Hypoästhesie, orale Parästhesie, Proktalgie, trockene Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte (GGT, AST, ALT)
	Selten	Cholelithiasis, erhöhte Bilirubinwerte im Blut, Leberfunktionstest anomal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
	Selten	Erythem, Hyperhidrosis, Gesichtshypästhesie, nächtliche Schweißausbrüche
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
	Selten	Muskuloskelettale Steifigkeit, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Sexuelle Funktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Astenie, Reizbarkeit
	Selten	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Schüttelfrost, Wärmegefühl, Gangstörung, grippeähnliche Erkrankungen, Fieber, herabgesetzte Sauerstoffsättigung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Selten	Skelettverletzungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Beurteilung und Behandlung einer Überdosierung basiert auf der Erfahrung mit den einzelnen Bestandteilen, Dextromethorphan und Chinidin. Der Metabolismus von Dextromethorphan wird von Chinidin gehemmt, sodass Nebenwirkungen einer Überdosierung von NUEDEXTA schwerer oder länger anhaltend als bei einer Überdosierung von Dextromethorphan allein sein können.

Während der Entwicklung dieses Arzneimittels wurden Dosiskombinationen von Dextromethorphan/Chinidin mit einer bis zu 6-fach höheren Dextromethorphan-Dosis und einer bis zu 12-fach höheren Chinidin-Dosis untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte bis mittelschwere Übelkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen.

Dextromethorphan

Nebenwirkungen einer Überdosierung von Dextromethorphan sind Übelkeit, Erbrechen, Stupor, Koma, Atemdepression, Krampfanfälle, Tachykardie, Übererregbarkeit und toxische Psychose. Weitere Nebenwirkungen sind Ataxie, Nystagmus, Dystonie, verschwommenes Sehen und Veränderungen der Muskelreflexe. Dextromethorphan kann das Risiko eines Serotoninsyndroms erhöhen. Dieses Risiko wird durch eine Überdosierung erhöht, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von anderen serotonergen Wirkstoffen, SSRI oder trizyklischen Antidepressiva.

Chinidin

Die wichtigsten Wirkungen einer akuten Überdosierung sind ventrikuläre Arrhythmien und Hypotonie. Andere Zeichen und Symptome einer Überdosierung können Erbrechen, Diarrhoe, Tinnitus, Hochfrequenz-Hörverlust, Vertigo, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Photomobilität, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Delirium sein.

Obwohl therapeutische Dosen von Chinidin zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Malaria im Allgemeinen ≥ 10 -fach höher als die Chinidin-Dosis bei diesem Arzneimittel sind, können potenziell tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsades de pointes, bei Chinidin-Expositionen auftreten, die bei einer Überdosierung von NUCLEDEXA möglich sind.

Behandlung einer Überdosierung

Chinidin

Die Behandlung kardialer Wirkungen (häodynamisch instabile polymorphe ventrikuläre Tachykardie (einschließlich Torsades de pointes)) besteht entweder aus einer unverzüglichen Kardioversion oder einem unverzüglichen Overdrive-Pacing. Andere Antiarrhythmika der Klasse I (Procainamid) oder der Klasse III sollten (wenn möglich) vermieden werden. Die Behandlung von Hypotonie und anderer Zeichen und Symptome sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen ausgerichtet sein. Die Gabe von Aktivkohle in der üblichen Dosis von 1 g/kg, verabreicht alle 2 bis 6 Stunden als wässrige Mischung mit 8 ml/kg Leitungswasser, kann die systemische Elimination von Chinidin verbessern. Diese Maßnahmen müssen vermieden werden, wenn ein Ileus besteht. Methoden zur Ansäuerung des Urins und Dialyse haben keinen nachgewiesenen Nutzen. Arzneimittel, welche die Elimination von Chinidin verzögern (Cimetidin, Carboanhydrasehemmer, Thiaziddiuretika), sollten abgesetzt werden, sofern sie nicht unbedingt erforderlich sind.

Dextromethorphan

Die Behandlung einer Überdosierung von Dextromethorphan sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen ausgerichtet sein. Eine Magenspülung kann von Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem;
ATC-Code: N07XX59

Dextromethorphanhydrobromid ist der pharmakologisch wirksame Bestandteil, der auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkt. Chinidinsulfat ist ein spezifischer Hemmer des CYP2D6-abhängigen oxidativen Metabolismus, der zur Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Dextromethorphan dient.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus, auf dem die therapeutische Wirkung von Dextromethorphan bei Patienten mit pseudobulbärer Affektstörung beruht, ist nicht bekannt. Chinidin erhöht die Plasmaspiegel von Dextromethorphan durch kompetitive Hemmung des Cytochroms P450 2D6 (CYP2D6), was einen größeren Biotransformationsweg für Dextromethorphan katalysiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dextromethorphan ist ein Sigma-1-Rezeptor-Agonist und ein nicht kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist. Darüber hinaus hat es eine Affinität für den Serotonintransporter (SERT) und für den 5-HT1B/D-Rezeptor. Durch seine Bindung an die NMDA-, Sigma-1-, SERT- und 5-HT1B/D-Rezeptoren soll Dextromethorphan eine modulatorische Wirkung auf die Neurotransmission unter Beteiligung von Glutamat und Monoaminen (einschließlich Serotonin) sowie Ionen-Kanal-Funktion haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dextromethorphan/Chinidin zur Behandlung von PBA wurde in drei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studien bei Probanden mit PBA und zugrundeliegender myotropher Lateralsklerose (ALS) oder multipler Sklerose (MS) nachgewiesen. Die zur Teilnahme an den Studien geeigneten Patienten wiesen die Diagnose PBA auf, welche sich durch Episoden unfreiwilliger, unkontrollierbarer emotionaler Gefühlsäußerungen von Lachen und/oder Weinen, die dem emotionalen Zustand oder der Stimmung des Patienten nicht entsprechen oder dazu unverhältnismäßig sind, definiert.

In allen Studien waren die Wirksamkeitsendpunkte die „Anzahl an Episoden von Lachen und Weinen“ (PBA-Episoden) sowie die Scores der Probanden auf der Center for Neurologic Studies - Lability Scale (CNS-LS), einem validierten, selbst durchgeführten Fragebogen mit 7 Items, der eine quantitative Messung der Häufigkeit und Schwere von PBA liefert. Die CNS-LS-Scores betragen mindestens 7 (keine Symptome) und maximal 35.

- Pivotstudie (07-AVR-123)

In dieser placebokontrollierten 12-wöchigen Studie erhielten 326 Probanden mit PBA und zugrundeliegender ALS oder MS über 12 Wochen randomisiert entweder NUEDEXTA 15 mg/9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) oder Placebo (n=109).

Die Probanden waren zwischen 25 und 80 Jahre alt, wobei das mittlere Alter bei etwa 51 Jahren lag. Etwa 74 % waren kaukasisch, 4 % schwarz, 1 % asiatisch und 19 % hispanisch. Insgesamt 60 % der Probanden wiesen zugrundeliegende ALS und 40 % zugrundeliegende MS auf. Alle Probanden hatten klinisch relevante PBA-Symptome, die als CNS-LS-Score von mindestens 13 quantifiziert waren.

Der Ausgangswert für die mittlere Rate der täglichen PBA-Episoden (berechnet anhand der Gesamtanzahl an Episoden, die für bis zu 7 Tage vor der Behandlung berichtet wurden) betrug in der NUEDEXTA-23-mg/9-mg-Gruppe 4,7, in der NUEDEXTA-15-mg/9-mg-Gruppe 6,8 und in der Placebo-Gruppe 4,5.

Der Ausgangswert für den mittleren CNS-LS-Score betrug in der NUEDEXTA-23-mg/9-mg-Gruppe 17,8, in der NUEDEXTA-15-mg/9-mg-Gruppe 21,0 und in der Placebo-Gruppe 19,9.

Zur Bewertung der Langzeit-Daten hatten 253 Probanden, welche die doppelblinde Studienphase abgeschlossen hatten, die Möglichkeit zur Teilnahme an einer unverblindeten Extensionsphase, in der sie über weitere 84 Tage NUEDEXTA 23 mg/9 mg erhielten.

Die Häufigkeit der PBA-Episoden, gemessen anhand der „Anzahl an Episoden“, sank signifikant in beiden NUEDEXTA-Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie bei einer inkrementellen Reduzierung von 47 % bzw. 49 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche).

Der Mittelwert der kleinsten Quadrate der CNS-LS-Scores war am Ende der Behandlung in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo signifikant gesunken (Rückgang um 8,2 Punkte unter NUEDEXTA 23 mg/9 mg, Rückgang um 7,5 Punkte unter NUEDEXTA 15 mg/9 mg, Rückgang um 5,7 Punkte unter Placebo). Der p-Wert für NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. Placebo betrug $p=0,0002$ und für NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. Placebo $p=0,008$.

Die 12-wöchige unverblindete Phase der Studie (in der alle Probanden NUEDEXTA 23 mg/9 mg erhielten) zeigte ein Fortbestehen der Wirkung, die während der placebokontrollierten Phase beobachtet wurde.

- Studien mit höheren Dosiskombinationen von Dextromethorphan/Chinidin

Zwei zusätzliche Phase-III-Studien wurden zu einer höheren Dosiskombination von Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg durchgeführt. Die höhere Dosis von Chinidin, die in diesen Studien verwendet wurde, hätte zu einer etwa 1,6-fach höheren Exposition von Dextromethorphan als bei NUEDEXTA 23 mg/9 mg geführt.

Bei der ersten Studie handelte es sich um eine 4-wöchige Studie bei PBA-Probanden mit zugrundeliegender ALS und bei der zweiten Studie um eine 12-wöchige Studie bei Probanden mit zugrundeliegender MS. In beiden Studien wurden der primäre Studienendpunkt, CNS-LS, und der sekundäre Studienendpunkt, „Anzahl der Episoden von Lachen und Weinen“, durch die Kombination von Dextromethorphan/Chinidin statistisch signifikant gesenkt.

Eine 12-monatige unverblindete Sicherheitsstudie, die ebenfalls die höhere Dosiskombination von Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg verwendete, schloss 353 Probanden mit PBA in Zusammenhang mit 34 verschiedenen neurologischen Erkrankungen ein. Etwa 30 % der Studienteilnehmer wiesen eine andere Diagnose als ALS oder MS auf, einschließlich Schlaganfall, traumatischer Hirnverletzung, Parkinson-Syndrom, Alzheimer Krankheit und anderer Demenzen, primärer lateraler Sklerose, progressiver Bulbärparalyse und progressiver supranukleärer Paralyse. In dieser Studie wurden ausschließlich Sicherheitsdaten erfasst. Es wurden jedoch keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

- Studien zur Beurteilung kardialer Wirkungen

Die Wirkung von NUEDEXTA 23 mg/9 mg (bei 7 aufeinander folgenden Dosen) auf die QTc-Verlängerung wurde in einer randomisierten, doppelblinden (außer für Moxifloxacin), placebo- und positivkontrollierten (400 mg Moxifloxacin) „Thorough-QT“-Crossover-Studie bei 50 nüchternen, normal gesunden Männern und Frauen mit dem CYP2D6-Genotyp EM (extensive Metabolisierer) untersucht. Die mittleren Veränderungen beim QTcF betrugen 6,8 ms für NUEDEXTA 23 mg/9 mg und 9,1 ms für die Referenz-Positivkontrolle (Moxifloxacin). Der maximale mittlere (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Unterschied zu Placebo nach der Baseline-Adjustierung betrug 10,2 (12,6) ms. Diese Prüfdosis ist angemessen, um die Steady-State-Exposition bei Patienten mit dem CYP2D6-Phänotyp EM (extensive Metabolisierer) darzustellen.

Die Wirkungen von supra-therapeutischen Dosen von Dextromethorphan/Chinidin (23 mg/26 mg und 46 mg/53 mg, für 7 aufeinander folgende Dosen) auf die QTc-Verlängerung wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie mit einer zusätzlichen unverblindeten Positivkontrollgruppe (400 mg Moxifloxacin) bei 36 gesunden Freiwilligen untersucht. Der maximale mittlere (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Unterschied zu Placebo nach der Baseline-Adjustierung betrug nach Dextromethorphan/Chinidin-Dosen von 23 mg/26 mg 10,2 (14,6) ms und nach Dextromethorphan/Chinidin-Dosen von 46 mg/53 mg 18,4 (22,7) ms. Die supra-therapeutischen Dosen sind angemessen, um Anstiege der Chinidin-Exposition aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen und Organdysfunktionen darzustellen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für NUEDEXTA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei PBA gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einzelnen und wiederholten Kombinationsdosen von NUEDEXTA 23 mg/9 mg zeigten die Probanden einen etwa 20-fachen Anstieg der Dextromethorphan-Exposition im Vergleich zu Probanden, die Dextromethorphan ohne Chinidin erhalten hatten.

Nach wiederholten Dosen von NUEDEXTA 23 mg/9 mg und NUEDEXTA 15 mg/9 mg werden maximale Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von Dextromethorphan etwa 3 bis 4 Stunden nach der Dosierung und maximale Plasmakonzentrationen von Chinidin etwa 2 Stunden nach der Dosierung erreicht.

Bei extensiven Metabolisierern erhöhten sich die mittleren Werte der $C_{\max}$ und AUC_{0-12} von Dextromethorphan und Dextrophan bei einem Anstieg der Dosis von Dextromethorphan von 15 mg auf 23 mg und die mittleren Werte der $C_{\max}$ und AUC_{0-12} von Chinidin waren ähnlich.

Die mittlere $C_{\max}$ von Chinidin nach NUEDEXTA 15 mg/9 mg zweimal täglich bei Probanden mit PBA betrug 1-3 % der therapeutischen Konzentrationen, die mit einer antiarrhythmischen Wirkung in Zusammenhang gebracht werden (2-5 µg/ml).

NUEDEXTA kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, da Nahrung keine signifikante Wirkung auf die Exposition von Dextromethorphan und Chinidin hat.

Verteilung

Nach Verabreichung des Kombinationsarzneimittels bleibt die Proteinbindung im Wesentlichen wie nach Verabreichung der einzelnen Komponenten. Dextromethorphan ist zu etwa 60-70 % proteingebunden und Chinidin ist zu etwa 80-89 % proteingebunden.

Biotransformation und Elimination

Dextromethorphan wird durch CYP2D6 schnell zu seinem primären Metaboliten, Dextrophan, das schnell glucuronidiert und über die Nieren ausgeschieden wird, metabolisiert. Das Chinidin von NUEDEXTA dient der selektiven Hemmung des CYP2D6-abhängigen oxidativen Metabolismus von Dextromethorphan und erhöht somit die Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan. Man vermutet, dass der CYP3A4-abhängige oxidative Metabolismus bei Vorhandensein von Chinidin eine größere Rolle bei der Elimination von Dextromethorphan spielt.

Nach Verabreichung von NUEDEXTA 23 mg/9 mg an 14 extensive Metabolisierer betrug die Eliminationshalbwertszeit von Dextromethorphan 18,8 Stunden und die Eliminationshalbwertszeit von Chinidin 9,6 Stunden.

Chinidin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Es gibt mehrere hydroxylierte Metaboliten von Chinidin. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxychinidin, das in Bezug auf kardiale Wirkungen, wie etwa die QT-Verlängerung, als mindestens halb so pharmakologisch wirksam wie Chinidin gilt. Es liegen derzeit begrenzte Daten zum Ausmaß der Wirkung von CYP3A4-Hemmern auf die pharmakokinetischen Parameter von Chinidin und seinen Metaboliten vor, einschließlich des Potenzials zur Akkumulierung im Steady-State.

Liegt der pH-Wert des Urins unter 7, wird etwa 20 % des verabreichten Chinidins unverändert in den Urin ausgeschieden, aber diese Fraktion fällt auf nur 5 %, wenn der Urin basischer ist. Die renale Clearance beinhaltet sowohl glomeruläre Filtration als auch aktive tubuläre Sekretion, gemäßigt durch (pH-abhängige) tubuläre Resorption.

Linearität/Nichtlinearität

Die Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und Chinidin sind bei Bestehen einer festen Dosiskombination mit Chinidin, wie etwa die in NUEDEXTA enthaltene, proportional zur Dextromethorphan-Dosis. Die Plasmakonzentrationen von Chinidin verhalten sich proportional zur Chinidin-Dosis.

In-vitro-Studien zu Wechselwirkungen mit CYP P450

Das Potenzial von Dextromethorphan und Chinidin, das Cytochrom P450 *in vitro* zu hemmen oder zu induzieren, wurde mit menschlichen Mikrosomen untersucht. Dextromethorphan hemmte keines der untersuchten Isoenzyme (Hemmung von <20 %): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 bei menschlichen Leber-Mikrosomen bei Konzentrationen von bis zu 5 µm. Chinidin zeigte keine Hemmung (Hemmung von <30 %) bei CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP3A4 bei menschlichen Mikrosomen bei Konzentrationen von bis zu 5 µmol. Chinidin hemmte CYP2D6 mit einer halben maximalen Hemmkonzentration (IC₅₀) von weniger als 0,05 µmol. Weder Dextromethorphan noch Chinidin induzierten CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 bei menschlichen Hepatozyten bei Konzentrationen von bis zu 4,8 µmol.

In-vitro-Studien zu Wechselwirkungen mit Transportern

Basierend auf den Ergebnissen der Studien zur Transporter-Hemmung werden während der Behandlung mit NUEDEXTA keine Arzneimittelwechselwirkungen in Zusammenhang mit der Dextromethorphan-Hemmung von P-Glykoprotein, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 oder BSEP erwartet. Dextromethorphan hat sich *in vitro* als leichter/mäßiger Hemmer des OCT1-Transporters gezeigt. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung in Bezug auf Arzneimittel, die OCT1-Substrate sind, wie etwa Metformin, ist nicht bekannt.

Basierend auf Zitaten aus der Literatur werden Arzneimittelwechselwirkungen infolge der Hemmung von OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 und MATE2-K durch Chinidin nicht erwartet.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin wurde nicht systematisch bei älteren Personen (>65 Jahren) untersucht, obwohl Patienten dieser Gruppe in das klinische Programm aufgenommen wurden (14 % ≥65 Jahre, 2 % ≥75 Jahre).

Eine populationspharmakokinetische Analyse von 170 Probanden (148 Probanden <65 Jahren und 22 Probanden ≥65 Jahren), denen Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg verabreicht wurde, zeigte eine ähnliche Pharmakokinetik bei Probanden <65 Jahren und jenen ≥65 Jahren.

Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse basierend auf den Daten von 109 Probanden (75 Männer; 34 Frauen) zeigte keine offensichtlichen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin zwischen den Geschlechtern.

Ethnische Herkunft

Eine populationspharmakokinetische Analyse in Bezug auf die ethnische Herkunft bei 109 Probanden (21 kaukasisch; 71 hispanisch; 18 schwarz) zeigte keine offensichtlichen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin zwischen den einzelnen Gruppen unterschiedlicher ethnischer Herkunft.

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie zur Kombinationsdosis Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg zweimal täglich bei 12 Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) oder mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) Nierenfunktionsstörung (jeweils 6) im Vergleich zu 9 gesunden Probanden (bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht an die Probanden mit Nierenfunktionsstörung angepasst)

zeigten die Probanden mit Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden einen geringen Unterschied bei der Pharmakokinetik von Dextromethorphan oder Chinidin. Eine Dosisanpassung ist daher bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Dextromethorphan/Chinidin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie zur Kombinationsdosis Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg zweimal täglich bei 12 Probanden mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Klassifikation; jeweils 6) im Vergleich zu 9 gesunden Probanden (bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht an die Probanden mit Leberfunktionsstörung angepasst) zeigten die Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden eine ähnliche AUC und $C_{\max}$ sowie Clearance von Dextromethorphan. Eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung hatte eine geringe Wirkung auf die Pharmakokinetik von Chinidin. Die Clearance von Chinidin bleibt unbeeinträchtigt, obwohl ein Anstieg des Verteilungsvolumens besteht, das zu einem Anstieg der Eliminationshalbwertszeit führt. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung zeigten eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen. Daher ist bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine zusätzliche Überwachung in Hinblick auf Nebenwirkungen in Erwägung gezogen werden. Eine Dosiserhöhung sollte, falls diese erforderlich ist, bei diesen Patienten mit Vorsicht vorgenommen werden. Weder Dextromethorphan allein noch Dextromethorphan/Chinidin wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Pharmakogenomik

Das Chinidin dient der Hemmung von CYP2D6, damit im Vergleich zur Gabe von Dextromethorphan allein eine höhere Exposition von Dextromethorphan erzielt werden kann. Etwa 7-8 % der Probanden kaukasischer Herkunft, 3-6 % der Probanden schwarzafrikanischer Herkunft, 2-3 % der Probanden arabischer Herkunft und 1-2 % der Probanden asiatischer Herkunft sind im Allgemeinen nicht in der Lage, CYP2D6-Substrate zu metabolisieren und werden daher als Langsam-Metabolisierer klassifiziert. Das Chinidin trägt erwartungsgemäß nicht zur Wirksamkeit von NUEDEXTA bei Langsam-Metabolisierern bei. Dennoch sind Nebenwirkungen von Chinidin möglich.

Etwa 1-10 % der Probanden kaukasischer Herkunft, 5-30 % der Probanden schwarzafrikanischer Herkunft, 12-40 % der Probanden arabischer Herkunft und 1 % der Probanden asiatischer Herkunft weisen eine erhöhte Aktivität für CYP2D6-Substrate auf und werden daher als Ultraschnell-Metabolisierer klassifiziert. Bei diesen Ultraschnell-Metabolisierern wird Dextromethorphan schnell metabolisiert, was zu niedrigeren, potenziell subtherapeutischen Konzentrationen führt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren hinsichtlich Genotoxizität, karzinogenem Potenzial oder Fertilitätsschäden erkennen.

In Studien zur embryonalen/fetalen Toxizität und Entwicklungstoxizität (Ratten und Kaninchen) unter Dextromethorphanhydrobromid/Chinidinsulfat wurden bei mittleren und hohen Dosen Anomalien und bei Ratten reduzierte Ossifikationen ab der niedrigsten Dosis (etwa 1- bzw. 50-fach höher als die therapeutische Dosis beim Menschen von 30/18 mg/Tag auf einer mg/m^2 -Basis) beobachtet. Die Dosis ohne nachteilige Effekte bei Kaninchen ist 2- bzw. 60-mal höher als die empfohlene Dosis beim Menschen.

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde unter der mittleren und hohen Dosis eine leichte Entwicklungsverzögerung bei den Nachkommen festgestellt. Überleben und Gewicht der Nachkommen waren ab der niedrigsten Dosis, die etwa dem 1- bzw. 50-Fachen der Dosis beim Menschen von 30/18 mg/kg auf einer mg/m²-Basis für Dextromethorphanhydrobromid und Chinidinsulfat entspricht, leicht reduziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack (20 % verestert)
Propylenglycol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss.
Jede Flasche befindet sich in einem Umkarton.
Packungsgröße: 60 Kapseln

Blisterpackung aus einem klaren PVC-Film, mit Aluminiumfolie versiegelt.
Jede Blisterpackung befindet sich in einer Hülle.
Packungsgröße: 13 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 23,11 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 109,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ziegelrote Gelatinekapsel, Größe 1, mit dem Aufdruck „DMQ/30-10“ in weißer Drucktinte auf der Kapsel und drei rundumlaufenden weißen Streifen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NUEDEXTA wird zur symptomatischen Behandlung der pseudobulbären Affektstörung (PBA) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit wurde nur bei Patienten mit zugrundeliegender amyotropher Lateralsklerose oder multipler Sklerose untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt NUEDEXTA 15 mg/9 mg einmal täglich. Nachstehend ist der empfohlene Plan zur Dosistitration aufgeführt:

- Woche 1 (Tag 1-7):
Der Patient sollte in den ersten 7 Tagen einmal täglich morgens eine Kapsel NUEDEXTA 15 mg/9 mg einnehmen.
- Woche 2-4 (Tag 8-28):
Der Patient sollte 21 Tage lang zweimal täglich, morgens und abends im Abstand von 12 Stunden, jeweils eine Kapsel NUEDEXTA 15 mg/9 mg einnehmen.
- Ab Woche 4:
Wenn das klinische Ansprechen auf NUEDEXTA 15 mg/9 mg ausreichend ist, sollte die in den Wochen 2-4 eingenommene Dosis beibehalten werden.

Wenn das klinische Ansprechen auf NUEDEXTA 15 mg/9 mg unzureichend ist, sollte NUEDEXTA 23 mg/9 mg zur zweimal täglichen Einnahme, morgens und abends im Abstand von 12 Stunden, verordnet werden.

Die Tageshöchstdosis ab Woche 4 beträgt zweimal täglich NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollten die Patienten keine zusätzliche Dosis, sondern die verordnete nächste Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Es sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 2 Kapseln eingenommen werden, wobei zwischen den Dosen 12 Stunden liegen sollten.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Die klinischen Studien umfassten keine ausreichende Anzahl an Patienten ≥ 65 Jahren, um eindeutig zu bestimmen, ob sie in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit anders ansprechen. Eine populationspharmakokinetische Analyse ließ eine ähnliche Pharmakokinetik bei Patienten ≥ 65 Jahren und jenen ≥ 65 Jahren (siehe Abschnitt 5.2) erkennen.

Patienten mit Funktionsstörung von Nieren und Leber

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings bestand eine Tendenz zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher wird bei diesen Patienten zu einer zusätzlichen Überwachung geraten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von <30 ml/min/1,73 m²) sollten die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels in Hinblick auf die medizinische Notwendigkeit abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP2D6-Genotyp

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit fehlender Aktivität des CYP2D6-Enzyms (Langsam-Metabolisierer) nicht erforderlich. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit erhöhter CYP2D6-Aktivität (Ultraschnell-Metabolisierer) nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei unzureichendem klinischen Ansprechen siehe den empfohlenen Plan zur Dosistitrierung.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „symptomatische Behandlung der pseudobulbären Affektstörung“ keinen relevanten Nutzen von NUEDEXTA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Wenn zwei Kapseln innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden, beträgt das empfohlene Dosierungsintervall 12 Stunden. Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einer durch Chinidin, Chinin oder Mefloquin induzierten Thrombozytopenie, Hepatitis, Knochenmarkdepression oder Lupus-ähnlichem Syndrom in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die gleichzeitig mit Chinidin, Chinin oder Mefloquin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit verlängertem QT-Intervall, kongenitalem QT-Syndrom oder mit Hinweisen auf eine Torsade-de-pointes-Tachykardie in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die gleichzeitig mit Thioridazin behandelt werden. Hierbei handelt es sich um ein Arzneimittel, das signifikant das QT-Intervall verlängert und hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert wird. Eine Wechselwirkung mit NUEDEXTA kann zu einer erhöhten Wirkung auf das QT-Intervall führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Patienten mit totalem atrioventrikulärem Block (AV-Block) ohne implantierten Herzschrittmacher oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen totalen AV-Block (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) einnehmen oder in den vorangegangenen 14 Tagen eingenommen haben, aufgrund des Risikos schwerer und möglicherweise tödlich verlaufender Arzneimittelwechselwirkungen, einschließlich Serotonin Syndrom. Die Behandlung mit einem MAO-Hemmer sollte frühestens 14 Tage nach Absetzen von NUEDEXTA begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NUEDEXTA ist ausschließlich für die Behandlung von PBA geeignet, nicht aber für andere Ursachen emotionaler Labilität. PBA entsteht infolge einer neurologischen Erkrankung, die auf das Gehirn wirkt, oder einer Gehirnverletzung und definiert sich durch Episoden unfreiwilliger, unkontrollierbarer emotionaler Gefühlsäußerungen von Lachen und/oder Weinen, die dem emotionalen Zustand oder der Stimmung des Patienten nicht entsprechen oder dazu unverhältnismäßig sind. Bevor die Behandlung mit NUEDEXTA begonnen wird, müssen die Patienten gründlich untersucht werden, um die Diagnose der PBA zu bestätigen. Grundlegend für die Diagnose ist das Bestehen einer zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung, die bekanntermaßen zu PBA führt, sowie die Bestätigung, dass die Episoden emotionaler Gefühlsäußerungen nicht den emotionalen Zustand oder die Stimmung des Patienten widerspiegeln.

Thrombozytopenie

Chinidin kann bei höheren Dosen als in NUEDEXTA eine immunvermittelte Thrombozytopenie verursachen, die schwer oder tödlich verlaufen kann. Das Risiko einer Thrombozytopenie in Zusammenhang mit der niedrigeren Dosis von Chinidin in NUEDEXTA ist nicht bekannt. Nicht spezifische Symptome, wie etwa Schwindel, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, können einer Thrombozytopenie vorausgehen oder währenddessen auftreten. NUEDEXTA muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn eine Thrombozytopenie auftritt, es sei denn, die Thrombozytopenie ist eindeutig nicht arzneimittelbedingt. Ebenso darf die Behandlung mit diesem Arzneimittel bei sensibilisierten Patienten nicht erneut aufgenommen werden, da eine Thrombozytopenie, die schneller und schwerer als die ursprüngliche Episode ist, auftreten kann. Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn Verdacht auf eine immunvermittelte Thrombozytopenie, bedingt durch einen strukturell verwandten Wirkstoff, einschließlich Chinidin und Mefloquin, besteht, da eine Kreuzsensibilisierung auftreten kann. Mit Chinidin assoziierte Thrombozytopenien bilden sich in der Regel, aber nicht immer, innerhalb von wenigen Tagen nach Absetzen des sensibilisierenden Arzneimittels zurück.

Andere Überempfindlichkeitsreaktionen

Chinidin war in höheren Dosen auch mit Lupus-ähnlichem Syndrom, einschließlich Polyarthrit, und manchmal mit einem positiven Test auf antinukleäre Antikörper assoziiert. Andere in Zusammenhang stehende Reaktionen sind Ausschlag, Bronchospasmus, Lymphadenopathie, hämolytische Anämie, Vaskulitis, Uveitis, Angioödem, Agranulozytose, Sicca-Syndrom, Myalgie, erhöhte Serumspiegel der Enzyme im Skelettmuskel und Pneumonitis. Dextromethorphan kann ebenfalls mit Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Urtikaria, Angioödem und Kurzatmigkeit, assoziiert sein.

Lebertoxizität

Bei Patienten, die Chinidin erhalten hatten, wurde über Hepatitis, einschließlich granulomatöser Hepatitis, berichtet, die im Allgemeinen innerhalb der ersten Wochen der Therapie auftrat. Fieber

kann ein auftretendes Symptom sein. Es können auch eine Thrombozytopenie oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit auftreten. NUEDEXTA muss abgesetzt werden, wenn eine Hepatitis auftritt, es sei denn, sie ist eindeutig nicht behandlungsbedingt. In den meisten Fällen bildet sie sich zurück, wenn Chinidin abgesetzt wird.

Kardiale Wirkungen

NUEDEXTA hat das Potenzial, zu einer QTc-Verlängerung und somit zu einer Torsade-de-pointes-Tachykardie zu führen. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor Beginn der Therapie korrigiert werden. Die Kalium- und Magnesiumspiegel im Serum sollten, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung überwacht werden. Wenn die Behandlung mit NUEDEXTA bei Patienten, die einem Risiko einer QT-Verlängerung unterliegen, begonnen wird, sollte eine elektrokardiographische Untersuchung (EKG) des QT-Intervalls vor Behandlungsbeginn und 2 Stunden nach der ersten Dosis, im Nüchternzustand eingenommen (Annäherung an die T_{max} von Chinidin), durchgeführt werden. Dies umfasst Patienten mit abnormaler QT-Zeit in der Familienanamnese, Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die das QT-Intervall verlängern, und Patienten mit Linksherzhypertrophie (LVH) und/oder Funktionsstörung des linken Ventrikels (LVD). LVH und LVD treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischer Hypertonie, bekannter koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall in der Anamnese auf.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern und hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe unten), sind potenziell besonders bedenklich. Die gleichzeitige Gabe von Thioridazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Anwendung von NUEDEXTA in Kombination mit Flecainid, Chlorpromazin und Haloperidol ist Vorsicht geboten. Die Wirkung der Kombination auf das QTc-Intervall des Patienten sollte mittels EKG vor und nach der Dosisgabe untersucht werden.

Es sollte eine erneute EKG-Untersuchung durchgeführt werden, wenn sich die Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung während der Behandlung mit NUEDEXTA signifikant ändern. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen hinweisen könnten, z. B. Synkope oder Palpitationen, sollte NUEDEXTA abgesetzt werden, bis der Patient weiteren Untersuchungen unterzogen worden ist.

Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Substraten/-Hemmern

Das Chinidin in NUEDEXTA hemmt bei Patienten mit nicht anderweitig genetisch fehlendem CYP2D6 oder verminderter CYP2D6-Aktivität („CYP2D6-Langsam-Metabolisierer“ siehe „Pharmakogenomik“ in Abschnitt 5.2) das Enzym CYP2D6. Aufgrund dieser Wirkung auf CYP2D6 kann die Akkumulierung der Muttersubstanzen und/oder das Fehlen der Bildung des aktiven Metaboliten die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der Arzneimittel, die gleichzeitig mit NUEDEXTA angewendet werden und von CYP2D6 metabolisiert werden, beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Arzneimittel, die vom CYP2D6-Metabolismus abhängig sind, insbesondere jene mit relativ geringer therapeutischer Breite, sollten im Allgemeinen während der Behandlung mit NUEDEXTA vermieden werden. Die Patienten müssen entsprechend angewiesen werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines CYP2D6-Substrats als erforderlich erachtet wird, sollte die Dosis des CYP2D6-Substrats in geeigneter Weise entsprechend der Pharmakokinetik des beteiligten Substrats gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Überprüfung der derzeitigen Arzneimittel des Patienten ist essenzieller Teil der Untersuchung von Patienten, bei denen eine Behandlung mit NUEDEXTA beabsichtigt ist.

Serotoninsyndrom

Wenn NUEDEXTA zusammen mit anderen serotoninergen Arzneimitteln angewendet wird, kann das Risiko eines „Serotoninsyndroms“ aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung erhöht sein. Symptome eines Serotoninsyndroms sind veränderter Gemütszustand, Hypertonie, Unruhe, Myoklonus, Hyperthermie, Hyperreflexie, Diaphoresis, Zittern und Tremor. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn diese Symptome auftreten. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Trizyklische Antidepressiva (TZA, z. B. Desipramin, Nortriptylin, Imipramin, Amitriptylin) werden durch CYP2D6 metabolisiert und unterliegen daher ebenfalls pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Chinidin. Angesichts der

pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen wird die gleichzeitige Anwendung von NUEDEXTA und TZA aufgrund des erhöhten Risikos eines Serotoninsyndroms nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn Patienten gleichzeitig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt werden.

Schwindelgefühl

NUEDEXTA kann zu Schwindelgefühl führen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollten Vorsichtsmaßnahmen zur Senkung des Sturzrisikos ergriffen werden, insbesondere bei Patienten mit motorischer Einschränkung, die den Gang betrifft, oder Stürzen in der Anamnese.

Anticholinerge Wirkungen von Chinidin

Patienten sollten bei Myastenia gravis und anderen Erkrankungen, die durch anticholinerge Wirkungen negativ beeinflusst werden können, in Hinblick auf eine Verschlechterung des klinischen Zustandes überwacht werden.

Drogenmissbrauch und -abhängigkeit

Dextromethorphan ist ein nicht kompetitiver NMDA-Antagonist mit geringer Affinität und Sigma-1-Rezeptor-Agonist, der nicht systematisch bei Tieren oder Menschen hinsichtlich seines Potenzials für Missbrauch, Toleranz oder körperliche Abhängigkeit untersucht wurde. Es wurden jedoch Fälle von Dextromethorphan-Missbrauch berichtet, insbesondere bei Jugendlichen.

Aufgrund der Möglichkeit eines Dextromethorphan-Missbrauchs sollten Ärzte die Patienten hinsichtlich Drogenmissbrauch in der Anamnese beurteilen und entsprechende Patienten engmaschig in Hinblick auf Zeichen von Missbrauch (z. B. Entwicklung von Toleranz, Dosiserhöhungen, wirkstoffsuchendes Verhalten) beobachten.

Darüber hinaus sollte langfristig das Aufrechterhalten der klinischen Wirkung von NUEDEXTA beim Patienten unter Berücksichtigung der Verträglichkeit regelmäßig überwacht werden, um den andauernden Nutzen des Arzneimittels zu überprüfen.

Lactose-Warnhinweis

NUEDEXTA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten NUEDEXTA nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

MAO-Hemmer

NUEDEXTA darf aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms nicht zusammen mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer), wie etwa Phenelzin und Moclobemid, oder bei Patienten, die in den vorausgegangenen 14 Tagen MAO-Hemmer eingenommen haben, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

CYP3A4-Hemmer

Chinidin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen, kann erwartungsgemäß die Plasmaspiegel von Chinidin erhöhen, was das Risiko bezüglich einer QTc-Verlängerung erhöhen könnte. Starke und mäßige CYP3A4-Hemmer sollten während der Behandlung mit NUEDEXTA vermieden werden. Dies sind einschließlich, aber nicht ausschließlich Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Grapefruitsaft und Verapamil. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit einem starken oder mäßigen CYP3A4-Hemmer als erforderlich erachtet wird, wird empfohlen, vor Einnahme von NUEDEXTA und danach zu (einem) angemessenen Zeitpunkt(en) eine elektrokardiographische Untersuchung (EKG) des QT-Intervalls durchzuführen.

Leberenzym-Induktoren

Chinidin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut/*Hypericum perforatum*) können den Metabolismus von Chinidin beschleunigen, was zu verminderten Plasmakonzentrationen und somit zu einer verminderten Hemmung von CYP2D6 führt. Dies kann zu verminderten, potenziell subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und einer verminderten Wirksamkeit von NUEDEXTA führen.

CYP2D6-Substrate

Chinidin ist ein starker CYP2D6-Hemmer. Die Behandlung mit NUEDEXTA kann daher zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer Akkumulierung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die einem extensiven CYP2D6-Metabolismus unterliegen, führen. CYP2D6-Substrate umfassen bestimmte Beta-Blocker, wie Metoprolol, Antipsychotika, wie Haloperidol, Perphenazin und Aripiprazol, Antidepressiva, wie Nortriptylin, Imipramin, Amitriptylin und Desipramin, das Chemotherapeutikum Tamoxifen und den Noradrenalin-Transporter-Hemmer Atomoxetin. Thioridazin, ein CYP2D6-Substrat, das auch das QT-Intervall verlängert, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Flecainid, Chlorpromazin oder Haloperidol (CYP2D6-Substrate, die auch das QT-Intervall verlängern) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Prodrugs, deren Wirkungen durch CYP2D6-produzierte Metaboliten vermittelt werden (z. B. Codein oder Hydrocodon, deren analgetische und antitussive Wirkung durch Morphin bzw. Hydromorphon vermittelt wird), kann die Wirksamkeit durch NUEDEXTA aufgrund der Hemmung von CYP2D6 und somit der beeinträchtigten Bildung des aktiven Metaboliten substantiell verringert werden.

Die Arzneimittelwechselwirkungen mit Desipramin und Paroxetin wurden in kontrollierten klinischen Studien mit einer höheren Dosiskombination von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) als in diesem Arzneimittel untersucht. Die Ergebnisse der Studie sind nachstehend aufgeführt. Es wurden keine weiteren Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP2D6-Substraten systematisch untersucht.

Desipramin (CYP2D6-Substrat)

Das trizyklische Antidepressivum Desipramin wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert. Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie zwischen einer höheren Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) und Desipramin 25 mg durchgeführt. Die Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin erhöhte die Steady-State-Spiegel von Desipramin um etwa das 8-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von NUEDEXTA und TZA wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Paroxetin (CYP2D6-Hemmer und -Substrat)

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin wird hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert und ist außerdem ein starker CYP2D6-Hemmer. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie wurde zur höheren Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) Paroxetin im Steady-State hinzugegeben. Die Paroxetin-Exposition (AUC_{0-24}) erhöhte sich um das 1,7-Fache und die C_{max} um das 1,5-Fache. Wenn NUEDEXTA und Paroxetin zur gleichzeitigen Anwendung verordnet werden, sollte die Anfangsdosis von Paroxetin reduziert werden. Die Paroxetin-Dosis kann danach basierend auf dem klinischen Ansprechen angepasst werden. Allerdings wird eine Dosierung von mehr als 35 mg/Tag nicht empfohlen.

NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantin)

Sowohl Dextromethorphan als auch Memantin sind Antagonisten des *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA-Rezeptor), was bei gleichzeitiger Gabe theoretisch zu einer additiven Wirkung auf NMDA-Rezeptoren und potenziell zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen führen könnte. Es wurde eine Arzneimittelwechselwirkungsstudie zwischen einer höheren Kombinationsdosis von Dextromethorphan/Chinidin (Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg) und Memantin 20 mg/Tag

durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Unterschied bei den Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und Dextrophan vor und nach der Einnahme von Memantin und es zeigte sich keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Memantin vor und nach der Einnahme von Dextromethorphan/Chinidin. Die Plasmakonzentrationen von Chinidin erhöhten sich um 20-30 %, wenn Memantin hinzugegeben wurde. Es zeigten sich keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen.

Digoxin und andere P-Glykoprotein-Substrate

Chinidin ist ein Hemmer des P-Glykoproteins. Die gleichzeitige Gabe von Chinidin und Digoxin, einem P-Glykoprotein-Substrat, führt zu bis zu verdoppelten Digoxin-Spiegeln im Serum. Die Digoxin-Spiegel im Plasma sollten bei Patienten, die gleichzeitig NUEDEXTA einnehmen, engmaschig überwacht werden. Die Digoxin-Dosis sollte, falls erforderlich, reduziert werden. Weitere P-Glykoprotein-Substrate, bei denen eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen werden kann, sind Ticagrelor und Dabigatranetexilat.

Alkohol

Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirkenden Arzneimitteln eingenommen wird, die das Risiko von Nebenwirkungen, wie etwa Somnolenz und Schwindelgefühl, erhöhen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von NUEDEXTA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien (bei Ratten und Kaninchen) haben eine Entwicklungstoxizität, einschließlich Teratogenität und Embryoletalität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da dieses Arzneimittel zu einer Schädigung des Feten führen kann, wird es während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

Chinidin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Dextromethorphan in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit NUEDEXTA unterbrochen/abgesetzt werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurde kein Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NUEDEXTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten auf das Potenzial für ZNS-Wirkungen wie Somnolenz, Schwindelgefühl und Synkope oder beeinträchtigte Sehkraft (siehe Abschnitt 4.8) hingewiesen werden und angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn diese Symptome bei ihnen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von NUEDEXTA wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie über 12 Wochen bei 326 PBA-Patienten mit zugrundeliegender myotropher

Lateralsklerose (ALS) (60 %) oder multipler Sklerose (MS) (40 %) und in einer unverblindeten Extensionsphase zur Nachbeobachtung mit einer Patienten-Untergruppe dieser Studie (253 Patienten) über weitere 84 Tage untersucht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (wie etwa Diarrhö, Übelkeit), Erkrankungen des Nervensystems (wie etwa Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz) und Ermüdung.

Unter NUEDEXTA wurden folgende schwere Nebenwirkungen berichtet: Muskelspastik, Atemdepression und herabgesetzte Sauerstoffsättigung im Blut.

Zehn Patienten setzten die Studienbehandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, einer dieser Patienten aufgrund einer schweren Nebenwirkung (Verschlechterung von Muskelspastik).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der placebokontrollierten Phase und in der unverblindeten Extensionsphase der oben genannten klinischen Studie zumindest als möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung mit NUEDEXTA stehend erachtet wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$)
- häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)
- selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)
- sehr selten ($< 1/10\,000$)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Appetitminderung
	Selten	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
	Selten	Zähneknirschen, Verwirrheitszustand, depressive Verstimmung, Depression, Orientierungsstörung, frühmorgendliches Erwachen, flacher Affekt, Halluzinationen, impulsives Verhalten, Gleichgültigkeit, Schlaflosigkeit, Unruhe, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz
	Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Hypersomnie, Muskelspastik, Synkope, Stürze
	Selten	Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, Dysarthrie, motorische Funktionsstörung, Parästhesie, Paraparese, Sedierung
Augenerkrankungen	Selten	Doppeltsehen, Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Kinetose, Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Atrioventrikulärer Block ersten Grades, Elektrokardiogramm QT-Verlängerung
	Selten	Myokardinfarkt, Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Selten	Epistaxis, Pharyngolarygealschmerzen, Atemdepression, Rhinorrhö, Gähnen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit
	Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz, Magenbeschwerden, Erbrechen
	Selten	Stuhlveränderungen, Dyspepsie, Gastritis, orale Hypoästhesie, orale Parästhesie, Proktalgie, trockene Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte (GGT, AST, ALT)
	Selten	Cholelithiasis, erhöhte Bilirubinwerte im Blut, Leberfunktionstest anomal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
	Selten	Erythem, Hyperhidrosis, Gesichtshypästhesie, nächtliche Schweißausbrüche
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
	Selten	Muskuloskelettale Steifigkeit, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Sexuelle Funktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Asthenie, Reizbarkeit
	Selten	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Schüttelfrost, Wärmegefühl, Gangstörung, grippeähnliche Erkrankungen, Fieber, herabgesetzte Sauerstoffsättigung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Selten	Skelettverletzungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Beurteilung und Behandlung einer Überdosierung basiert auf der Erfahrung mit den einzelnen Bestandteilen, Dextromethorphan und Chinidin. Der Metabolismus von Dextromethorphan wird von Chinidin gehemmt, sodass Nebenwirkungen einer Überdosierung von NUEDEXTA schwerer oder länger anhaltend als bei einer Überdosierung von Dextromethorphan allein sein können.

Während der Entwicklung dieses Arzneimittels wurden Dosiskombinationen von Dextromethorphan/Chinidin mit einer bis zu 6-fach höheren Dextromethorphan-Dosis und einer bis zu 12-fach höheren Chinidin-Dosis untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte bis mittelschwere Übelkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen.

Dextromethorphan

Nebenwirkungen einer Überdosierung von Dextromethorphan sind Übelkeit, Erbrechen, Stupor, Koma, Atemdepression, Krampfanfälle, Tachykardie, Übererregbarkeit und toxische Psychose. Weitere Nebenwirkungen sind Ataxie, Nystagmus, Dystonie, verschwommenes Sehen und Veränderungen der Muskelreflexe. Dextromethorphan kann das Risiko eines Serotoninsyndroms erhöhen. Dieses Risiko wird durch eine Überdosierung erhöht, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von anderen serotonergen Wirkstoffen, SSRI oder trizyklischen Antidepressiva.

Chinidin

Die wichtigsten Wirkungen einer akuten Überdosierung sind ventrikuläre Arrhythmien und Hypotonie. Andere Zeichen und Symptome einer Überdosierung können Erbrechen, Diarrhö, Tinnitus, Hochfrequenz-Hörverlust, Vertigo, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Photophobie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Delirium sein.

Obwohl therapeutische Dosen von Chinidin zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Malaria im Allgemeinen ≥ 10 -fach höher als die Chinidin-Dosis bei diesem Arzneimittel sind, können potenziell tödlich verlaufende Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsades de pointes, bei Chinidin-Expositionen auftreten, die bei einer Überdosierung von NUEDEXTA möglich sind.

Behandlung einer Überdosierung

Chinidin

Die Behandlung kardialer Wirkungen (hämodynamisch instabile polymorphe ventrikuläre Tachykardie (einschließlich Torsades de pointes)) besteht entweder aus einer unverzüglichen Kardioversion oder einem unverzüglichen Overdrive-Pacing. Andere Antiarrhythmika der Klasse I (Procainamid) oder der Klasse III sollten (wenn möglich) vermieden werden. Die Behandlung von Hypotonie und anderer Zeichen und Symptome sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen ausgerichtet sein. Die Gabe von Aktivkohlen in der üblichen Dosis von 1 g/kg, verabreicht alle 2 bis 6 Stunden als wässrige Mischung mit 8 ml/kg Leitungswasser, kann die systemische Elimination von Chinidin verbessern. Diese Maßnahmen müssen vermieden werden, wenn ein Ileus besteht. Methoden zur Ansäuerung des Urins und Dialyse haben keinen nachgewiesenen Nutzen. Arzneimittel, welche die Elimination von Chinidin verzögern (Cimetidin, Carboanhydrasehemmer, Thiaziddiuretika), sollten abgesetzt werden, sofern sie nicht unbedingt erforderlich sind.

Dextromethorphan

Die Behandlung einer Überdosierung von Dextromethorphan sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen ausgerichtet sein. Eine Magenspülung kann von Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem;
ATC-Code: N07XX59

Dextromethorphanhydrobromid ist der pharmakologisch wirksame Bestandteil, der auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkt. Chinidinsulfat ist ein spezifischer Hemmer des CYP2D6-abhängigen oxidativen Metabolismus, der zur Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Dextromethorphan dient.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus, auf dem die therapeutische Wirkung von Dextromethorphan bei Patienten mit pseudobulbärer Affektstörung beruht, ist nicht bekannt. Chinidin erhöht die Plasmaspiegel von Dextromethorphan durch kompetitive Hemmung des Cytochroms P450 2D6 (CYP2D6), was einen größeren Biotransformationsweg für Dextromethorphan katalysiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dextromethorphan ist ein Sigma-1-Rezeptor-Agonist und ein nicht kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist. Darüber hinaus hat es eine Affinität für den Serotonintransporter (SERT) und für den 5-HT1B/D-Rezeptor. Durch seine Bindung an die NMDA-, Sigma-1-, SERT- und 5-HT1B/D-Rezeptoren soll Dextromethorphan eine modulatorische Wirkung auf die Neurotransmission unter Beteiligung von Glutamat und Monoaminen (einschließlich Serotonin) sowie Ionen-Kanal-Funktion haben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dextromethorphan/Chinidin zur Behandlung von PBA wurde in drei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studien bei Probanden mit PBA und zugrundeliegender myotropher Lateralsklerose (ALS) oder multipler Sklerose (MS) nachgewiesen. Die zur Teilnahme an den Studien geeigneten Patienten wiesen die Diagnose PBA auf, welche sich durch Episoden unfreiwilliger, unkontrollierbarer emotionaler Gefühlsäußerungen von Lachen und/oder Weinen, die dem emotionalen Zustand oder der Stimmung des Patienten nicht entsprechen oder dazu unverhältnismäßig sind, definiert.

In allen Studien waren die Wirksamkeitsendpunkte die „Anzahl an Episoden von Lachen und Weinen“ (PBA-Episoden) sowie die Scores der Probanden auf der Center for Neurologic Studies - Lability Scale (CNS-LS), einem validierten, selbst durchgeführten Fragebogen mit 7 Items, der eine quantitative Messung der Häufigkeit und Schwere von PBA liefert. Die CNS-LS-Scores betrugen mindestens 7 (keine Symptome) und maximal 35.

• Pivotstudie (07-AVR-123)

In dieser placebokontrollierten 12-wöchigen Studie erhielten 326 Probanden mit PBA und zugrundeliegender ALS oder MS über 12 Wochen randomisiert entweder NUEDEXTA 15 mg/9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) oder Placebo (n=109).

Die Probanden waren zwischen 25 und 80 Jahre alt, wobei das mittlere Alter bei etwa 51 Jahren lag. Etwa 74 % waren kaukasisch, 4 % schwarz, 1 % asiatisch und 19 % hispanisch. Insgesamt 60 % der Probanden wiesen zugrundeliegende ALS und 40 % zugrundeliegende MS auf. Alle Probanden hatten klinisch relevante PBA-Symptome, die als CNS-LS-Score von mindestens 13 quantifiziert waren.

Der Ausgangswert für die mittlere Rate der täglichen PBA-Episoden (berechnet anhand der Gesamtanzahl an Episoden, die für bis zu 7 Tage vor der Behandlung berichtet wurden) betrug in der NUEDEXTA-23-mg/9-mg-Gruppe 4,7, in der NUEDEXTA-15-mg/9-mg-Gruppe 6,8 und in der Placebo-Gruppe 4,5.

Der Ausgangswert für den mittleren CNS-LS-Score betrug in der NUEDEXTA-23-mg/9-mg-Gruppe 19,8, in der NUEDEXTA-15-mg/9-mg-Gruppe 21,0 und in der Placebo-Gruppe 19,9.

Zur Bewertung der Langzeit-Daten hatten 253 Probanden, welche die doppelblinde Studienphase abgeschlossen hatten, die Möglichkeit zur Teilnahme an einer unverblindeten Extensionsphase, in der sie über weitere 84 Tage NUEDEXTA 23 mg/9 mg erhielten.

Die Häufigkeit der PBA-Episoden, gemessen anhand der „Anzahl an Episoden“, sank signifikant in beiden NUEDEXTA-Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie bei einer inkrementellen Reduzierung von 47 % bzw. 49 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche).

Der Mittelwert der kleinsten Quadrate der CNS-LS-Scores war am Ende der Behandlung in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo signifikant gesunken (Rückgang um 8,2 Punkte unter NUEDEXTA 23 mg/9 mg, Rückgang um 7,5 Punkte unter NUEDEXTA 15 mg/9 mg, Rückgang um 5,7 Punkte unter Placebo). Der p-Wert für NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. Placebo betrug $p = 0,0002$ und für NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. Placebo $p = 0,008$.

Die 12-wöchige unverblindete Phase der Studie (in der alle Probanden NUEDEXTA 23 mg/9 mg erhielten) zeigte ein Fortbestehen der Wirkung, die während der placebokontrollierten Phase beobachtet wurde.

- Studien mit höheren Dosiskombinationen von Dextromethorphan/Chinidin

Zwei zusätzliche Phase-III-Studien wurden zu einer höheren Dosiskombination von Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg durchgeführt. Die höhere Dosis von Chinidin, die in diesen Studien verwendet wurde, hätte zu einer etwa 1,6-fach höheren Exposition von Dextromethorphan als bei NUEDEXTA 23 mg/9 mg geführt.

Bei der ersten Studie handelte es sich um eine 4-wöchige Studie bei PBA-Probanden mit zugrundeliegender ALS und bei der zweiten Studie um eine 12-wöchige Studie bei Probanden mit zugrundeliegender MS. In beiden Studien wurden der primäre Studienendpunkt, CNS-LS, und der sekundäre Studienendpunkt, „Anzahl der Episoden von Lachen und Weinen“, durch die Kombination von Dextromethorphan/Chinidin statistisch signifikant gesenkt.

Eine 12-monatige unverblindete Sicherheitsstudie, die ebenfalls die höhere Dosiskombination von Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg verwendete, schloss 553 Probanden mit PBA in Zusammenhang mit 34 verschiedenen neurologischen Erkrankungen ein. Etwa 30 % der Studienteilnehmer wiesen eine andere Diagnose als ALS oder MS auf, einschließlich Schlaganfall, traumatischer Hirnverletzung, Parkinson-Syndrom, Alzheimer Krankheit und anderer Demenzen, primärer lateraler Sklerose, progressiver Bulbärparalyse und progressiver supranukleärer Paralyse. In dieser Studie wurden ausschließlich Sicherheitsdaten erfasst. Es wurden jedoch keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

- Studien zur Beurteilung kardialer Wirkungen

Die Wirkung von NUEDEXTA 23 mg/9 mg (bei 7 aufeinander folgenden Dosen) auf die QTc-Verlängerung wurde in einer randomisierten, doppelblinden (außer für Moxifloxacin), placebo- und positivkontrollierten (400 mg Moxifloxacin), „Thorough-QT“-Crossover-Studie bei 50 nüchternen, normal gesunden Männern und Frauen mit dem CYP2D6-Genotyp EM (extensive Metabolisierer) untersucht. Die mittleren Veränderungen beim QTcF betrugen 6,8 ms für NUEDEXTA 23 mg/9 mg und 9,1 ms für die Referenz-Positivkontrolle (Moxifloxacin). Der maximale mittlere (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Unterschied zu Placebo nach der Baseline-Adjustierung betrug 10,2 (12,6) ms. Diese Prüfdosis ist angemessen, um die Steady-State-Exposition bei Patienten mit dem CYP2D6-Phänotyp EM (extensive Metabolisierer) darzustellen.

Die Wirkungen von supra-therapeutischen Dosen von Dextromethorphan/Chinidin (23 mg/26 mg und 46 mg/53 mg, für 7 aufeinander folgende Dosen) auf die QTc-Verlängerung wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie mit einer zusätzlichen unverblindeten Positivkontrollgruppe (400 mg Moxifloxacin) bei 36 gesunden Freiwilligen untersucht. Der maximale mittlere (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Unterschied zu Placebo nach der Baseline-Adjustierung betrug nach Dextromethorphan/Chinidin-Dosen von 23 mg/26 mg 10,2 (14,6) ms und nach Dextromethorphan/Chinidin-Dosen von 46 mg/53 mg 18,4 (22,7) ms. Die supra-therapeutischen Dosen sind angemessen, um Anstiege der Chinidin-Exposition aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen und Organdysfunktionen darzustellen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für NUEDEXTA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei PBA gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einzelnen und wiederholten Kombinationsdosen von NUEDEXTA 23 mg/9 mg zeigten die Probanden einen etwa 20-fachen Anstieg der Dextromethorphan-Exposition im Vergleich zu Probanden, die Dextromethorphan ohne Chinidin erhalten hatten.

Nach wiederholten Dosen von NUEDEXTA 23 mg/9 mg und NUEDEXTA 15 mg/9 mg werden maximale Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von Dextromethorphan etwa 3 bis 4 Stunden nach der Dosierung und maximale Plasmakonzentrationen von Chinidin etwa 2 Stunden nach der Dosierung erreicht.

Bei extensiven Metabolisierern erhöhten sich die mittleren Werte der $C_{\max}$ und AUC_{0-12} von Dextromethorphan und Dextrophan bei einem Anstieg der Dosis von Dextromethorphan von 15 mg auf 23 mg und die mittleren Werte der $C_{\max}$ und AUC_{0-12} von Chinidin waren ähnlich.

Die mittlere $C_{\max}$ von Chinidin nach NUEDEXTA 15 mg/9 mg zweimal täglich bei Probanden mit PBA betrug 1-3 % der therapeutischen Konzentrationen, die mit einer antiarrhythmischen Wirkung in Zusammenhang gebracht werden (2-5 µg/ml).

NUEDEXTA kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, da Nahrung keine signifikante Wirkung auf die Exposition von Dextromethorphan und Chinidin hat.

Verteilung

Nach Verabreichung des Kombinationsarzneimittels bleibt die Proteinbindung im Wesentlichen wie nach Verabreichung der einzelnen Komponenten. Dextromethorphan ist zu etwa 60-70 % proteingebunden und Chinidin ist zu etwa 80-89 % proteingebunden.

Biotransformation und Elimination

Dextromethorphan wird durch CYP2D6 schnell zu seinem primären Metaboliten, Dextrophan, das schnell glucuronidiert und über die Nieren ausgeschieden wird, metabolisiert. Das Chinidin von NUEDEXTA dient der selektiven Hemmung des CYP2D6-abhängigen oxidativen Metabolismus von Dextromethorphan und erhöht somit die Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan. Man vermutet, dass der CYP3A4-abhängige oxidative Metabolismus bei Vorhandensein von Chinidin eine größere Rolle bei der Elimination von Dextromethorphan spielt.

Nach Verabreichung von NUEDEXTA 23 mg/9 mg an 14 extensive Metabolisierer betrug die Eliminationshalbwertszeit von Dextromethorphan 18,8 Stunden und die Eliminationshalbwertszeit von Chinidin 9,6 Stunden.

Chinidin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Es gibt mehrere hydroxylierte Metaboliten von Chinidin. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxychinidin, das in Bezug auf kardiale Wirkungen, wie etwa die QT-Verlängerung, als mindestens halb so pharmakologisch wirksam wie Chinidin gilt. Es liegen derzeit begrenzte Daten zum Ausmaß der Wirkung von CYP3A4-Hemmern auf die pharmakokinetischen Parameter von Chinidin und seinen Metaboliten vor, einschließlich des Potenzials zur Akkumulierung im Steady-State.

Liegt der pH-Wert des Urins unter 7, wird etwa 20 % des verabreichten Chinidins unverändert in den Urin ausgeschieden, aber diese Fraktion fällt auf nur 5 %, wenn der Urin basischer ist. Die renale Clearance beinhaltet sowohl glomeruläre Filtration als auch aktive tubuläre Sekretion, gemäßigt durch (pH-abhängige) tubuläre Resorption.

Linearität/Nichtlinearität

Die Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan und Dextrophan sind bei Bestehen einer festen Dosiskombination mit Chinidin, wie etwa die in NUEDEXTA enthaltene, proportional zur

Dextromethorphan-Dosis. Die Plasmakonzentrationen von Chinidin verhalten sich proportional zur Chinidin-Dosis.

In-vitro-Studien zu Wechselwirkungen mit CYP P450

Das Potenzial von Dextromethorphan und Chinidin, das Cytochrom P450 *in vitro* zu hemmen oder zu induzieren, wurde mit menschlichen Mikrosomen untersucht. Dextromethorphan hemmte keines der untersuchten Isoenzyme (Hemmung von <20 %): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 bei menschlichen Leber-Mikrosomen bei Konzentrationen von bis zu 5 µm. Chinidin zeigte keine Hemmung (Hemmung von <30 %) bei CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP3A4 bei menschlichen Mikrosomen bei Konzentrationen von bis zu 5 µmol. Chinidin hemmte CYP2D6 mit einer halben maximalen Hemmkonzentration (IC₅₀) von weniger als 0,05 µmol. Weder Dextromethorphan noch Chinidin induzierten CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 bei menschlichen Hepatozyten bei Konzentrationen von bis zu 4,8 µmol.

In-vitro-Studien zu Wechselwirkungen mit Transportern

Basierend auf den Ergebnissen der Studien zur Transporter-Hemmung werden während der Behandlung mit NUEDEXTA keine Arzneimittelwechselwirkungen in Zusammenhang mit der Dextromethorphan-Hemmung von P-Glykoprotein, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 oder BSEP erwartet. Dextromethorphan hat sich *in vitro* als leichter/mäßiger Hemmer des OCT1-Transporters gezeigt. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung in Bezug auf Arzneimittel, die OCT1-Substrate sind, wie etwa Metformin, ist nicht bekannt.

Basierend auf Zitaten aus der Literatur werden Arzneimittelwechselwirkungen infolge der Hemmung von OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 und MATE2-K durch Chinidin nicht erwartet.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin wurde nicht systematisch bei älteren Personen (>65 Jahren) untersucht, obwohl Patienten dieser Gruppe in das klinische Programm aufgenommen wurden (14 % ≥65 Jahre, 2 % ≥75 Jahre).

Eine populationspharmakokinetische Analyse von 170 Probanden (148 Probanden <65 Jahren und 22 Probanden ≥65 Jahren), denen Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg verabreicht wurde, zeigte eine ähnliche Pharmakokinetik bei Probanden <65 Jahren und jenen ≥65 Jahren.

Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse basierend auf den Daten von 109 Probanden (75 Männer; 34 Frauen) zeigte keine offensichtlichen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin zwischen den Geschlechtern.

Ethnische Herkunft

Eine populationspharmakokinetische Analyse in Bezug auf die ethnische Herkunft bei 109 Probanden (21 kaukasisch; 71 hispanisch; 18 schwarz) zeigte keine offensichtlichen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin zwischen den einzelnen Gruppen unterschiedlicher ethnischer Herkunft.

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie zur Kombinationsdosis Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg zweimal täglich bei 12 Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) oder mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) Nierenfunktionsstörung (jeweils 6) im Vergleich zu 9 gesunden Probanden (bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht an die Probanden mit Nierenfunktionsstörung angepasst) zeigten die Probanden mit Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden einen geringen Unterschied bei der Pharmakokinetik von Dextromethorphan oder Chinidin. Eine Dosisanpassung ist daher bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich.

Dextromethorphan/Chinidin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie zur Kombinationsdosis Dextromethorphan 23 mg/Chinidin 26 mg zweimal täglich bei 12 Probanden mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Klassifikation; jeweils 6) im Vergleich zu 9 gesunden Probanden (bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht an die Probanden mit Leberfunktionsstörung angepasst) zeigten die Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu den gesunden Probanden eine ähnliche AUC und $C_{\max}$ sowie Clearance von Dextromethorphan. Eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung hatte eine geringe Wirkung auf die Pharmakokinetik von Chinidin. Die Clearance von Chinidin bleibt unbeeinträchtigt, obwohl ein Anstieg des Verteilungsvolumens besteht, das zu einem Anstieg der Eliminationshalbwertszeit führt. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung zeigten eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen. Daher ist bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine zusätzliche Überwachung in Hinblick auf Nebenwirkungen in Erwägung gezogen werden. Eine Dosiserhöhung sollte, falls diese erforderlich ist, bei diesen Patienten mit Vorsicht vorgenommen werden. Weder Dextromethorphan allein noch Dextromethorphan/Chinidin wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Pharmakogenomik

Das Chinidin dient der Hemmung von CYP2D6, damit im Vergleich zur Gabe von Dextromethorphan allein eine höhere Exposition von Dextromethorphan erzielt werden kann. Etwa 7-8 % der Probanden kaukasischer Herkunft, 3-6 % der Probanden schwarzafrikanischer Herkunft, 2-3 % der Probanden arabischer Herkunft und 1-2 % der Probanden asiatischer Herkunft sind im Allgemeinen nicht in der Lage, CYP2D6-Substrate zu metabolisieren und werden daher als Langsam-Metabolisierer klassifiziert. Das Chinidin trägt erwartungsgemäß nicht zur Wirksamkeit von NUEDEXTA bei Langsam-Metabolisierern bei. Dennoch sind Nebenwirkungen von Chinidin möglich.

Etwa 1-10 % der Probanden kaukasischer Herkunft, 5-30 % der Probanden schwarzafrikanischer Herkunft, 12-40 % der Probanden arabischer Herkunft und 1 % der Probanden asiatischer Herkunft weisen eine erhöhte Aktivität für CYP2D6-Substrate auf und werden daher als Ultraschnell-Metabolisierer klassifiziert. Bei diesen Ultraschnell-Metabolisierern wird Dextromethorphan schnell metabolisiert, was zu niedrigeren, potenziell subtherapeutischen Konzentrationen führt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dextromethorphan/Chinidin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen keine besonderen Gefahren hinsichtlich Genotoxizität, karzinogenem Potenzial oder Fertilitätsschäden erkennen.

In Studien zur embryonalen/fetalen Toxizität und Entwicklungstoxizität (Ratten und Kaninchen) unter Dextromethorphanhydrobromid/Chinidinsulfat wurden bei mittleren und hohen Dosen Anomalien und bei Ratten reduzierte Ossifikationen ab der niedrigsten Dosis (etwa 1- bzw. 50-fach höher als die therapeutische Dosis beim Menschen von 30/18 mg/Tag auf einer mg/m^2 -Basis) beobachtet. Die Dosis ohne nachteilige Effekte bei Kaninchen ist 2- bzw. 60-mal höher als die empfohlene Dosis beim Menschen.

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde unter der mittleren und hohen Dosis eine leichte Entwicklungsverzögerung bei den Nachkommen festgestellt. Überleben und Gewicht der Nachkommen waren ab der niedrigsten Dosis, die etwa dem 1- bzw. 50-Fachen der Dosis beim

Menschen von 30/18 mg/kg auf einer mg/m²-Basis für Dextromethorphanhydrobromid und Chinidinsulfat entspricht, leicht reduziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack (20 % verestert)
Propylenglycol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss.
Jede Flasche befindet sich in einem Umkarton.
Packungsgröße: 60 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/833/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor Inverkehrbringen in den einzelnen Mitgliedstaaten vereinbart der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde ein Schulungsprogramm.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde in den einzelnen Mitgliedstaaten, in denen Nuedexta in den Verkehr gebracht wird, und nach deren Zustimmung die Ärzte, die erwartungsgemäß Nuedexta verordnen werden, beim Inverkehrbringen und danach die folgenden Materialien erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Schulungsmaterial für Ärzte/medizinisches Fachpersonal
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial für Ärzte/medizinisches Fachpersonal sollte diese bei der Erfassung und Beurteilung relevanter Patientendetails zu vorbestehenden Komorbiditäten und Begleitmedikation vor Beginn der Nuedexta-Therapie unterstützen. Darüber hinaus sollte das Schulungsmaterial für Ärzte/medizinisches Fachpersonal Informationen zu den folgenden Sicherheitsbedenken und den erforderlichen Maßnahmen zur Reduzierung der Risiken liefern:

- Off-Label-Use
- allergische Reaktionen
- kardiale Wirkungen (QT-Verlängerung), einschließlich vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen und klinisch signifikanter Elektrolytungleichgewichte
- Arzneimittelwechselwirkungen, einschließlich der Beteiligung von CYP2D6-Substraten und -Hemmern
- Serotoninsyndrom
- gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Hemmers
- Arzneimittelfehlgebrauch und Arzneimittelmissbrauch

Der Patientenpass sollte allen Patienten mit der Anweisung ausgehändigt werden, ihn jederzeit bei sich zu tragen. Der Ausweis sollte Informationen enthalten, um behandelnde Ärzte darauf hinzuweisen, dass der Patient mit Nuedexta behandelt wird, und auf mögliche Wechselwirkungen, wenn zur Behandlung mit Nuedexta eine zusätzliche Behandlung hinzukommt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FLASCHE (60 Hartkapseln) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

Dextromethorphan/Chinidin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 15,41 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/833/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**ETIKETT FLASCHE (60 Hartkapseln) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

Dextromethorphan/Chinidin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 15,41 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat-Dihydrat entsprechend 8,69 mg Chinidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/833/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FLASCHE (60 Hartkapseln) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln

Dextromethorphan/Chinidin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 23,11 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/833/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**ETIKETT FLASCHE (60 Hartkapseln) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln

Dextromethorphan/Chinidin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 23,11 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/833/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG – NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln: PACKUNG MIT 13 KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

Dextromethorphan/Chinidin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 15,41 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

13 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

Entnehmen der Kapseln:

1. Drücken und an den Laschen oben und unten festhalten (↙↗)
2. Die Karte nach rechts herausziehen (➤).

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/833/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

HÜLLE DER BLISTERPACKUNG (13 Hartkapseln) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln

Dextromethorphan/Chinidin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

TAGE 1-7

Tag 1

Tag 2

Tag 3

Tag 4

Tag 5

Tag 6

Tag 7

AB TAG 8

Tag 8

Tag 9

Tag 10

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln **NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln** Dextromethorphan/Chinidin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NUEDEXTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von NUEDEXTA beachten?
3. Wie ist NUEDEXTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NUEDEXTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NUEDEXTA und wofür wird es angewendet?

NUEDEXTA ist eine Kombination aus zwei Wirkstoffen:

- Dextromethorphan wirkt auf das Gehirn.
- Chinidin erhöht die Menge von Dextromethorphan in Ihrem Körper, indem es den Abbau von Dextromethorphan durch die Leber hemmt.

NUEDEXTA wird zur Behandlung der pseudobulbären Affektstörung (PBA) bei Erwachsenen **angewendet**. PBA ist eine neurologische Erkrankung, die sich durch Episoden unfreiwilligen und unkontrollierbaren Lachens und/oder Weinsens, die Ihrem emotionalen Zustand oder Ihrer Stimmung nicht entsprechen, kennzeichnet.

NUEDEXTA kann helfen, die Häufigkeit von PBA-Episoden zu senken.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von NUEDEXTA beachten?

NUEDEXTA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dextromethorphan, Chinidin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie in der Vergangenheit, verursacht durch Chinidin, Chinin oder Mefloquin, eine erniedrigte Anzahl an Blutzellen hatten (dies kann die Tendenz zur Folge haben, schneller als normal zu bluten oder blaue Flecken zu bekommen);
- wenn Sie in der Vergangenheit, verursacht durch Chinidin, an einer Lebererkrankung (Hepatitis) litten;
- wenn Sie in der Vergangenheit, verursacht durch Chinidin, an einer Krankheit litten, die als Lupus-ähnliches Syndrom bezeichnet wird (sie kann zu Gelenkschmerzen, Hautausschlag, übermäßiger Empfindlichkeit der Haut gegenüber der Sonne und allgemeines Unwohlsein führen);
- wenn Sie bereits Arzneimittel einnehmen, die Chinidin, Chinin oder Mefloquin enthalten. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Malaria oder Herzrhythmusstörungen angewendet;
- wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, die als „kompletter Herzblock“ oder „langes QT-Syndrom“ bezeichnet wird, oder in der Vergangenheit eine Herzerkrankung aufwiesen, die als „Torsades de pointes“ bezeichnet wird;

- wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das als Thioridazin bezeichnet wird. Es wird zur Behandlung psychischer Erkrankungen angewendet, kann aber auch eine Wirkung auf das Herz haben;
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, sogenannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), wie etwa Phenelzin oder Moclobemid, einnehmen oder in den letzten zwei Wochen eingenommen haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor und nach der Einnahme von NUEDEXTA.

- wenn Sie oder ein Familienangehöriger an einer Herzerkrankung leiden oder gelitten haben. Dieses Arzneimittel kann Veränderungen des Herzrhythmus verursachen. Wenn Sie an bestimmten Herzerkrankungen leiden oder derzeit bestimmte andere Arzneimittel einnehmen, ist NUEDEXTA eventuell nicht für Sie geeignet oder Ihr Arzt möchte Ihre Herzfunktion überprüfen, wenn Sie mit der Behandlung mit NUEDEXTA beginnen;
- wenn Sie an bestimmten Symptomen leiden, wie Herzklopfen (Palpitationen), oder bewusstlos werden, was Zeichen einer Herzerkrankung sein können;
- wenn Sie nach Einnahme dieses Arzneimittels Symptome einer allergischen Reaktion entwickeln, wie Anschwellen des Rachens oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindelgefühl, Fieber, Ausschlag oder Quaddeln;
- wenn Sie Symptome entwickeln, wie blaue Flecken, Blutungen unter der Haut, Nasenbluten und/oder Zahnfleischbluten, da dies Zeichen einer erniedrigten Anzahl bestimmter Blutzellen, die als Blutplättchen bezeichnet werden, sein können (Thrombozytopenie);
- wenn Sie Symptome entwickeln, wie Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, Übelkeit oder Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen und Fieber, da dies Zeichen einer arzneimittelbedingten Hepatitis (Leberentzündung) sein können;
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die als Myasthenia gravis bezeichnet wird (eine neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, die zu Muskelschwäche und Ermüdbarkeit führt);
- wenn Sie Probleme mit der Leber oder den Nieren haben. Je nach Schweregrad Ihrer Erkrankung, prüft Ihr Arzt eventuell sorgfältig, ob dieses Arzneimittels geeignet für Sie ist, und überwacht Sie engmaschiger in Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen;
- wenn Sie zu Stürzen neigen. Dieses Arzneimittel kann zu Schwindelgefühl führen. Ihr Arzt muss eventuell geeignete Vorsichtsmaßnahmen mit Ihnen besprechen, um das Risiko von Stürzen zu senken;
- wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt an einer schweren Erkrankung gelitten haben, die als „Serotoninsyndrom“ bezeichnet wird und von bestimmten Arzneimitteln, z. B. Antidepressiva, ausgelöst wird. Symptome eines Serotoninsyndroms sind Agitiertheit, Bluthochdruck, Unruhe, Muskelspasmen und Muskelzucken, erhöhte Körpertemperatur, übermäßiges Schwitzen, Schütteln und Tremor;
- bei Drogenmissbrauch in der Vergangenheit. Ihr Arzt wird Sie engmaschig in Hinblick auf Zeichen eines Fehlgebrauchs oder Missbrauchs von NUEDEXTA überwachen.

Beenden Sie die Einnahme von NUEDEXTA und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der oben genannten Symptome bei sich feststellen.

Kinder und Jugendliche

NUEDEXTA sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Einnahme von NUEDEXTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie eines der im Folgenden aufgeführten Arzneimittel einnehmen, da sie niemals angewendet werden dürfen, während Sie NUEDEXTA einnehmen:

- Arzneimittel, die Chinidin, Chinin oder Mefloquin enthalten. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Malaria oder Herzrhythmusstörungen angewendet;
- Thioridazin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie und Psychosen, das eine Wirkung auf das Herz haben kann;
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, die als Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, z. B. Phenelzin und Moclobemid) bezeichnet werden. Nehmen Sie NUEDEXTA nicht ein, wenn Sie diese Antidepressiva innerhalb der letzten zwei Wochen eingenommen haben, und lassen Sie mindestens 14 Tage nach Absetzen von NUEDEXTA verstreichen, bevor Sie mit der Einnahme eines MAO-Hemmers beginnen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da Ihr Arzt Sie engmaschig in Hinblick auf Nebenwirkungen überwachen wird:

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, wie Ketoconazol, Itraconazol und Fluconazol;
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS, wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Amprenavir und Fosamprenavir;
- Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen, einschließlich Tuberkulose, die Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin und Rifampicin enthalten;
- Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Herzerkrankungen, wie Diltiazem, Verapamil, Digoxin, Flecainid und Beta-Blocker (wie Metoprolol);
- Arzneimittel zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen während Chemotherapien und nach Operationen, wie Aprepitant;
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, einschließlich Nortriptylin, Desipramin, Paroxetin, Imipramin, Amitriptylin und Nefazodon;
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen;
- Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie und anderen psychotischen Störungen, wie Haloperidol, Perphenazin, Aripiprazol und Chlorpromazin;
- bestimmte Arzneimittel zur Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln bei Patienten mit Herzerkrankungen und dem Risiko für Schlaganfälle, wie Ticagrelor und Dabigatranetexilat;
- Tamoxifen zur Behandlung oder Vorbeugung einiger Krebsarten;
- Atomoxetin zur Behandlung von ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung);
- Arzneimittel zur Schmerzlinderung und/oder gegen Husten, wie Codein und Hydrocodon;
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder Anfällen, wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital.

Ihr Arzt wird Sie engmaschig in Hinblick auf Nebenwirkungen überwachen und/oder muss möglicherweise die Dosis der anderen Arzneimittel oder von NUEDEXTA anpassen.

Einnahme von NUEDEXTA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Sie sollten während der Einnahme von NUEDEXTA keinen Grapefruitsaft trinken oder Grapefruits essen, da dies die Wahrscheinlichkeit schwerer Nebenwirkungen erhöhen kann.

Seien Sie vorsichtig, wenn Sie während der Einnahme von NUEDEXTA Alkohol trinken, da dies das Risiko von Nebenwirkungen, wie Schwindelgefühl und Schläfrigkeit, erhöhen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Da NUEDEXTA Ihrem ungeborenen Kind schaden kann, wird seine Anwendung nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind oder eine Frau im gebärfähigen Alter sind und nicht verhüten. Ihr Arzt wird mit Ihnen die Risiken und den Nutzen der Anwendung dieses Arzneimittels in diesen Situationen besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von NUEDEXTA in die Muttermilch übergehen. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel während der Stillzeit einnehmen sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NUEDEXTA kann zu Schwindelgefühl führen. Wenn dies bei Ihnen auftreten sollte, dürfen Sie weder Fahrzeuge führen noch Maschinen bedienen.

NUEDEXTA enthält Lactose

Bitte nehmen Sie NUEDEXTA daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist NUEDEXTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Behandlungsbeginn (die ersten 4 Wochen):

Ihr Arzt wird die Behandlung mit NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln beginnen, die wie folgt eingenommen werden sollten:

- In den ersten sieben Tagen der Behandlung: täglich eine Kapsel, morgens eingenommen.
- Ab dem achten Tag der Behandlung: täglich zwei Kapseln, eine morgens und eine abends mit einem Abstand von 12 Stunden.

Nach 4 Wochen:

Ihr Arzt wird Sie sorgfältig untersuchen. Je nach Ansprechen auf die Behandlung, entscheidet Ihr Arzt,

- entweder die Behandlung mit NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln fortzusetzen
- oder Ihnen die höhere Dosis zu verordnen und Ihnen NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapseln zu verordnen.

Führen Sie ungeachtet der Stärke von NUEDEXTA, die Ihnen verordnet wurde,

- die Behandlung mit täglich zwei Kapseln (eine Kapsel alle 12 Stunden) fort.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung von NUEDEXTA erforderlich.

Wie ist NUEDEXTA einzunehmen?

Die Kapseln sollten mit oder ohne Nahrung immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Wenn zwei Kapseln innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden, sollten etwa 12 Stunden zwischen den beiden Dosen liegen.

Wenn Sie eine größere Menge von NUEDEXTA eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf. Die bei diesem Arzneimittel beobachteten Nebenwirkungen können häufiger auftreten oder sich verschlechtern und Ihr Arzt wird eventuell einige Untersuchungen durchführen und Sie engmaschiger überwachen.

Symptome einer Überdosierung von Dextromethorphan sind Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Koma, Atemdepression, Krampfanfälle, erhöhte Herzfrequenz, Übererregbarkeit und toxische Psychose. Weitere Wirkungen sind Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie), unfreiwillige Augenbewegungen (Nystagmus), Überspannung der Muskeln (Dystonie), verschwommenes Sehen und Veränderungen der Muskelreflexe. Dextromethorphan kann das Risiko eines Serotoninsyndroms erhöhen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Symptome einer Überdosierung von Chinidin sind unregelmäßiger Herzschlag und niedriger Blutdruck. Es können außerdem Erbrechen, Durchfall, Ohrensausen, Hochfrequenz-Hörverlust, Vertigo, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, erhöhte Empfindlichkeit der Augen gegenüber Sonnenlicht, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Delirium (gekennzeichnet durch Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Orientierungsstörungen sowie Sprachbehinderung) auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von NUEDEXTA vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die Einnahme von einer oder mehr Kapseln vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein und stellen Sie sicher, dass etwa 12 Stunden zwischen den beiden Dosen liegen.

Wenn Sie die Einnahme von NUEDEXTA abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben, auch wenn Sie sich besser fühlen. Das Abbrechen der Behandlung kann ein erneutes Auftreten Ihrer Symptome zur Folge haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mittelschwer. Einige Nebenwirkungen können jedoch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern.

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie schwere Symptome bei sich feststellen, einschließlich Agitiertheit, Bluthochdruck, Unruhe, Muskelspasmen und Muskelzucken, erhöhter Körpertemperatur, übermäßigem Schwitzen, Schütteln und Tremor. Dies können Zeichen einer schweren Erkrankung sein, die als „Serotoninsyndrom“ bezeichnet wird.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- übermäßige Muskelsteifheit (Spastik),
- übermäßig verlangsamte oder oberflächliche Atmung (Atemdepression) und/oder Blauwerden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (wie Durchfall, Übelkeit), Erkrankungen des Nervensystems (wie ein Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit) und Ermüdung.

Wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen bei sich feststellen, brechen Sie die Einnahme der Kapseln ab und sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Eine Liste aller weiteren Nebenwirkungen ist im Folgenden aufgeführt:

Häufige Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, Übelkeit
- Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit
- Ermüdung

Gelegentliche Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderter Appetit
- Angst

- Störung des Geschmacksempfindens, Schläfrigkeit (Hypersomnie), Muskelspastik, bewusstlos werden (Synkope), Sturz
- Reise- oder Bewegungskrankheit Ohrensausen (Tinnitus)
- Herzerkrankungen, wie etwa langsamer, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, oder veränderte Elektrokardiogrammbefunde (EKG, QT-Verlängerung).
- Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Blähungen (Flatulenz), Magenbeschwerden, Erbrechen
- erhöhte Leberenzymwerte (GGT, AST, ALT)
- Ausschlag
- Muskelspasmen
- Schwäche (Asthenie), Reizbarkeit

Selten

(kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Appetitverlust (Anorexie)
- Zähneknirschen, Verwirrtheit, depressive Verstimmung, Depression, Orientierungsstörung (z. B. beeinträchtigtes Gefühl für Zeit, Richtungen und das Erkennen von Menschen und Orten), frühmorgendliches Erwachen, verminderte Gefühlsäußerung (flacher Affekt), Halluzinationen, impulsives Verhalten, Gleichgültigkeit, Schlaflosigkeit, Unruhe, Schlafstörungen
- Gleichgewichtsstörung, gestörte Koordination, Sprachschwierigkeiten (Dysarthrie), motorische Funktionsstörung, Nadelstiche/Kribbeln oder Taubheit (Parästhesie), Gefühlsverlust oder beidseitige, unvollständige Lähmung der Beine. (Paraparese), Sedierung
- Doppelsehen, Verschwommensehen
- Herzanfall (Myokardinfarkt), Herzklopfen
- Nasenbluten, Halsschmerzen, übermäßig langsame oder oberflächliche Atmung (Atemdepression), laufende Nase, Gähnen
- Stuhlveränderung, Verdauungsstörung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Taubheitsgefühl und anormales Gefühl im Mund, rektaler Schmerz, trockene Zunge
- Gallensteine, erhöhte Bilirubin-Spiegel im Blut, anormale Leberfunktionstests
- Hautrötung (Erythem), übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrosis), Verlust des Gefühls oder Taubheitsgefühl des Gesichts, nächtliche Schweißausbrüche
- muskuloskelettale Steifigkeit, Muskelschmerzen (Myalgie), Nackenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen
- anormal häufiges Wasserlassen während des Tages
- sexuelle Funktionsstörungen
- Brustbeschwerden, Brustschmerz, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Gangstörung (Schwierigkeiten beim Gehen), grippeähnliche Erkrankungen, Fieber, verringerte Sauerstoffkonzentration im Blut
- Knochenbrüche (Verletzung des Skeletts)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NUEDEXTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche, der Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NUEDEXTA enthält

- Die Wirkstoffe sind:
Jede NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 15,41 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.

Jede NUEDEXTA 23 mg/9 mg Hartkapsel enthält Dextromethorphanhydrobromid 1 H₂O entsprechend 23,11 mg Dextromethorphan und Chinidinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 8,69 mg Chinidin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) und Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Drucktinte (Schellack (20 % verestert), Propylenglycol, Titandioxid (E171)).

Wie NUEDEXTA aussieht und Inhalt der Packung

Jede Flasche besteht aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss und enthält 60 Hartkapseln. Jede Flasche befindet sich in einem Umkarton.

Nur für NUEDEXTA 15 mg/9 mg: Die Blisterpackungen bestehen aus einem durchsichtigen PVC-Film mit Versiegelung aus Aluminiumfolie und enthalten 13 Hartkapseln.

Jede Blisterpackung befindet sich in einer Hülle.

Diese Packung ist zur Verwendung für die ersten 10 Tage der Behandlung bestimmt.

Beschreibung:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg sind ziegelrote Gelatinekapseln der Größe 1 mit dem Aufdruck „DMQ/20-10“ in weißer Drucktinte auf der Hartkapsel.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg sind ziegelrote Gelatinekapseln der Größe 1 mit dem Aufdruck „DMQ/30-10“ in weißer Drucktinte auf der Hartkapsel und drei rundumlaufenden weißen Streifen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LL London
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.