

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 15,41 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 119,1 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Steenrode gelatinecapsule, maat 1, bedrukt in witte inkt met "DMQ/20-10" op de capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NUEDEXTA is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van pseudobulbair affect (PBA) bij volwassenen (zie rubriek 4.4).

De werkzaamheid is alleen onderzocht bij patiënten met onderliggend amyotrofe laterale sclerose of multipale sclerose (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 15 mg/9 mg NUEDEXTA. Het aanbevolen doseringstitratieschema staat hieronder uiteengezet:

- Week 1 (dag 1-7):
De patiënt dient gedurende de eerste 7 dagen eenmaal daags 's ochtends één NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule in te nemen.
- Week 2-4 (dag 8-28):
De patiënt dient gedurende 21 dagen tweemaal daags één NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule in te nemen, één 's ochtends en één 's avonds met tussenpozen van 12 uur.
- Vanaf week 4:
Bij adequate klinische respons op NUEDEXTA 15 mg/9 mg dient de in week 2-4 gebruikte dosis te worden voortgezet.

Bij inadequate klinische respons op NUEDEXTA 15 mg/9 mg dient NUEDEXTA 23 mg/9 mg te worden voorgeschreven in een tweemaal daags schema, één capsule 's ochtends en één capsule 's avonds met tussenpozen van 12 uur.

De maximale dagelijkse dosis vanaf week 4 is tweemaal daags NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Als een dosis wordt overgeslagen, mogen patiënten geen extra dosis nemen, maar dienen zij de voorgeschreven volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Per 24 uur mogen niet meer dan 2 capsules worden ingenomen, met tussenpozen van 12 uur tussen twee doses.

Speciale populaties

Ouderen

Het aantal patiënten ≥ 65 jaar in klinische onderzoeken was niet voldoende om overtuigend te bepalen of zij een andere respons vertonen wat betreft werkzaamheid en veiligheid. Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat de farmacokinetiek bij patiënten < 65 jaar vergelijkbaar was met die van patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4). Aangezien er echter sprake was van een trend naar een verhoogde incidentie van bijwerkingen bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen, wordt geadviseerd deze patiënten extra te controleren op bijwerkingen. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh C) of ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min/1.73 m²) dienen de potentiële risico's die het gebruik van dit geneesmiddel met zich meebrengen te worden afgezet tegen de medische behoefte (zie rubriek 5.2).

CYP2D6-genotype

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een niet-functioneel CYP2D6-enzym, aangeduid als trage metaboliseerders (poor metabolisers, PM's). Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een verhoogde CYP2D6-activiteit, aangeduid als supersnelle metaboliseerders (ultra-rapid metabolisers, UM's), zie rubriek 5.2. Zie in het geval van een inadequate klinische respons het aanbevolen doseringstitratatieschema.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van NUEDEXTA bij pediatrische patiënten voor de indicatie symptomatische behandeling van pseudobulbar affect.

Wijze van toediening

De capsules dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip oraal te worden ingenomen. Bij gebruik van twee capsules binnen 24 uur is het aanbevolen dosisinterval 12 uur. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van kinidine-, kinine-, mefloquine-geïnduceerde trombocytopenie, hepatitis, beenmergdepressie of lupusachtig syndroom (zie rubriek 4.4).

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met kinidine, kinine of mefloquine (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een verlengd QT-interval, congenitaal lang QT-syndroom of een voorgeschiedenis die wijst op torsades de pointes-ventriculaire tachycardia (zie rubriek 4.4).

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met thioridazine, een geneesmiddel dat het QT-interval significant verlengt en ook hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6. Interactie met NUEDEXTA kan een verhoogd effect op het QT-interval tot gevolg hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Patiënten met een volledig atrioventriculair (AV) blok zonder geïmplanteerde pacemakers of bij patiënten die een groot risico lopen op een volledig AV-blok (zie rubriek 4.4).

Patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) gebruiken of de voorgaande 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt vanwege het risico op ernstige en mogelijke fatale geneesmiddeleninteracties, waaronder serotoninesyndroom. Behandeling met een MAO-remmer dient pas gestart te worden nadat NUEDEXTA ten minste 14 dagen is gestaakt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NUEDEXTA is alleen geschikt voor de behandeling van PBA en niet voor andere oorzaken van emotionele labiliteit. PBA wordt veroorzaakt door neurologische hersenaandoeningen of hersenletsel en wordt gedefinieerd door episoden van onvrijwillige, oncontroleerbare uitingen van emoties van lachen en/of huilen die misplaatst zijn of niet in verhouding staan tot de emotionele toestand of stemming van de patiënt. Voordat behandeling met NUEDEXTA wordt gestart, moet volledige beoordeling van de patiënt plaatsvinden om de diagnose PBA te bevestigen. Van primair belang voor de diagnose is de aanwezigheid van een onderliggende neurologische aandoening waarvan bekend is dat deze PBA veroorzaakt en de bevestiging dat de episoden van emotionele uiting misplaatst zijn of niet in verhouding staan tot de emotionele toestand of stemming van de patiënt.

Trombocytopenie

Kinidine in hogere doses dan in NUEDEXTA kan leiden tot immuungemedieerde trombocytopenie die ernstig of fataal kan zijn. Het risico op trombocytopenie dat samenhangt met de lagere dosis kinidine in NUEDEXTA is onbekend. Voorafgaand aan of tijdens trombocytopenie kunnen niet-specifieke symptomen, zoals een licht gevoel in het hoofd, koude rillingen, koorts, misselijkheid en braken optreden. NUEDEXTA dient onmiddellijk te worden gestaakt bij trombocytopenie, tenzij de trombocytopenie duidelijk niet geneesmiddelgerelateerd is. Evenzo dient dit geneesmiddel niet opnieuw te worden gestart bij gesensibiliseerde patiënten omdat snellere en ernstigere trombocytopenie dan de oorspronkelijke episode kan optreden. Het middel mag niet worden gebruikt bij vermoeden van immuungemedieerde trombocytopenie door qua structuur verwante werkzame stoffen zoals kinine en mefloquine, vanwege de mogelijkheid van kruissensibilisatie. Met kinidine gepaard gaande trombocytopenie verdwijnt doorgaans, maar niet altijd, binnen enkele dagen na staking van het sensibiliserende geneesmiddel.

Andere overgevoelighedsreacties

Kinidine in hogere doses is ook gepaard gegaan met een lupusachtig syndroom met polyartritis, soms met een positieve test op antinucleaire antilichamen. Andere ermee gepaard gaande verschijnselen zijn onder meer huiduitslag, bronchospasme, lymfadenopathie, hemolytische anemie, vasculitis, uveïtis, angio-oedeem, agranulocytose, het siccasyndroom, myalgie, verhoging van de serumspiegels van de skeletspierenzymen en pneumonitis. Dextromethorfan kan ook gepaard gaan met overgevoelighedsreacties, zoals urticaria, angio-oedeem en kortademigheid.

Hepatotoxiciteit

Hepatitis, met inbegrip van granulomateuze hepatitis, is gemeld bij patiënten die kinidine kregen, meestal tijdens de eerste paar weken van de behandeling. Koorts kan zich presenteren als symptoom, en trombocytopenie of andere verschijnselen van overgevoeligheid kunnen ook optreden. NUEDEXTA dient te worden gestaakt als hepatitis optreedt, tenzij de hepatitis duidelijk niet samenhangt met de behandeling. De meeste gevallen verminderen in ernst wanneer met kinidine wordt gestopt.

Cardiale effecten

NUEDEXTA kan mogelijk QTc-verlenging en daarmee ventriculaire tachycardia van het type torsades de pointes veroorzaken. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen vóór behandeling te worden gecorrigeerd, en serumkalium- en serummagnesiumspiegels dienen gecontroleerd te worden tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd. Wanneer behandeling met NUEDEXTA wordt gestart bij patiënten met een verhoogd risico op QT-verlenging, dient in de uitgangssituatie en 2 uur na toediening van de eerste dosis electrocardiografische in nuchtere toestand (ecg) beoordeling van het QT-interval te worden uitgevoerd (benadert kinidine T_{max}). Dit geldt onder meer voor patiënten met

een familiegeschiedenis van QT-afwijkingen, patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen en patiënten met linkerventrikelhypertrofie (LVH) en/of linkerventrikeldisfunctie (LVD). LVH en LVD komen vaker voor bij patiënten met chronische hypertensie, bekende coronaire hartziekte of een voorgeschiedenis van beroerte.

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en ook hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie onder) zijn specifiek potentieel zorgwekkend. Het gelijktijdig gebruik van thioridazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer NUEDEXTA wordt toegediend in combinatie met flecaïnide, chloorpromazine en haloperidol. Het effect van de combinatie op het QTc-interval van de patiënt dient te worden beoordeeld met ecg's voor en na toediening.

Als de risicofactoren voor QTc-verlenging significant veranderen tijdens behandeling met NUEDEXTA dient opnieuw beoordeling met ecg plaats te vinden. Als patiënten symptomen krijgen die kunnen wijzen op het optreden van hartritmestoornissen, bijv. syncope of palpities, dient NUEDEXTA te worden gestaakt in afwachting van verdere beoordeling van de patiënt.

Gelijktijdig gebruik van CYP2D6-substraten/remmers

Het kinidine in NUEDEXTA remt CYP2D6 bij patiënten bij wie CYP2D6 niet anderszins genetisch ontbreekt of een lage activiteit heeft ("CYP2D6 trage metaboliseerders", zie "farmacogenomica" in rubriek 5.2). Vanwege dit effect op CYP2D6 kan de accumulatie van oorspronkelijke werkzame stoffen en/of falende vorming van actieve metabolieten van invloed zijn op de veiligheid en/of werkzaamheid van geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt met NUEDEXTA en worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie rubriek 4.5). Geneesmiddelen die afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme, in het bijzonder die met een relatief smalle therapeutische index, dienen doorgaans te worden vermeden tijdens behandeling met NUEDEXTA en patiënten moeten dienovereenkomstige instructies krijgen. Als gelijktijdig gebruik van een CYP2D6-substraatgeneesmiddel noodzakelijk wordt geacht, dient de dosis van het CYP2D6-substraat zo nodig te worden verlaagd, in overeenstemming met de farmacokinetiek van het betreffende substraat (zie rubriek 4.5). Een beoordeling van de actuele medicatie van de patiënt vormt een essentieel onderdeel van de beoordeling van patiënten voor wie behandeling met NUEDEXTA wordt voorgesteld.

Serotoninesyndroom

Gebruik van NUEDEXTA in combinatie met andere serotoninerge geneesmiddelen kan een verhoogd risico op het "serotoninesyndroom" geven als gevolg van farmacodynamische interactie. Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder meer veranderde geestestoestand, hypertensie, rusteloosheid, myoclonus, hyperthermie, hyperreflexie, diaforese, rillingen en tremor. De behandeling dient te worden stopgezet als deze symptomen optreden. Combinatie met MAO-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Tricyclische antidepressiva (TCA's zoals desipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline) worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en hebben daarom ook farmacokinetische interactie met kinidine. Gezien de farmacodynamische en farmacokinetische interacties wordt gelijktijdig gebruik van NUEDEXTA en TCA's niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid dient te worden betracht als patiënten gelijktijdig worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

Duizeligheid

NUEDEXTA kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om het risico van vallen te beperken, in het bijzonder voor patiënten met een motorische stoornis die het lopen bemoeilijkt of met een voorgeschiedenis van vallen.

Anticholinerge effecten van kinidine

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verergering van de klinische toestand bij myasthenia gravis en andere aandoeningen die negatief kunnen worden beïnvloed door anticholinerge effecten.

Drugsmisbruik- en afhankelijkheid

Dextromethorfan is een niet-competitieve lage-affiniteits-NMDA-antagonist en sigma-1-receptoragonist die niet systematisch is onderzocht bij dieren of mensen op de mogelijkheid van misbruik, tolerantie of lichamelijke afhankelijkheid. Er zijn echter gevallen van dextromethorfanmisbruik gemeld, voornamelijk bij adolescenten.

Vanwege de mogelijkheid van dextromethorfanmisbruik dienen artsen patiënten te beoordelen op een voorgeschiedenis van drugsmisbruik en dergelijke patiënten nauwlettend te controleren op tekenen van verkeerd gebruik of misbruik (bijv. de ontwikkeling van tolerantie, verhoging van de dosis, drugszoekend gedrag).

Daarnaast dient de handhaving van het klinische effect van NUEDEXTA bij de patiënt op de lange termijn regelmatig gecontroleerd te worden, afgezet tegen de verdraagbaarheid ervan, om het verdere voordeel van het geneesmiddel te bepalen.

Waarschuwing voor lactose

NUEDEXTA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is alleen onderzoek naar interacties bij volwassenen uitgevoerd.

MAO-remmers

NUEDEXTA mag niet worden gebruikt met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), zoals fenelzine en moclobemide, of bij patiënten die de voorgaande 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

CYP3A4-remmers

Kinidine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 remmen kunnen naar verwachting de plasmaspiegels van kinidine verhogen, wat een verhoogd risico in verband met QTc-verlenging kan geven. Sterke en matige CYP3A4-remmers dienen te worden vermeden tijdens behandeling met NUEDEXTA. Deze remmers omvatten de volgende (maar zijn daartoe niet beperkt): atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil. Als gelijktijdige behandeling met sterke of matige CYP3A4-remmers noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen het QT-interval elektrocardiografisch (ecg) te beoordelen vóór toediening van NUEDEXTA en vervolgens op (een) geschikte tijdstip(pen).

Leverenzyminductoren

Kinidine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, sint-janskruid/*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van kinidine versnellen. Dit resulteert in lagere plasmaconcentraties, waardoor CYP2D6 minder wordt geremd. Dit kan leiden tot lagere, mogelijk subtherapeutische plasmaconcentraties van dextromethorfan en verminderde werkzaamheid van NUEDEXTA.

CYP2D6-substraten

Kinidine is een krachtiger remmer van CYP2D6. Behandeling met NUEDEXTA kan daarom resulteren in verhoogde plasmaspiegels en accumulatie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die uitgebreid worden gemetaboliseerd via CYP2D6. CYP2D6-substraten omvatten bepaalde bètablokkers zoals metoprolol, antipsychotica zoals haloperidol, perfenazine en aripiprazol, antidepressiva zoals nortriptyline, imipramine, amitriptyline en desipramine, het chemotherapeutikum tamoxifen en de noradrenalinetransporteiwitremmer atomoxetine. Thioridazine, een CYP2D6-substraat dat ook het QT-interval verlengt, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig

gebruik van flecaïnide, chloorpromazine of haloperidol, CYP2D6-substraten die ook het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), is voorzichtigheid geboden.

In het geval van prodrugs waarvan de werking wordt gemedieerd door de door CYP2D6 geproduceerde metabolieten (bijv. codeïne en hydrocodon, waarvan de analgetische en hoeststillende effecten lijken te worden gemedieerd door respectievelijk morfine en hydromorfon) kan de werkzaamheid aanzienlijk worden verlaagd door NUEDEXTA als gevolg van remming van CYP2D6 en derhalve gestoorde vorming van de actieve metaboliet.

Geneesmiddeleninteracties met desipramine en paroxetine zijn onderzocht in gecontroleerde klinische proeven met een hogere dosiscombinatie van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) dan in dit geneesmiddel. De onderzoeksresultaten ervan worden hieronder beschreven. Er is geen systematisch onderzoek naar andere geneesmiddeleninteracties met CYP2D6-substraten verricht.

Desipramine (CYP2D6-substraat)

Het tricyclische antidepressivum desipramine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6. Er werd een geneesmiddeleninteractieonderzoek verricht tussen een hogere combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) en desipramine 25 mg. De combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine verhoogde de steady-state-desipraminespiegels met ongeveer een factor 8. Gelijktijdig gebruik van NUEDEXTA en TCA's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Paroxetine (CYP2D6-remmer en -substraat)

De selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) paroxetine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en is ook een krachtiger remmer van CYP2D6. In een geneesmiddeleninteractieonderzoek werd een hogere combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) toegevoegd aan paroxetine in steady state. De blootstelling aan paroxetine (AUC_{0-24}) nam toe met een factor 1,7 en C_{max} nam toe met een factor 1,5. Als gelijktijdig gebruik van NUEDEXTA en paroxetine wordt voorgeschreven, dient de aanvangsdosis van paroxetine te worden verlaagd. De dosis van paroxetine kan vervolgens worden aangepast naargelang de klinische respons; een hogere dosering dan 35 mg/dag wordt echter niet aanbevolen.

NMDA-receptorantagonisten (memantine)

Zowel dextromethorfan als memantine zijn antagonisten van de *N*-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor, wat theoretisch een additief effect op NMDA-receptoren kan geven, en mogelijk een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Er werd een geneesmiddeleninteractieonderzoek verricht tussen een hogere combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) en memantine 20 mg/dag. Er was geen significant verschil in de plasmaconcentraties van dextromethorfan en dextrorfan voor en na toediening van memantine, en er was geen effect op de plasmaconcentraties van memantine voor en na toediening van dextromethorfan/kinidine. De plasmaconcentraties van kinidine namen met 20-30% toe wanneer memantine werd toegevoegd. Er waren geen duidelijke farmacodynamische interacties.

Digoxine en andere P-glycoproteïnesubstraten

Kinidine is een remmer van P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van kinidine met digoxine, een P-glycoproteïnesubstraat, leidt tot serumdigoxinespiegels die wel twee keer zo hoog kunnen zijn. Plasmadigotoxinespiegels dienen nauwlettend te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig NUEDEXTA gebruiken, met zo nodig verlaging van de digoxinedosis. Andere P-gp-substraten waarvoor dosisverlaging kan worden overwogen zijn ticagrelor en dabigatran-etexilaat.

Alcohol

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alcohol of andere centraal werkende geneesmiddelen die het risico op bijwerkingen als somnolentie en duizeligheid kunnen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van NUEDEXTA bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek (ratten en konijnen) is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, waaronder teratogeniciteit en embryoletaliteit (zie rubriek 5.3).

Aangezien dit geneesmiddel schade aan de foetus kan toebrengen, wordt het gebruik ervan niet aanbevolen tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Kinidine wordt uitgescheiden in de moedermelk en het is niet bekend of dextromethorfan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met NUEDEXTA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In preklinische onderzoeken werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NUEDEXTA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd over de mogelijkheid dat CZS-gerelateerde effecten kunnen optreden, zoals somnolentie, duizeligheid en syncope of een verminderd gezichtsvermogen (zie rubriek 4.8), en dienen het advies te krijgen niet te rijden of machines te bedienen als deze symptomen zich voordoen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van NUEDEXTA werd onderzocht in een 12 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met 326 PBA-patiënten met onderliggende ALS (60%) of MS (40%) en in een open-label follow-up-verlengingsfase met een patiëntensubgroep van dit onderzoek (253 patiënten) gedurende 84 extra dagen.

De meest gemelde bijwerkingen zijn maag-darmstelselaandoeningen (zoals diarree, misselijkheid), zenuwstelselaandoeningen (zoals duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie) en vermoeidheid.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld voor NUEDEXTA: spierspasticiteit, ademhalingsdepressie en verlaagde zuurstofverzadiging in het bloed.

Tien patiënten staakten de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen. Bij een ervan ging het om een ernstige bijwerking (verergerende spierspasticiteit).

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen vermeld die worden beschouwd als ten minste mogelijk samenhangend met behandeling met NUEDEXTA in de placebogecontroleerde en de open-label verlengingsfase van het bovengenoemde klinische onderzoek, gerangschikt naar lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie.

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Verminderde eetlust
	Zelden	Anorexia
Psychische stoornissen	Soms	Angstgevoelens
	Zelden	Bruxisme, verwardheid, depressieve stemming, depressie, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, emotionele vlakheid, hallucinatie, impulsief gedrag, onverschilligheid, insomnia, rusteloosheid, slaapstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie
	Soms	Dysgeusie, hypersomnie, spierspasticiteit, syncope, vallen
	Zelden	Evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, dysartrie, motorische disfunctie, paresthesie, paraparese, sedatie
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie, wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Bewegingsziekte, tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Eerstegraads atrioventriculair blok, elektrocardiogram met verlengd QT-interval
	Zelden	Myocardinfarct, palpitaties, ventriculaire extrasystolen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Epistaxis, faryngolaryngeale pijn, ademhalingsdepressie, rinorroe, geeuwen
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, misselijkheid
	Soms	Buikpijn, obstipatie, droge mond, flatulentie, maagklachten, braken
	Zelden	Abnormale feces, dyspepsie, gastritis, orale hypo-esthesie, orale paresthesie, proctalgie, droge tong
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verhoogde leverenzymen (GGT, ASAT, ALAT)
	Zelden	Cholelithiasis, verhoogd bloeds bilirubine, abnormale uitslag leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag
	Zelden	Erytheem, hyperhidrose, hypo-esthesie van het gelaat, nachtelijk zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
	Zelden	Stijve skeletspieren, myalgie, pijn in de nek/hals, pijn in extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Asthenie, prikkelbaarheid
	Zelden	Onprettig gevoel op de borst, pijn op de borst, rillingen, het warm hebben, loopstoornis, griepachtige ziekte, pyrexie, verlaagde zuurstofsaturatie

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Letsel van het skelet
---	--------	-----------------------

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De beoordeling en behandeling van overdosering vindt plaats op basis van ervaring met de afzonderlijke bestanddelen, dextromethorfan en kinidine. Het metabolisme van dextromethorfan wordt geremd door kinidine, zodat bijwerkingen van overdosering van NUEDEXTA ernstiger of hardnekkiger kunnen zijn vergeleken met die van overdosering van alleen dextromethorfan.

Tijdens de ontwikkeling van dit geneesmiddel werden dosiscombinaties van dextromethorfan/kinidine onderzocht die een tot 6 keer hogere dosis dextromethorfan en een tot 12 keer hogere dosis kinidine bevatten. De meest voorkomende bijwerkingen waren lichte tot matige misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn.

Dextromethorfan

Bijwerkingen van overdosering van dextromethorfan kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, stupor, coma, ademhalingsdepressie, convulsies, tachycardie, hyperexcitabiliteit en toxische psychose. Andere bijwerkingen zijn ataxie, nystagmus, dystonie, wazig zien en veranderingen in spierreflexen.

Dextromethorfan kan een verhoogd risico op serotoninesyndroom geven, en dit risico wordt verder verhoogd door overdosering, in het bijzonder bij gebruik met andere serotonerge middelen, SSRI's of tricyclische antidepressiva.

Kinidine

De belangrijkste effecten van acute overdosering zijn ventriculaire aritmieën en hypotensie. Andere klachten en verschijnselen van overdosering kunnen bestaan uit braken, diarree, tinnitus, gehoorverlies in de hoge frequenties, vertigo, wazig zien, diplopie, fotofobie, hoofdpijn, verwardheid en delirium.

Hoewel de therapeutische doses van kinidine voor de behandeling van hartritmestoornissen of malaria doorgaans een factor ≥ 10 hoger zijn dan de dosis kinidine in dit geneesmiddel, kunnen mogelijk fatale hartritmestoornissen, waaronder torsades de pointes, optreden bij kinidineblootstellingen die mogelijk zijn als gevolg van overdosering van NUEDEXTA.

Behandeling van overdosis

Kinidine

Cardiale effecten (hemodynamisch instabiele polymorfe ventriculaire tachycardie (waaronder torsades de pointes)) worden behandeld door middel van onmiddellijke cardioversie of onmiddellijke overdrive-pacing. Andere antiaritmica met klasse I- (procaïnamide) of klasse III-werking dienen (indien mogelijk) te worden vermeden. Behandeling van hypotensie en van andere klachten en verschijnselen dient symptomatisch en ondersteunend gericht te zijn. De toediening van actieve kool in een conventionele dosis van 1 g/kg, die om de 2 tot 6 uur wordt toegediend als een suspensie met 8 ml/kg kraanwater, kan de systemische eliminatie van kinidine bevorderen; deze maatregel dient te worden vermeden als er sprake is van een ileus. Het voordeel van methoden als aanzuren van de urine en dialyse is niet aangetoond. Geneesmiddelen die de eliminatie van kinidine vertragen (cimetidine, koolzuuranhydraseremmers, thiazidediuretica) dienen te worden gestaakt tenzij deze absoluut noodzakelijk zijn.

Dextromethorfan

De behandeling van overdosering van dextromethorfan dient symptomatisch en ondersteunend gericht te zijn. Maagspoeling kan nuttig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel;
ATC-code: N07XX59

Dextromethorfanhydrobromide is het farmacologisch werkzame bestanddeel dat werkzaam is op het centrale zenuwstelsel (CZS). Kinidinesulfaat is een specifieke remmer van het CYP2D6-afhankelijk oxidatieve metabolisme die wordt gebruikt om de systemische biologische beschikbaarheid van dextromethorfan te verhogen.

Werkingsmechanisme

Het is niet precies bekend via welk mechanisme dextromethorfan zijn therapeutische effecten uitoefent bij patiënten met pseudobulbair affect. Kinidine verhoogt de plasmaspiegels van dextromethorfan door competitieve remming van cytochroom P450 2D6 (CYP2D6), dat een belangrijke biotransformatieroute voor dextromethorfan katalyseert.

Farmacodynamische effecten

Dextromethorfan is een sigma-1-receptoragonist en een niet-competitieve NMDA-receptorantagonist. Daarnaast vertoont het affiniteit voor het serotoninetransporteur (SERT) en voor de 5-HT_{1B/D}-receptor. Door te binden aan de NMDA-, sigma-1-, SERT- en 5-HT_{1B/D}-receptoren, zou dextromethorfan een modulerend effect hebben op de neurotransmissie waarbij glutamaat, monoaminen (waaronder serotonine) en ook de ionenkanaalfunctie zijn betrokken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van dextromethorfan/kinidine voor de behandeling van PBA werd aangetoond in drie gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter klinische onderzoeken met proefpersonen met PBA en onderliggende amyotrofe laterale sclerose (ALS) of multipale sclerose (MS). Geschikte patiënten hadden de diagnose PBA, gedefinieerd door episoden van onvrijwillige, oncontroleerbare uitingen van emoties van lachen en/of huilen die misplaatst zijn of niet in verhouding staan tot hun emotionele toestand of stemming.

In alle onderzoeken waren de werkzaamheidseindpunten "aantal episoden van lachen en huilen" (PBA-episoden) en scores van proefpersonen op de Centrum voor neurologische studies – labiliteitsschaal (CNS-LS), een gevalideerde zelf in te vullen vragenlijst met 7 vragen die een kwantitatieve maat geeft voor de frequentie en ernst van PBA. De CNS-LS-score loopt uiteen van minimaal 7 (geen symptomen) tot maximaal 35.

- Hoofdonderzoek (07-AVR-123)

In dit placebogecontroleerd 12 weken durende onderzoek werden 326 proefpersonen met PBA en onderliggende ALS of MS gerandomiseerd en kregen gedurende 12 weken ofwel NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), ofwel NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110), ofwel placebo (n=109).

De proefpersonen waren 25 tot 80 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 51 jaar. Ongeveer 74% was blank, 4% was zwart, 1% was van Aziatische oorsprong en 19% was van Latijns-Amerikaanse oorsprong. 60% van de proefpersonen had onderliggende ALS en 40% van de proefpersonen had onderliggende MS. Alle proefpersonen hadden klinisch relevante PBA-symptomen, gekwantificeerd als een CNS-LS-score van 13 of hoger.

Het gemiddelde dagelijks aantal PBA-episoden in de uitgangssituatie (berekend uit het totaal aantal gemelde episoden gedurende ten hoogste 7 dagen voor behandeling) bedroeg 4,7 in de groep die

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kreeg, 6,8 in de groep die NUEDEXTA 15 mg/9 mg kreeg en 4,5 in de placebogroep.

De gemiddelde CNS-LS-score in de Ausgangssituatie was 19,8 in de groep die NUEDEXTA 23 mg/9 mg kreeg, 21,0 in de groep die NUEDEXTA 15 mg/9 mg kreeg en 19,9 in de placebogroep.

Om langetermijngegevens te beoordelen, hadden 253 proefpersonen die de dubbelblinde onderzoeksfase hadden voltooid de mogelijkheid deel te nemen aan een open-label verlengingsfase, waarin zij nog eens 84 dagen NUEDEXTA 23 mg/9 mg kregen.

De frequentie van PBA-episoden, bepaald als "aantal episoden", nam gedurende de loop van het onderzoek significant af in beide NUEDEXTA-behandelgroepen met een incrementele verlaging van respectievelijk 47% en 49% ten opzichte van placebo ($p < 0,0001$ voor beide vergelijkingen).

De kleinste-kwadratengemiddelde CNS-LS-scores waren significant afgenomen aan het einde van de behandeling in beide behandelgroepen vergeleken met placebo (afname met 8,2 punten voor NUEDEXTA 23 mg/9 mg, afname met 7,5 punten voor NUEDEXTA 15 mg/9 mg, afname met 5,7 punten voor placebo). De p-waarde bedroeg voor NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. placebo $p = 0,0002$ en bedroeg voor NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. placebo $p = 0,008$.

In de 12 weken durende open-label fase van het onderzoek (waarin alle proefpersonen NUEDEXTA 23 mg/9 mg kregen) bleek het effect dat was waargenomen in de placebogecontroleerde periode aan te houden.

- Onderzoeken met hogere dosiscombinaties van dextromethorfan/kinidine

Er werden twee extra fase III-onderzoeken uitgevoerd met een hogere dosiscombinatie van dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg. De in deze onderzoeken gebruikte hogere dosis van kinidine zou hebben geresulteerd in een bijna 1,6 keer hogere blootstelling aan dextromethorfan dan met NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Het eerste onderzoek was een 4 weken durend onderzoek met proefpersonen met PBA en onderliggende ALS en het tweede een 12 weken durend onderzoek met proefpersonen met onderliggende MS. In beide onderzoeken waren het primaire eindpunt, CNS-LS, en het secundaire eindpunt, "aantal episoden van lachen en huilen", statistisch significant afgenomen met de dextromethorfan/kinidinecombinatie.

In een 12 maanden durend, open-label veiligheidsonderzoek, waarin ook de hogere dosiscombinatie dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg werd gebruikt, waren 553 proefpersonen opgenomen met PBA dat gepaard ging met 34 verschillende neurologische aandoeningen. Ongeveer 30% van de onderzoeksd deelnemers had een andere diagnose dan ALS en MS, waaronder beroerte, traumatisch hersenletsel, ziekte van Parkinson, ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie, primaire laterale sclerose, progressieve bulbaire paralyse en progressieve supranucleaire paralyse. In dit onderzoek werden alleen veiligheidsgegevens verzameld; er kwamen geen nieuwe veiligheidssignalen naar voren.

- Onderzoeken ter beoordeling van cardiale effecten

Het effect van NUEDEXTA 23 mg/9 mg (gedurende 7 opeenvolgende dagen) op de QTc-verlenging werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind (uitgezonderd voor moxifloxacin), placebogecontroleerd en actief gecontroleerd (400 mg moxifloxacin) grondig QT-onderzoek met gekruiste opzet met 50 nuchtere, normale gezonde mannen en vrouwen met het genotype extensieve metaboliseerder (extensive metabolizer (EM)) voor CYP2D6. De gemiddelde veranderingen in QTcF waren 6,8 ms voor NUEDEXTA 23 mg/9 mg en 9,1 ms voor het actieve referentiecontroleermiddel (moxifloxacin). Het maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95%

betrouwbaarheidsinterval) verschil van placebo na correctie voor de uitgangswaarde bedroeg 10,2 (12,6) ms. Deze testdosis stelt op adequate wijze de steady-stateblootstelling voor bij patiënten met het fenotype extensieve metaboliseerder voor CYP2D6.

De effecten van supratherapeutische doses dextromethorfan/kinidine (23 mg/26 mg en 46 mg/53 mg gedurende 7 opeenvolgende doses) op de QTc-verlenging werden beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, gekruiste opzet met een extra open-label, actief gecontroleerde (400 mg moxifloxacin) arm met 36 gezonde vrijwilligers. De maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschillen van placebo na correctie voor de uitgangswaarde bedroegen 10,2 (14,6) en 18,4 (22,7) ms na dextromethorfan/kinidinedoses van respectievelijk 23 mg/26 mg en 46 mg/53 mg. De supratherapeutische doses stellen op adequate wijze de toename in kinidineblootstelling voor als gevolg van geneesmiddeleninteracties en disfunctie van organen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met NUEDEXTA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met PBA (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na enkelvoudige en herhaalde combinatiedoses van NUEDEXTA 23 mg/9 mg was bij de proefpersonen sprake van een bijna 20-voudige toename van de dextromethorfanblootstelling vergeleken met proefpersonen die dextromethorfan zonder kinidine kregen.

Na herhaalde doses van NUEDEXTA 23 mg/9 mg en NUEDEXTA 15 mg/9 mg werden ongeveer 3 tot 4 uur na toediening maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van dextromethorfan bereikt; ongeveer 2 uur na toediening werden maximale plasmaconcentraties van kinidine bereikt.

Bij extensieve metaboliseerders namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-12} van dextromethorfan en dextromethorfan toe als de doses van dextromethorfan werden verhoogd van 15 mg naar 23 mg en de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-12} van kinidine waren vergelijkbaar.

De gemiddelde plasma- C_{max} van kinidine na tweemaal daags NUEDEXTA 15 mg/9 mg bij proefpersonen met PBA was 1 tot 3% van de therapeutische concentraties die samenhangen met antiaritmische werkzaamheid (2 tot 5 µg/ml).

NUEDEXTA kan worden gebruikt zonder acht te slaan op maaltijden aangezien voedsel geen significante invloed heeft op de blootstelling van dextromethorfan en kinidine.

Distributie

Na toediening van het combinatieproduct blijft de eiwitbinding vrijwel hetzelfde als na toediening van de afzonderlijke bestanddelen; de eiwitbinding van dextromethorfan is ongeveer 60-70% en van kinidine ongeveer 80-89%.

Biotransformatie en eliminatie

Dextromethorfan wordt snel gemetaboliseerd door CYP2D6 tot de primaire metaboliet ervan, dextromethorfan, dat snel wordt geglycuronideerd en renaal geëlimineerd. Het kinidinebestanddeel van NUEDEXTA fungeert als selectieve remmer van het CYP2D6-afhankelijke oxidatieve metabolisme van dextromethorfan, en verhoogt zo de dextromethorfanplasmaconcentraties. In aanwezigheid van kinidine zou het CYP2D6-afhankelijke oxidatieve metabolisme een grotere rol spelen bij de eliminatie van dextromethorfan.

Na toediening van NUEDEXTA 23 mg/9 mg aan 14 extensieve metaboliseerders bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd van dextromethorfan 18,8 uur en die van kinidine 9,6 uur.

Kinidine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Er bestaan verschillende gehydroxyeerde metabolieten van kinidine. De voornaamste metaboliet is 3-hydroxykinidine, dat wordt beschouwd als ten minste half zo farmacologisch actief als kinidine wat betreft cardiale effecten zoals QT-verlenging. Op dit moment zijn er beperkte gegevens over de grootte van het effect van CYP3A4-remmers op de farmacokinetische parameters van kinidine en de metabolieten ervan, waaronder de mogelijke accumulatie in de steady state.

Wanneer de pH van urine minder dan 7 is, wordt ongeveer 20% van de toegediende kinidine onveranderd in de urine aangetroffen, maar deze fractie daalt tot slechts 5% wanneer de urine basischer is. De renale klaring verloopt via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie, gemodereerd door (pH-afhankelijke) tubulaire reabsorptie.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentraties van dextromethorfan en dextrorfan zijn recht evenredig met de dextromethorfanosis in aanwezigheid van een vaste dosis kinidine, zoals in NUEDEXTA. De kinidineplasmaconcentraties zijn recht evenredig met de kinidinedosis.

In vitro CYP P450-interactieonderzoek

De potentiële *in vitro* remmende of inducerende werking van dextromethorfan en kinidine op cytochroom P450 werd beoordeeld in humane microsomen. Dextromethorfan remde geen (<20% remming) van de geteste iso-enzymen: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 in humane levermicrosomen in concentraties tot maximaal 5 µM. Kinidine remde niet (<30% remming) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP3A4 in humane microsomen in concentraties tot maximaal 5 µM. Kinidine remde CYP2D6 met een concentratie waarbij 50% van de maximale remming optreedt (IC₅₀) van minder dan 0,05 µM. Dextromethorfan en kinidine induceerden geen van beide CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 in humane hepatocyten in concentraties tot maximaal 4,8 µM.

In vitro transporteiwitinteractieonderzoek

Op grond van de resultaten van transporteiwitremmingsonderzoek worden er geen geneesmiddeleninteracties in verband met dextromethorfanremming van P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 of BSEP verwacht tijdens behandeling met NUEDEXTA. Er is gebleken dat dextromethorfan *in vitro* een lichte/matige remmer van het OCT1-transporteiwit is. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze waarneming is voor geneesmiddelen die OCT1-substraten zijn, zoals metformine.

Op grond van literatuurreferenties worden er geen geneesmiddeleninteracties verwacht als gevolg van kinidineremming van OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 en MATE2-K.

Speciale populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine is niet systematisch onderzocht bij oudere proefpersonen (>65 jaar), hoewel dergelijke proefpersonen wel waren opgenomen in het klinische programma (14% ≥65 jaar, 2% ≥75 jaar).

Een populatie-farmacokinetische analyse met 170 proefpersonen (148 proefpersonen <65 jaar en 22 proefpersonen ≥65 jaar) die dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg kregen toegediend wees uit dat de farmacokinetiek bij patiënten <65 jaar vergelijkbaar was met die van patiënten ≥65 jaar.

Geslacht

Uit een populatie-farmacokinetische analyse die was gebaseerd op gegevens van 109 proefpersonen (75 mannen, 34 vrouwen) bleken geen duidelijke verschillen wat betreft geslacht in de farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine.

Ras

Een populatie-farmacokinetische analyse van rassen met 109 proefpersonen (21 blank, 71 Latijns-Amerikaans, 18 zwart) liet geen duidelijke verschillen zien wat betreft ras in de farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine.

Nierfunctiestoornissen

In een onderzoek met een combinatiedosis van tweemaal daags dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg bij 12 proefpersonen met een lichte (CL_{CR} 50-80 ml/min) of matige (CL_{CR} 30-50 ml/min) nierfunctiestoornis (6 van elk) vergeleken met 9 gezonde proefpersonen (wat betreft geslachts-, leeftijds- en gewichtsspreiding overeenkomend met proefpersonen met nierfunctiestoornissen) vertoonden de proefpersonen weinig verschil in kinidine- of dextromethorfanfarmacokinetiek vergeleken met gezonde proefpersonen. Aanpassing van de dosis is daarom niet noodzakelijk bij lichte of matige nierfunctiestoornissen. Dextromethorfan/kinidine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen

In een onderzoek met een combinatiedosis van tweemaal daags dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg bij 12 proefpersonen met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zoals bleek uit de Child-Pugh-methode; 6 van elk) vergeleken met 9 gezonde proefpersonen (wat betreft geslachts-, leeftijds- en gewichtsspreiding overeenkomend met proefpersonen met leverfunctiestoornissen) vertoonden de proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis een vergelijkbare dextromethorfan-AUC en $-C_{max}$ en -klaring vergeleken met de gezonde proefpersonen. Een lichte tot matige leverfunctiestoornis had weinig effect op de farmacokinetiek van kinidine. De kinidineklaring wordt niet beïnvloed, hoewel er sprake is van een verhoogd distributievolume, wat een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd geeft. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis vertoonden een verhoogde frequentie van bijwerkingen. Aanpassing van de dosis is daarom niet noodzakelijk bij patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen, hoewel extra controle op bijwerkingen dient te worden overwogen bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen. Indien verhoging van de dosis geboden is, dient dit bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden toegepast. Dextromethorfan alleen of dextromethorfan/kinidine zijn geen van beide beoordeeld bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Farmacogenomica

Het kinidinebestanddeel is bedoeld om CYP2D6 te remmen, zodat een hogere blootstelling aan dextromethorfan kan worden verkregen vergeleken met dextromethorfan als op zichzelf staande behandeling. Ongeveer 7-8% van de personen van blanke afkomst, 3-6% van Zwart-Afrikaanse afkomst, 2-3% van Arabische afkomst en 1-2% van Aziatische afkomst is doorgaans niet in staat CYP2D6-substraten te metaboliseren en worden ingedeeld als trage metaboliseerder (poor metabolizer, PM). Het kinidinebestanddeel draagt naar verwachting niet bij aan de werkzaamheid van NUDEXTA bij PM's, maar bijwerkingen van het kinidinebestanddeel zijn nog altijd mogelijk.

Ongeveer 1-10% van de personen van blanke afkomst, 5-30% van Zwart-Afrikaanse afkomst, 12-40% van Arabische afkomst en 1% van Aziatische afkomst vertoont een verhoogde metabole activiteit voor CYP2D6-substraten en worden ingedeeld als supersnelle metaboliseerder (ultra-rapid metabolizer, UM). Bij dergelijke UM-patiënten wordt dextromethorfan snel gemetaboliseerd, wat lagere, mogelijk subtherapeutische concentraties geeft.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine bij pediatrische patiënten is niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor genotoxiciteit of carcinogeen potentieel, en evenmin voor verminderde vruchtbaarheid.

In embryofoetaal en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek (ratten en konijnen) met dextromethorfanhydrobromide/kinidinesulfaat werden abnormaliteiten waargenomen bij de gemiddelde en hoge dosis met verminderde ossificatie met de laagste dosis bij ratten, die respectievelijk ongeveer het 1- en 50-voudige is van de humane dosis van 30/18 mg/dag op mg/m²-basis. De geen-effectdosis bij konijnen is 2 tot 60 keer hoger dan de RHD.

In het pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoek werd een geringe ontwikkelingsachterstand gezien bij nakomelingen bij de gemiddelde en hoge doses. De overleving en het gewicht van jongen nam enigszins af met de laagste dosis, overeenkomend met ongeveer het 1- tot 50-voudige van de menselijke dosis van 30/18 mg/kg op een basis van mg/m² voor respectievelijk dextromethorfanhydrobromide en kinidinesulfaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsules

Natriumcroscarmellose
Microkristallijn cellulose
Watervrij colloïdaal silica
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhuulsel van de capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellakglazuur (20% veresterd)
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige dop van polypropyleen. Elke fles is verpakt in een kartonnen doosje.
Verpakkingsgrootte: 60 capsules

Blisterverpakking van een doorzichtige PVC-film afgesloten met aluminiumfolie. Elke blisterverpakking is verpakt in een huls.
Verpakkingsgrootte: 13 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 23,11 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 109,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Steenrode gelatinecapsule, maat 1, bedrukt in witte inkt met "DMQ/30-10" op de capsule en drie witte banden rond de omtrek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NUEDEXTA is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van pseudobulbair affect (PBA) bij volwassenen (zie rubriek 4.4).

De werkzaamheid is alleen onderzocht bij patiënten met onderliggend amyotrofe laterale sclerose of multipale sclerose (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 15 mg/9 mg NUEDEXTA. Het aanbevolen doseringstitratieschema staat hieronder uiteengezet:

- Week 1 (dag 1-7):
De patiënt dient gedurende de eerste 7 dagen eenmaal daags 's ochtends één NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule in te nemen.
- Week 2-4 (dag 8-28):
De patiënt dient gedurende 21 dagen tweemaal daags één NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule in te nemen, één 's ochtends en één 's avonds met tussenpozen van 12 uur.
- Vanaf week 4:
Bij adequate klinische respons op NUEDEXTA 15 mg/9 mg dient de in week 2-4 gebruikte dosis te worden voortgezet.

Bij inadequate klinische respons op NUEDEXTA 15 mg/9 mg dient NUEDEXTA 23 mg/9 mg te worden voorgeschreven in een tweemaal daags schema, één capsule 's ochtends en één capsule 's avonds met tussenpozen van 12 uur.

De maximale dagelijkse dosis vanaf week 4 is tweemaal daags NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Als een dosis wordt overgeslagen, mogen patiënten geen extra dosis nemen, maar dienen zij de voorgeschreven volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Per 24 uur mogen niet meer dan 2 capsules worden ingenomen, met tussenpozen van 12 uur tussen twee doses.

Speciale populaties

Ouderen

Het aantal patiënten ≥ 65 jaar in klinische onderzoeken was niet voldoende om overtuigend te bepalen of zij een andere respons vertonen wat betreft werkzaamheid en veiligheid. Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat de farmacokinetiek bij patiënten < 65 jaar vergelijkbaar was met die van patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4). Aangezien er echter sprake was van een trend naar een verhoogde incidentie van bijwerkingen bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen, wordt geadviseerd deze patiënten extra te controleren op bijwerkingen. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh C) of ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min/1.73 m²) dienen de potentiële risico's die het gebruik van dit geneesmiddel met zich meebrengen te worden afgezet tegen de medische behoefte (zie rubriek 5.2).

CYP2D6-genotype

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een niet-functioneel CYP2D6-enzym, aangeduid als trage metabolisatoren (poor metabolisers, PM's). Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een verhoogde CYP2D6-activiteit, aangeduid als supersnelle metabolisatoren (ultra-rapid metabolisers, UM's), zie rubriek 5.2. Zie in het geval van een inadequate klinische respons het aanbevolen doseringstitratatieschema.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van NUCLEXTA bij pediatrische patiënten voor de indicatie symptomatische behandeling van pseudobulbair affect.

Wijze van toediening

De capsules dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip oraal te worden ingenomen. Bij gebruik van twee capsules binnen 24 uur is het aanbevolen dosisinterval 12 uur. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van kinidine-, kinine-, mefloquine-geïnduceerde trombocytopenie, hepatitis, beenmergdepressie of lupusachtig syndroom (zie rubriek 4.4).

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met kinidine, kinine of mefloquine (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een verlengd QT-interval, congenitaal lang QT-syndroom of een voorgeschiedenis die wijst op torsades de pointes-ventriculaire tachycardia (zie rubriek 4.4).

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met thioridazine, een geneesmiddel dat het QT-interval significant verlengt en ook hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6. Interactie met NUCLEXTA kan een verhoogd effect op het QT-interval tot gevolg hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Patiënten met een volledig atrioventriculair (AV) blok zonder geïmplanteerde pacemakers of bij patiënten die een groot risico lopen op een volledig AV-blok (zie rubriek 4.4).

Patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) gebruiken of de voorgaande 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt vanwege het risico op ernstige en mogelijke fatale geneesmiddeleninteracties, waaronder serotoninesyndroom. Behandeling met een MAO-remmer dient pas gestart te worden nadat NUEDEXTA ten minste 14 dagen is gestaakt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NUEDEXTA is alleen geschikt voor de behandeling van PBA en niet voor andere oorzaken van emotionele labiliteit. PBA wordt veroorzaakt door neurologische hersenaandoeningen of hersenletsel en wordt gedefinieerd door episoden van onvrijwillige, oncontroleerbare uitingen van emoties van lachen en/of huilen die misplaatst zijn of niet in verhouding staan tot de emotionele toestand of stemming van de patiënt. Voordat behandeling met NUEDEXTA wordt gestart, moet volledige beoordeling van de patiënt plaatsvinden om de diagnose PBA te bevestigen. Van primair belang voor de diagnose is de aanwezigheid van een onderliggende neurologische aandoening waarvan bekend is dat deze PBA veroorzaakt en de bevestiging dat de episoden van emotionele uiting misplaatst zijn of niet in verhouding staan tot de emotionele toestand of stemming van de patiënt.

Trombocytopenie

Kinidine in hogere doses dan in NUEDEXTA kan leiden tot immuungemedieerde trombocytopenie die ernstig of fataal kan zijn. Het risico op trombocytopenie dat samenhangt met de lagere dosis kinidine in NUEDEXTA is onbekend. Voorafgaand aan of tijdens trombocytopenie kunnen niet-specifieke symptomen, zoals een licht gevoel in het hoofd, koude rillingen, koorts, misselijkheid en braken optreden. NUEDEXTA dient onmiddellijk te worden gestaakt bij trombocytopenie, tenzij de trombocytopenie duidelijk niet geneesmiddelgerelateerd is. Evenzo dient dit geneesmiddel niet opnieuw te worden gestart bij gesensibiliseerde patiënten omdat snellere en ernstigere trombocytopenie dan de oorspronkelijke episode kan optreden. Het middel mag niet worden gebruikt bij vermoeden van immuungemedieerde trombocytopenie door qua structuur verwante werkzame stoffen zoals kinine en mefloquine, vanwege de mogelijkheid van kruissensibilisatie. Met kinidine gepaard gaande trombocytopenie verdwijnt doorgaans, maar niet altijd, binnen enkele dagen na staking van het sensibiliserende geneesmiddel.

Andere overgevoeligheidsreacties

Kinidine in hogere doses is ook gepaard gegaan met een lupusachtig syndroom met polyartritis, soms met een positieve test op antinucleaire antilichamen. Andere ermee gepaard gaande verschijnselen zijn onder meer huiduitslag, bronchospasme, lymfadenopathie, hemolytische anemie, vasculitis, uveïtis, angio-oedeem, agranulocytose, het siccasyndroom, myalgie, verhoging van de serumspiegels van de skeletspierenzymen en pneumonitis. Dextromethorfan kan ook gepaard gaan met overgevoeligheidsreacties, zoals urticaria, angio-oedeem en kortademigheid.

Hepatotoxiciteit

Hepatitis, met inbegrip van granulomateuze hepatitis, is gemeld bij patiënten die kinidine kregen, meestal tijdens de eerste paar weken van de behandeling. Koorts kan zich presenteren als symptoom, en trombocytopenie of andere verschijnselen van overgevoeligheid kunnen ook optreden. NUEDEXTA dient te worden gestaakt als hepatitis optreedt, tenzij de hepatitis duidelijk niet samenhangt met de behandeling. De meeste gevallen verminderen in ernst wanneer met kinidine wordt gestopt.

Cardiale effecten

NUEDEXTA kan mogelijk QTc-verlenging en daarmee ventriculaire tachycardia van het type torsades de pointes veroorzaken. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen vóór behandeling te worden gecorrigeerd, en serumkalium- en serummagnesiumspiegels dienen gecontroleerd te worden tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd. Wanneer behandeling met NUEDEXTA wordt gestart bij patiënten met een verhoogd risico op QT-verlenging, dient in de uitgangssituatie en 2 uur na

toediening van de eerste dosis elektrocardiografische in nuchtere toestand (ecg) beoordeling van het QT-interval te worden uitgevoerd (benadert kinidine T_{max}). Dit geldt onder meer voor patiënten met een familiegeschiedenis van QT-afwijkingen, patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen en patiënten met linkerventrikelhypertrofie (LVH) en/of linkerventrikeldisfunctie (LVD). LVH en LVD komen vaker voor bij patiënten met chronische hypertensie, bekende coronaire hartziekte of een voorgeschiedenis van beroerte.

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en ook hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie onder) zijn specifiek potentieel zorgwekkend. Het gelijktijdig gebruik van thioridazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer NUEDEXTA wordt toegediend in combinatie met flecaïnide, chloorpromazine en haloperidol. Het effect van de combinatie op het QTc-interval van de patiënt dient te worden beoordeeld met ecg's voor en na toediening.

Als de risicofactoren voor QTc-verlenging significant veranderen tijdens behandeling met NUEDEXTA dient opnieuw beoordeling met ecg plaats te vinden. Als patiënten symptomen krijgen die kunnen wijzen op het optreden van hartritmestoornissen, bijv. syncope of palpites, dient NUEDEXTA te worden gestaakt in afwachting van verdere beoordeling van de patiënt.

Gelijktijdig gebruik van CYP2D6-substraten/remmers

Het kinidine in NUEDEXTA remt CYP2D6 bij patiënten bij wie CYP2D6 met anderszins genetisch ontbreekt of een lage activiteit heeft ("CYP2D6 trage metaboliseerders", zie "farmacogenomica" in rubriek 5.2). Vanwege dit effect op CYP2D6 kan de accumulatie van oorspronkelijke werkzame stoffen en/of falende vorming van actieve metabolieten van invloed zijn op de veiligheid en/of werkzaamheid van geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt met NUEDEXTA en worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie rubriek 4.5). Geneesmiddelen die afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme, in het bijzonder die met een relatief smalle therapeutische index, dienen doorgaans te worden vermeden tijdens behandeling met NUEDEXTA en patiënten moeten dienovereenkomstige instructies krijgen. Als gelijktijdig gebruik van een CYP2D6-substraatgeneesmiddel noodzakelijk wordt geacht, dient de dosis van het CYP2D6-substraat zo nodig te worden verlaagd, in overeenstemming met de farmacokinetiek van het betreffende substraat (zie rubriek 4.5). Een beoordeling van de actuele medicatie van de patiënt vormt een essentieel onderdeel van de beoordeling van patiënten voor wie behandeling met NUEDEXTA wordt voorgesteld.

Serotoninesyndroom

Gebruik van NUEDEXTA in combinatie met andere serotoninerge geneesmiddelen kan een verhoogd risico op het "serotoninesyndroom" geven als gevolg van farmacodynamische interactie. Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder meer veranderde geestestoestand, hypertensie, rusteloosheid, myoclonus, hyperthermie, hyperreflexie, diaforese, rillingen en tremor. De behandeling dient te worden stopgezet als deze symptomen optreden. Combinatie met MAO-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Tricyclische antidepressiva (TCA's zoals desipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline) worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en hebben daarom ook farmacokinetische interactie met kinidine. Gezien de farmacodynamische en farmacokinetische interacties wordt gelijktijdig gebruik van NUEDEXTA en TCA's niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid dient te worden betracht als patiënten gelijktijdig worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

Duizeligheid

NUEDEXTA kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om het risico van vallen te beperken, in het bijzonder voor patiënten met een motorische stoornis die het lopen bemoeilijkt of met een voorgeschiedenis van vallen.

Anticholinerge effecten van kinidine

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verergering van de klinische toestand bij myasthenia gravis en andere aandoeningen die negatief kunnen worden beïnvloed door anticholinerge effecten.

Drugsmisbruik- en afhankelijkheid

Dextromethorfan is een niet-competitieve lage-affiniteits-NMDA-antagonist en sigma-1-receptoragonist die niet systematisch is onderzocht bij dieren of mensen op de mogelijkheid van misbruik, tolerantie of lichamelijke afhankelijkheid. Er zijn echter gevallen van dextromethorfanmisbruik gemeld, voornamelijk bij adolescenten.

Vanwege de mogelijkheid van dextromethorfanmisbruik dienen artsen patiënten te beoordelen op een voorgeschiedenis van drugsmisbruik en dergelijke patiënten nauwlettend te controleren op tekenen van verkeerd gebruik of misbruik (bijv. de ontwikkeling van tolerantie, verhoging van de dosis, drugszoekend gedrag).

Daarnaast dient de handhaving van het klinische effect van NUEDEXTA bij de patiënt op de lange termijn regelmatig gecontroleerd te worden, afgezet tegen de verdraagbaarheid ervan, om het verdere voordeel van het geneesmiddel te bepalen.

Waarschuwing voor lactose

NUEDEXTA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is alleen onderzoek naar interacties bij volwassenen uitgevoerd.

MAO-remmers

NUEDEXTA mag niet worden gebruikt met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), zoals fenelzine en moclobemide, of bij patiënten die de voorgaande 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

CYP3A4-remmers

Kinidine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 remmen kunnen naar verwachting de plasmaspiegels van kinidine verhogen, wat een verhoogd risico in verband met QTc-verlenging kan geven. Sterke en matige CYP3A4-remmers dienen te worden vermeden tijdens behandeling met NUEDEXTA. Deze remmers omvatten de volgende (maar zijn daartoe niet beperkt): atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, grapefruitsap en verapamil. Als gelijktijdige behandeling met sterke of matige CYP3A4-remmers noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen het QT-interval elektrocardiografisch (ecg) te beoordelen vóór toediening van NUEDEXTA en vervolgens op (een) geschikte tijdstip(pen).

Leverenzyminductoren

Kinidine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, sint-janskruid/*Hypericum perforatum*) kunnen het metabolisme van kinidine versnellen. Dit resulteert in lagere plasmaconcentraties, waardoor CYP2D6 minder wordt geremd. Dit kan leiden tot lagere, mogelijk subtherapeutische plasmaconcentraties van dextromethorfan en verminderde werkzaamheid van NUEDEXTA.

CYP2D6-substraten

Kinidine is een krachtiger remmer van CYP2D6. Behandeling met NUEDEXTA kan daarom resulteren in verhoogde plasmaspiegels en accumulatie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die uitgebreid worden gemetaboliseerd via CYP2D6. CYP2D6-substraten omvatten bepaalde bètablokkers zoals metoprolol, antipsychotica zoals haloperidol, perfenazine en aripiprazol, antidepressiva zoals nortriptyline, imipramine, amitriptyline en desipramine, het chemotherapeutikum tamoxifen en de noradrenalinetransporteiwitremmer atomoxetine. Thioridazine, een CYP2D6-substraat dat ook het QT-interval verlengt, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig

gebruik van flecaïnide, chloorpromazine of haloperidol, CYP2D6-substraten die ook het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), is voorzichtigheid geboden.

In het geval van prodrugs waarvan de werking wordt gemedieerd door de door CYP2D6 geproduceerde metabolieten (bijv. codeïne en hydrocodon, waarvan de analgetische en hoeststillende effecten lijken te worden gemedieerd door respectievelijk morfine en hydromorfon) kan de werkzaamheid aanzienlijk worden verlaagd door NUEDEXTA als gevolg van remming van CYP2D6 en derhalve gestoorde vorming van de actieve metaboliet.

Geneesmiddeleninteracties met desipramine en paroxetine zijn onderzocht in gecontroleerde klinische proeven met een hogere dosiscombinatie van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) dan in dit geneesmiddel. De onderzoeksresultaten ervan worden hieronder beschreven. Er is geen systematisch onderzoek naar andere geneesmiddeleninteracties met CYP2D6-substraten verricht.

Desipramine (CYP2D6-substraat)

Het tricyclische antidepressivum desipramine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6. Er werd een geneesmiddeleninteractieonderzoek verricht tussen een hogere combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) en desipramine 25 mg. De combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine verhoogde de steady-state-desipraminespiegels met ongeveer een factor 8. Gelijktijdig gebruik van NUEDEXTA en TCA's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Paroxetine (CYP2D6-remmer en -substraat)

De selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) paroxetine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en is ook een krachtiger remmer van CYP2D6. In een geneesmiddeleninteractieonderzoek werd een hogere combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) toegevoegd aan paroxetine in steady state. De blootstelling aan paroxetine (AUC_{0-24}) nam toe met een factor 1,7 en C_{max} nam toe met een factor 1,5. Als gelijktijdig gebruik van NUEDEXTA en paroxetine wordt voorgeschreven, dient de aanvangsdosis van paroxetine te worden verlaagd. De dosis van paroxetine kan vervolgens worden aangepast naargelang de klinische respons; een hogere dosering dan 35 mg/dag wordt echter niet aanbevolen.

NMDA-receptorantagonisten (memantine)

Zowel dextromethorfan als memantine zijn antagonisten van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor, wat theoretisch een additief effect op NMDA-receptoren kan geven, en mogelijk een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Er werd een geneesmiddeleninteractieonderzoek verricht tussen een hogere combinatiedosis van dextromethorfan/kinidine (dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg) en memantine 20 mg/dag. Er was geen significant verschil in de plasmaconcentraties van dextromethorfan en dextrorfan voor en na toediening van memantine, en er was geen effect op de plasmaconcentraties van memantine voor en na toediening van dextromethorfan/kinidine. De plasmaconcentraties van kinidine namen met 20-30% toe wanneer memantine werd toegevoegd. Er waren geen duidelijke farmacodynamische interacties.

Digoxine en andere P-glycoproteïnesubstraten

Kinidine is een remmer van P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van kinidine met digoxine, een P-glycoproteïnesubstraat, leidt tot serumdigoxinespiegels die wel twee keer zo hoog kunnen zijn. Plasmadigotoxinespiegels dienen nauwlettend te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig NUEDEXTA gebruiken, met zo nodig verlaging van de digoxinedosis. Andere P-gp-substraten waarvoor dosisverlaging kan worden overwogen zijn ticagrelor en dabigatran-etexilaat.

Alcohol

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alcohol of andere centraal werkende geneesmiddelen die het risico op bijwerkingen als somnolentie en duizeligheid kunnen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van NUEDEXTA bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek (ratten en konijnen) is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, waaronder teratogeniciteit en embryoletaliteit (zie rubriek 5.3).

Aangezien dit geneesmiddel schade aan de foetus kan toebrengen, wordt het gebruik ervan niet aanbevolen tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Kinidine wordt uitgescheiden in de moedermelk en het is niet bekend of dextromethorfan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met NUEDEXTA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In preklinische onderzoeken werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NUEDEXTA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd over de mogelijkheid dat CZS-gerelateerde effecten kunnen optreden, zoals somnolentie, duizeligheid en syncope of een verminderd gezichtsvermogen (zie rubriek 4.8), en dienen het advies te krijgen niet te rijden of machines te bedienen als deze symptomen zich voordoen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van NUEDEXTA werd onderzocht in een 12 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met 326 PBA-patiënten met onderliggende ALS (60%) of MS (40%) en in een open-label follow-up-verlengingsfase met een patiëntensubgroep van dit onderzoek (253 patiënten) gedurende 84 extra dagen.

De meest gemelde bijwerkingen zijn maag-darmstelselaandoeningen (zoals diarree, misselijkheid), zenuwstelselaandoeningen (zoals duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie) en vermoeidheid.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld voor NUEDEXTA: spierspasticiteit, ademhalingsdepressie en verlaagde zuurstofverzadiging in het bloed.

Tien patiënten staakten de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen. Bij een ervan ging het om een ernstige bijwerking (verergerende spierspasticiteit).

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen vermeld die worden beschouwd als ten minste mogelijk samenhangend met behandeling met NUEDEXTA in de placebogecontroleerde en de open-label verlengingsfase van het bovengenoemde klinische onderzoek, gerangschikt naar lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie.

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Verminderde eetlust
	Zelden	Anorexia
Psychische stoornissen	Soms	Angstgevoelens
	Zelden	Bruxisme, verwardheid, depressieve stemming, depressie, desoriëntatie, vroeg in de ochtend ontwaken, emotionele vlakheid, hallucinatie, impulsief gedrag, onverschilligheid, insomnia, rusteloosheid, slaapstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie
	Soms	Dysgeusie, hypersomnie, spierspasticiteit, syncope, vallen
	Zelden	Evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, dysartrie, motorische disfunctie, paresthesie, paraparese, sedatie
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie, wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Bewegingsziekte, tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Eerstegraads atrioventriculair blok, elektrocardiogram met verlengd QT-interval
	Zelden	Myocardinfarct, palpitaties, ventriculaire extrasystolen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Epistaxis, faryngolaryngeale pijn, ademhalingsdepressie, rinorroe, geeuwen
Maag- darmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, misselijkheid
	Soms	Buikpijn, obstipatie, droge mond, flatulentie, maagklachten, braken
	Zelden	Abnormale feces, dyspepsie, gastritis, orale hypo-esthesie, orale paresthesie, proctalgie, droge tong
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verhoogde leverenzymen (GGT, ASAT, ALAT)
	Zelden	Cholelithiasis, verhoogd bloeds bilirubine, abnormale uitslag leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag
	Zelden	Erytheem, hyperhidrose, hypo-esthesie van het gelaat, nachtelijk zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Spierspasmen
	Zelden	Stijve skeletspieren, myalgie, pijn in de nek/hals, pijn in extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zelden	Seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Asthenie, prikkelbaarheid
	Zelden	Onprettig gevoel op de borst, pijn op de borst, rillingen, het warm hebben, loopstoornis, griepachtige ziekte, pyrexie, verlaagde zuurstofsaturatie

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zelden	Letsel van het skelet
---	--------	-----------------------

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De beoordeling en behandeling van overdosering vindt plaats op basis van ervaring met de afzonderlijke bestanddelen, dextromethorfan en kinidine. Het metabolisme van dextromethorfan wordt geremd door kinidine, zodat bijwerkingen van overdosering van NUEDEXTA ernstiger of hardnekkiger kunnen zijn vergeleken met die van overdosering van alleen dextromethorfan.

Tijdens de ontwikkeling van dit geneesmiddel werden dosiscombinaties van dextromethorfan/kinidine onderzocht die een tot 6 keer hogere dosis dextromethorfan en een tot 12 keer hogere dosis kinidine bevatten. De meest voorkomende bijwerkingen waren lichte tot matige misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn.

Dextromethorfan

Bijwerkingen van overdosering van dextromethorfan kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, stupor, coma, ademhalingsdepressie, convulsies, tachycardie, hyperexcitabiliteit en toxische psychose. Andere bijwerkingen zijn ataxie, nystagmus, dystonie, wazig zien en veranderingen in spierreflexen.

Dextromethorfan kan een verhoogd risico op serotoninesyndroom geven, en dit risico wordt verder verhoogd door overdosering, in het bijzonder bij gebruik met andere serotonerge middelen, SSRI's of tricyclische antidepressiva.

Kinidine

De belangrijkste effecten van acute overdosering zijn ventriculaire aritmieën en hypotensie. Andere klachten en verschijnselen van overdosering kunnen bestaan uit braken, diarree, tinnitus, gehoorverlies in de hoge frequenties, vertigo, wazig zien, diplopie, fotofobie, hoofdpijn, verwardheid en delirium.

Hoewel de therapeutische doses van kinidine voor de behandeling van hartritmestoornissen of malaria doorgaans een factor ≥ 10 hoger zijn dan de dosis kinidine in dit geneesmiddel, kunnen mogelijk fatale hartritmestoornissen, waaronder torsades de pointes, optreden bij kinidineblootstellingen die mogelijk zijn als gevolg van overdosering van NUEDEXTA.

Behandeling van overdosis

Kinidine

Cardiale effecten (hemodynamisch instabiele polymorfe ventriculaire tachycardie (waaronder torsades de pointes)) worden behandeld door middel van onmiddellijke cardioversie of onmiddellijke overdrive-pacing. Andere antiaritmica met klasse I- (procaïnamide) of klasse III-werking dienen (indien mogelijk) te worden vermeden. Behandeling van hypotensie en van andere klachten en verschijnselen dient symptomatisch en ondersteunend gericht te zijn. De toediening van actieve kool in een conventionele dosis van 1 g/kg, die om de 2 tot 6 uur wordt toegediend als een suspensie met 8 ml/kg kraanwater, kan de systemische eliminatie van kinidine bevorderen; deze maatregel dient te worden vermeden als er sprake is van een ileus. Het voordeel van methoden als aanzuren van de urine en dialyse is niet aangetoond. Geneesmiddelen die de eliminatie van kinidine vertragen (cimetidine, koolzuuranhydraseremmers, thiazidediuretica) dienen te worden gestaakt tenzij deze absoluut noodzakelijk zijn.

Dextromethorfan

De behandeling van overdosering van dextromethorfan dient symptomatisch en ondersteunend gericht te zijn. Maagspoeling kan nuttig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen werkzaam op het centrale zenuwstelsel;
ATC-code: N07XX59

Dextromethorfanhydrobromide is het farmacologisch werkzame bestanddeel dat werkzaam is op het centrale zenuwstelsel (CZS). Kinidinesulfaat is een specifieke remmer van het CYP2D6-afhankelijk oxidatieve metabolisme die wordt gebruikt om de systemische biologische beschikbaarheid van dextromethorfan te verhogen.

Werkingsmechanisme

Het is niet precies bekend via welk mechanisme dextromethorfan zijn therapeutische effecten uitoefent bij patiënten met pseudobulbair affect. Kinidine verhoogt de plasmaspiegels van dextromethorfan door competitieve remming van cytochroom P450 2D6 (CYP2D6), dat een belangrijke biotransformatieroute voor dextromethorfan katalyseert.

Farmacodynamische effecten

Dextromethorfan is een sigma-1-receptoragonist en een niet-competitieve NMDA-receptorantagonist. Daarnaast vertoont het affiniteit voor het serotoninetransporteur (SERT) en voor de 5-HT_{1B/D}-receptor. Door te binden aan de NMDA-, sigma-1-, SERT- en 5-HT_{1B/D}-receptoren, zou dextromethorfan een modulerend effect hebben op de neurotransmissie waarbij glutamaat, monoaminen (waaronder serotonine) en ook de ionenkanaalfunctie zijn betrokken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van dextromethorfan/kinidine voor de behandeling van PBA werd aangetoond in drie gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter klinische onderzoeken met proefpersonen met PBA en onderliggende amyotrofe laterale sclerose (ALS) of multipale sclerose (MS). Geschikte patiënten hadden de diagnose PBA, gedefinieerd door episoden van onvrijwillige, oncontroleerbare uitingen van emoties van lachen en/of huilen die misplaatst zijn of niet in verhouding staan tot hun emotionele toestand of stemming.

In alle onderzoeken waren de werkzaamheidseindpunten "aantal episoden van lachen en huilen" (PBA-episoden) en scores van proefpersonen op de Centrum voor neurologische studies – labiliteitsschaal (CNS-LS), een gevalideerde zelf in te vullen vragenlijst met 7 vragen die een kwantitatieve maat geeft voor de frequentie en ernst van PBA. De CNS-LS-score loopt uiteen van minimaal 7 (geen symptomen) tot maximaal 35.

• Hoofdonderzoek (07-AVR-123)

In dit placebogecontroleerd 12 weken durende onderzoek werden 326 proefpersonen met PBA en onderliggende ALS of MS gerandomiseerd en kregen gedurende 12 weken ofwel NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), ofwel NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110), ofwel placebo (n=109).

De proefpersonen waren 25 tot 80 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 51 jaar. Ongeveer 74% was blank, 4% was zwart, 1% was van Aziatische oorsprong en 19% was van Latijns-Amerikaanse oorsprong. 60% van de proefpersonen had onderliggende ALS en 40% van de proefpersonen had onderliggende MS. Alle proefpersonen hadden klinisch relevante PBA-symptomen, gekwantificeerd als een CNS-LS-score van 13 of hoger.

Het gemiddelde dagelijks aantal PBA-episoden in de uitgangssituatie (berekend uit het totaal aantal gemelde episoden gedurende ten hoogste 7 dagen voor behandeling) bedroeg 4,7 in de groep die

NUEDEXTA 23 mg/9 mg kreeg, 6,8 in de groep die NUEDEXTA 15 mg/9 mg kreeg en 4,5 in de placebogroep.

De gemiddelde CNS-LS-score in de uitgangssituatie was 19,8 in de groep die NUEDEXTA 23 mg/9 mg kreeg, 21,0 in de groep die NUEDEXTA 15 mg/9 mg kreeg en 19,9 in de placebogroep.

Om langetermijngegevens te beoordelen, hadden 253 proefpersonen die de dubbelblinde onderzoeksfase hadden voltooid de mogelijkheid deel te nemen aan een open-label verlengingsfase, waarin zij nog eens 84 dagen NUEDEXTA 23 mg/9 mg kregen.

De frequentie van PBA-episoden, bepaald als "aantal episoden", nam gedurende de loop van het onderzoek significant af in beide NUEDEXTA-behandelgroepen met een incrementele verlaging van respectievelijk 47% en 49% ten opzichte van placebo ($p < 0,0001$ voor beide vergelijkingen).

De kleinste-kwadratengemiddelde CNS-LS-scores waren significant afgenomen aan het einde van de behandeling in beide behandelgroepen vergeleken met placebo (afname met 8,2 punten voor NUEDEXTA 23 mg/9 mg, afname met 7,5 punten voor NUEDEXTA 15 mg/9 mg, afname met 5,7 punten voor placebo). De p-waarde bedroeg voor NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs. placebo $p = 0,0002$ en bedroeg voor NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs. placebo $p = 0,008$.

In de 12 weken durende open-label fase van het onderzoek (waarin alle proefpersonen NUEDEXTA 23 mg/9 mg kregen) bleek het effect dat was waargenomen in de placebogecontroleerde periode aan te houden.

- Onderzoeken met hogere dosiscombinaties van dextromethorfan/kinidine

Er werden twee extra fase III-onderzoeken uitgevoerd met een hogere dosiscombinatie van dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg. De in deze onderzoeken gebruikte hogere dosis van kinidine zou hebben geresulteerd in een bijna 1,6 keer hogere blootstelling aan dextromethorfan dan met NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Het eerste onderzoek was een 4 weken durend onderzoek met proefpersonen met PBA en onderliggende ALS en het tweede een 12 weken durend onderzoek met proefpersonen met onderliggende MS. In beide onderzoeken waren het primaire eindpunt, CNS-LS, en het secundaire eindpunt, "aantal episoden van lachen en huilen", statistisch significant afgenomen met de dextromethorfan/kinidinecombinatie.

In een 12 maanden durend, open-label veiligheidsonderzoek, waarin ook de hogere dosiscombinatie dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg werd gebruikt, waren 553 proefpersonen opgenomen met PBA dat gepaard ging met 34 verschillende neurologische aandoeningen. Ongeveer 30% van de onderzoeksdeelnemers had een andere diagnose dan ALS en MS, waaronder beroerte, traumatisch hersenletsel, ziekte van Parkinson, ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie, primaire laterale sclerose, progressieve bulbaire paralyse en progressieve supranucleaire paralyse. In dit onderzoek werden alleen veiligheidsgegevens verzameld; er kwamen geen nieuwe veiligheidssignalen naar voren.

- Onderzoeken ter beoordeling van cardiale effecten

Het effect van NUEDEXTA 23 mg/9 mg (gedurende 7 opeenvolgende dagen) op de QTc-verlenging werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind (uitgezonderd voor moxifloxacin), placebogecontroleerd en actief gecontroleerd (400 mg moxifloxacin) grondig QT-onderzoek met gekruiste opzet met 50 nuchtere, normale gezonde mannen en vrouwen met het genotype extensieve metaboliseerder (extensive metabolizer (EM)) voor CYP2D6. De gemiddelde veranderingen in QTcF waren 6,8 ms voor NUEDEXTA 23 mg/9 mg en 9,1 ms voor het actieve referentiecontroleermiddel (moxifloxacin). Het maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschil van placebo na correctie voor de uitgangswaarde bedroeg

10,2 (12,6) ms. Deze testdosis stelt op adequate wijze de steady-stateblootstelling voor bij patiënten met het fenotype extensieve metaboliseerder voor CYP2D6.

De effecten van suprathérapeutische doses dextromethorfan/kinidine (23 mg/26 mg en 46 mg/53 mg gedurende 7 opeenvolgende doses) op de QTc-verlenging werden beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, gekruiste opzet met een extra open-label, actief gecontroleerde (400 mg moxifloxacin) arm met 36 gezonde vrijwilligers. De maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschillen van placebo na correctie voor de uitgangswaarde bedroegen 10,2 (14,6) en 18,4 (22,7) ms na dextromethorfan/kinidinedoses van respectievelijk 23 mg/26 mg en 46 mg/53 mg. De suprathérapeutische doses stellen op adequate wijze de toenamen in kinidineblootstelling voor als gevolg van geneesmiddeleninteracties en disfunctie van organen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met NUEDEXTA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met PBA (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na enkelvoudige en herhaalde combinatiedoses van NUEDEXTA 23 mg/9 mg was bij de proefpersonen sprake van een bijna 20-voudige toename van de dextromethorfanblootstelling vergeleken met proefpersonen die dextromethorfan zonder kinidine kregen.

Na herhaalde doses van NUEDEXTA 23 mg/9 mg en NUEDEXTA 15 mg/9 mg werden ongeveer 3 tot 4 uur na toediening maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van dextromethorfan bereikt; ongeveer 2 uur na toediening werden maximale plasmaconcentraties van kinidine bereikt.

Bij extensieve metaboliseerders namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-12} van dextromethorfan en dextromethorfan toe als de doses van dextromethorfan werden verhoogd van 15 mg naar 23 mg en de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-12} van kinidine waren vergelijkbaar.

De gemiddelde plasma- C_{max} van kinidine na tweemaal daags NUEDEXTA 15 mg/9 mg bij proefpersonen met PBA was 1% tot 3% van de therapeutische concentraties die samenhangen met antiaritmische werkzaamheid (2 tot 5 µg/ml).

NUEDEXTA kan worden gebruikt zonder acht te slaan op maaltijden aangezien voedsel geen significante invloed heeft op de blootstelling van dextromethorfan en kinidine.

Distributie

Na toediening van het combinatieproduct blijft de eiwitbinding vrijwel hetzelfde als na toediening van de afzonderlijke bestanddelen; de eiwitbinding van dextromethorfan is ongeveer 60-70% en van kinidine ongeveer 80-89%.

Biotransformatie en eliminatie

Dextromethorfan wordt snel gemetaboliseerd door CYP2D6 tot de primaire metaboliet ervan, dextromethorfan, dat snel wordt geglycuronideerd en renaal geëlimineerd. Het kinidinebestanddeel van NUEDEXTA fungeert als selectieve remmer van het CYP2D6-afhankelijke oxidatieve metabolisme van dextromethorfan, en verhoogt zo de dextromethorfanplasmaconcentraties. In aanwezigheid van kinidine zou het CYP2D6-afhankelijke oxidatieve metabolisme een grotere rol spelen bij de eliminatie van dextromethorfan.

Na toediening van NUEDEXTA 23 mg/9 mg aan 14 extensieve metaboliseerders bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd van dextromethorfan 18,8 uur en die van kinidine 9,6 uur.

Kinidine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Er bestaan verschillende gehydroxyleerde metabolieten van kinidine. De voornaamste metaboliet is 3-hydroxyquinidine, dat wordt beschouwd als ten minste half zo farmacologisch actief als kinidine wat betreft cardiale effecten zoals QT-verlenging. Op dit moment zijn er beperkte gegevens over de grootte van het effect van CYP3A4-remmers op de farmacokinetische parameters van kinidine en de metabolieten ervan, waaronder de mogelijke accumulatie in de steady state.

Wanneer de pH van urine minder dan 7 is, wordt ongeveer 20% van de toegediende kinidine onveranderd in de urine aangetroffen, maar deze fractie daalt tot slechts 5% wanneer de urine basischer is. De renale klaring verloopt via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie, gemodereerd door (pH-afhankelijke) tubulaire reabsorptie.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentraties van dextromethorfan en dextrorfan zijn recht evenredig met de dextromethorfanosis in aanwezigheid van een vaste dosis kinidine, zoals in NUEDEXTA. De kinidineplasmaconcentraties zijn recht evenredig met de kinidinedosis.

In vitro CYP P450-interactieonderzoek

De potentiële *in vitro* remmende of inducerende werking van dextromethorfan en kinidine op cytochroom P450 werd beoordeeld in humane microsomen. Dextromethorfan remde geen (<20% remming) van de geteste iso-enzymen: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 in humane levermicrosomen in concentraties tot maximaal 5 µM. Kinidine remde niet (<30% remming) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 of CYP3A4 in humane microsomen in concentraties tot maximaal 5 µM. Kinidine remde CYP2D6 met een concentratie waarbij 50% van de maximale remming optreedt (IC₅₀) van minder dan 0,05 µM. Dextromethorfan en kinidine induceerden geen van beide CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 in humane hepatocyten in concentraties tot maximaal 4,8 µM.

In vitro transporteiwitinteractieonderzoek

Op grond van de resultaten van transporteiwitremmingsonderzoek worden er geen geneesmiddeleninteracties in verband met dextromethorfanremming van P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 of BSEP verwacht tijdens behandeling met NUEDEXTA. Er is gebleken dat dextromethorfan *in vitro* een lichte/matige remmer van het OCT1-transporteiwit is. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze waarneming is voor geneesmiddelen die OCT1-substraten zijn, zoals metformine.

Op grond van literatuurreferenties worden er geen geneesmiddeleninteracties verwacht als gevolg van kinidineremming van OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 en MATE2-K.

Speciale populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine is niet systematisch onderzocht bij oudere proefpersonen (>65 jaar), hoewel dergelijke proefpersonen wel waren opgenomen in het klinische programma (14% ≥65 jaar, 2% ≥75 jaar).

Een populatie-farmacokinetische analyse met 170 proefpersonen (148 proefpersonen <65 jaar en 22 proefpersonen ≥65 jaar) die dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg kregen toegediend wees uit dat de farmacokinetiek bij patiënten <65 jaar vergelijkbaar was met die van patiënten ≥65 jaar.

Geslacht

Uit een populatie-farmacokinetische analyse die was gebaseerd op gegevens van 109 proefpersonen (75 mannen, 34 vrouwen) bleken geen duidelijke verschillen wat betreft geslacht in de farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine.

Ras

Een populatie-farmacokinetische analyse van rassen met 109 proefpersonen (21 blank, 71 Latijns-Amerikaans, 18 zwart) liet geen duidelijke verschillen zien wat betreft ras in de farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine.

Nierfunctiestoornissen

In een onderzoek met een combinatiedosis van tweemaal daags dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg bij 12 proefpersonen met een lichte (CL_{CR} 50-80 ml/min) of matige (CL_{CR} 30-50 ml/min) nierfunctiestoornis (6 van elk) vergeleken met 9 gezonde proefpersonen (wat betreft geslachts-, leeftijds- en gewichtsspreiding overeenkomend met proefpersonen met nierfunctiestoornissen) vertoonden de proefpersonen weinig verschil in kinidine- of dextromethorfanfarmacokinetiek vergeleken met gezonde proefpersonen. Aanpassing van de dosis is daarom niet noodzakelijk bij lichte of matige nierfunctiestoornissen. Dextromethorfan/kinidine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen

In een onderzoek met een combinatiedosis van tweemaal daags dextromethorfan 23 mg/kinidine 26 mg bij 12 proefpersonen met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zoals bleek uit de Child-Pugh-methode; 6 van elk) vergeleken met 9 gezonde proefpersonen (wat betreft geslachts-, leeftijds- en gewichtsspreiding overeenkomend met proefpersonen met leverfunctiestoornissen) vertoonden de proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis een vergelijkbare dextromethorfan-AUC en $-C_{max}$ en -klaring vergeleken met de gezonde proefpersonen. Een lichte tot matige leverfunctiestoornis had weinig effect op de farmacokinetiek van kinidine. De kinidineklaring wordt niet beïnvloed, hoewel er sprake is van een verhoogd distributievolume, wat een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd geeft. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis vertoonden een verhoogde frequentie van bijwerkingen. Aanpassing van de dosis is daarom niet noodzakelijk bij patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen, hoewel extra controle op bijwerkingen dient te worden overwogen bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen. Indien verhoging van de dosis geboden is, dient dit bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden toegepast. Dextromethorfan alleen of dextromethorfan/kinidine zijn geen van beide beoordeeld bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Farmacogenomica

Het kinidinebestanddeel is bedoeld om CYP2D6 te remmen, zodat een hogere blootstelling aan dextromethorfan kan worden verkregen vergeleken met dextromethorfan als op zichzelf staande behandeling. Ongeveer 7-8% van de personen van blanke afkomst, 3-6% van Zwart-Afrikaanse afkomst, 2-3% van Arabische afkomst en 1-2% van Aziatische afkomst is doorgaans niet in staat CYP2D6-substraten te metaboliseren en worden ingedeeld als trage metaboliseerder (poor metabolizer, PM). Het kinidinebestanddeel draagt naar verwachting niet bij aan de werkzaamheid van NUDEXTA bij PM's, maar bijwerkingen van het kinidinebestanddeel zijn nog altijd mogelijk.

Ongeveer 1-10% van de personen van blanke afkomst, 5-30% van Zwart-Afrikaanse afkomst, 12-40% van Arabische afkomst en 1% van Aziatische afkomst vertoont een verhoogde metabole activiteit voor CYP2D6-substraten en worden ingedeeld als supersnelle metaboliseerder (ultra-rapid metabolizer, UM). Bij dergelijke UM-patiënten wordt dextromethorfan snel gemetaboliseerd, wat lagere, mogelijk subtherapeutische concentraties geeft.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van dextromethorfan/kinidine bij pediatrische patiënten is niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor genotoxiciteit of carcinogeen potentieel, en evenmin voor verminderde vruchtbaarheid.

In embryofoetaal en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek (ratten en konijnen) met dextromethorfanhydrobromide/kinidinesulfaat werden abnormaliteiten waargenomen bij de gemiddelde en hoge dosis met verminderde ossificatie met de laagste dosis bij ratten, die respectievelijk ongeveer het 1- en 50-voudige is van de humane dosis van 30/18 mg/dag op mg/m²-basis. De geen-effectdosis bij konijnen is 2 tot 60 keer hoger dan de RHD.

In het pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoek werd een geringe ontwikkelingsachterstand gezien bij nakomelingen bij de gemiddelde en hoge doses. De overleving en het gewicht van jongen nam enigszins af met de laagste dosis, overeenkomend met ongeveer het 1- tot 50-voudige van de menselijke dosis van 30/18 mg/kg op een basis van mg/m² voor respectievelijk dextromethorfanhydrobromide en kinidinesulfaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsules

Natriumcroscarmellose
Microkristallijn cellulose
Watervrij colloïdaal silica
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellakglazuur (20% veresterd)
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige dop van polypropyleen. Elke fles is verpakt in een kartonnen doosje.
Verpakkingsgrootte: 60 capsules

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/833/003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
VERENIGD KONINKRIJK

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat het geneesmiddel in elke lidstaat op de markt komt, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie tot overeenstemming komen over een voorlichtingsprogramma.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal ervoor zorgen dat, na discussie met en instemming van de nationale bevoegde instantie in elke lidstaat waar NUEDEXTA op de markt komt, bij en na het op de markt komen alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting NUEDEXTA gaan voorschrijven het volgende verstrekt krijgen:

- samenvatting van de productkenmerken (SPC);
- voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
- patiëntenwaarschuwingskaarten.

Het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient als hulp bij de verzameling en beoordeling van belangrijke gegevens van de patiënt over reeds bestaande comorbiditeiten en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voordat de behandeling met NUEDEXTA wordt gestart. Daarnaast dient het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informatie te geven over de volgende veiligheidsproblemen en over de benodigde maatregelen om de risico's te verlagen:

- niet-geïndiceerd gebruik;
- allergische reacties;
- cardiale effecten (QT-verlenging), zoals reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen en klinisch significant verstoorde elektrolytenbalans;
- geneesmiddeleninteracties waarbij CYP2D6-substraten en -remmers een rol spelen;
- serotoninesyndroom;
- gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer;
- verkeerd gebruik en misbruik van geneesmiddelen.

De patiëntenwaarschuwingskaart dient te worden verstrekt aan alle patiënten met de instructie de kaart altijd bij zich te dragen. Op de kaart dienen details te staan vermeld om behandelende artsen en zorgverleners te waarschuwen dat de patiënt wordt behandeld met NUEDEXTA en dat interactie mogelijk is wanneer een patiënt die met NUEDEXTA wordt behandeld, nog een andere behandeling krijgt toegevoegd.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VERPAKKING FLES (60 harde capsules) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde capsules

dextromethorfan/kinidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 15,41 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/833/001

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET FLES (60 harde capsules) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde capsules

dextromethorfan/kinidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 15,41 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/833/001

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VERPAKKING FLES (60 harde capsules) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde capsules

dextromethorfan/kinidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 23,11 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/833/003

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET FLES (60 harde capsules) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsules****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde capsules

dextromethorfan/kinidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 23,11 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/833/003

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsules: VERPAKKING MET 13 CAPSULES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde capsules

dextromethorfan/kinidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 15,41 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

13 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Uitnemen van de capsules:

1. Houd ingedrukt bij merktekens boven en onder (▼▲).
2. Trek de kaart er naar rechts uit (➤).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/833/002

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

HULS BLISTERVERPAKKING (13 harde capsules) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde capsules

dextromethorfan/kinidine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. OVERIGE

DAG 1-7

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

Dag 6

Dag 7

VANAF DAG 8

Dag 8

Dag 9

Dag 10

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NUEDEXTA 15 mg/9 mg harde capsules
NUEDEXTA 23 mg/9 mg harde capsules
dextromethorfan/kinidine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NUEDEXTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u NUEDEXTA niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u NUEDEXTA?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u NUEDEXTA?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NUEDEXTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NUEDEXTA is een combinatie van twee werkzame stoffen:

- Dextromethorfan werkt op de hersenen.
- Kinidine verhoogt de hoeveelheid dextromethorfan in uw lichaam door de afbraak van dextromethorfan door de lever te blokkeren.

NUEDEXTA wordt gebruikt voor de behandeling van pseudobulbair affect (PBA) bij volwassenen. PBA is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door onvrijwillige en oncontroleerbare episoden van lachen en/of huilen die niet overeenstemmen met uw emotionele toestand of stemming.

NUEDEXTA kan helpen verminderen hoe vaak u episoden van PBA krijgt.

2. Wanneer mag u NUEDEXTA niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een voorgeschiedenis van te lage aantallen bloedcellen veroorzaakt door kinidine, kinine of mefloquine (dit kan tot gevolg hebben dat u sneller dan normaal bloedingen of blauwe plekken krijgt).
- U hebt een voorgeschiedenis van een leveraandoening (hepatitis) veroorzaakt door kinidine.
- U hebt een voorgeschiedenis van een aandoening met de naam lupusachtig syndroom veroorzaakt door kinidine (dit kan gewrichtspijn, huiduitslag, een overmatig zongevoelelijke huid en een algemeen ziek gevoel veroorzaken).
- U gebruikt op dit moment al geneesmiddelen die kinidine, kinine of mefloquine bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van malaria of hartritme problemen.
- U hebt een hartprobleem met de naam "volledig hartblok" of "lang QT-syndroom" of u hebt een hartprobleem gehad met de naam "torsades de pointes".
- U gebruikt het geneesmiddel thioridazine, dat wordt gebruikt voor psychische aandoeningen maar dat ook van invloed kan zijn op het hart.

- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen voor depressie die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) heten, zoals fenelzine en moclobemide, of u hebt deze middelen de laatste twee weken gebruikt.

Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet of het bovenstaande voor u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voor en na gebruik van dit middel in de volgende gevallen:

- U of een familielid hebt/heeft op dit moment een hartziekte of -problemen of hebt/heeft dit ooit gehad. Dit geneesmiddel kan veranderingen in het hartritme veroorzaken. Als u bepaalde hartproblemen hebt of op dit moment bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt, is NUEDEXTA mogelijk niet geschikt voor u, of zal uw arts mogelijk uw hartactiviteit willen controleren als u start met NUEDEXTA.
- U hebt symptomen zoals palpaties (hartkloppingen) of flauwvallen, wat kan wijzen op hartproblemen.
- U ontwikkelt symptomen van een allergische reactie zoals zwelling van de keel of tong, ademhalingsproblemen, duizeligheid, koorts, huiduitslag of netelroos na gebruik van dit geneesmiddel.
- U hebt symptomen zoals blauwe plekken, bloedingen onder de huid, bloedneus en/of bloedend tandvlees. Dit kan namelijk wijzen op te lage aantallen bloedcellen die bloedplaatjes heten (trombocytopenie).
- U hebt symptomen zoals gele verkleuring van de huid of ogen, donkere urine, misselijkheid of braken, verminderde eetlust, buikpijn en koorts. Dit kan namelijk wijzen op geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis (leverontsteking).
- U hebt de aandoening myasthenia gravis (een neuromusculaire auto-immuunziekte die spierzwakte en neiging tot snelle vermoeidheid veroorzaakt).
- U hebt problemen met uw lever of nieren. Afhankelijk van de ernst van uw problemen kan uw arts zorgvuldig overwegen of dit geneesmiddel geschikt voor u is en u nauwlettender controleren op mogelijke bijwerkingen.
- U valt vaak. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken en het kan nodig zijn dat uw arts passende voorzorgsmaatregelen met u bespreekt om het risico op vallen te beperken.
- U hebt een keer de ernstige aandoening "serotoninesyndroom" gehad, dat kan worden veroorzaakt door bepaalde geneesmiddelen, bijv. antidepressiva. Symptomen van serotoninesyndroom zijn onder meer agitatie (onrust), hoge bloeddruk, rusteloosheid, spierspasmen en trekkende bewegingen, hoge lichaamstemperatuur, overmatig zweten, rillingen en tremor (trillen).
- U hebt een voorgeschiedenis van geneesmiddel- en/of drugsmisbruik. Uw arts zal u nauwlettend controleren op verschijnselen van verkeerd gebruik of misbruik van NUEDEXTA.

Stop met NUEDEXTA en roep onmiddellijk medische hulp in als een van de bovenstaande verschijnselen optreden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

NUEDEXTA mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NUEDEXTA nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is zeer belangrijk uw arts in te lichten als u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen mogen namelijk nooit worden gebruikt terwijl u NUEDEXTA gebruikt.

- Geneesmiddelen die kinidine, kinine of mefloquine bevatten. Dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van malaria of hartritme problemen.
- Thioridazine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van schizofrenie en psychose en dat van invloed kan zijn op het hart.

- Bepaalde geneesmiddelen voor depressie, de zogenaamde monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers, bijvoorbeeld fenelzine en moclobemide). Gebruik NUEDEXTA niet als u deze antidepressiva de laatste twee weken hebt gebruikt en start pas met een MAO-remmer nadat u ten minste 14 dagen bent gestopt met NUEDEXTA.

Licht uw arts in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Uw arts zal u namelijk nauwlettend controleren op bijwerkingen ervan.

- Geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties, zoals ketoconazol, itraconazol en fluconazol.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie en aids, zoals atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir en fosamprenavir.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties, waaronder tuberculose, die claritromycine, telitromycine, erytromycine en rifampicine bevatten.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van verscheidene hartaandoeningen, zoals diltiazem, verapamil, digoxine, flecaïnide en bètablokkers (zoals metoprolol).
- Geneesmiddelen voor het voorkomen van misselijkheid en braken tijdens chemotherapie en na een operatie, zoals aprepitant.
- Bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, zoals nortriptyline, desipramine, paroxetine, imipramine, amitriptyline en nefazodon.
- Sint-janskruid, een kruidengeneesmiddel voor de behandeling van depressie.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen, zoals haloperidol, perfenazine, aripiprazol en chloorpromazine.
- Bepaalde geneesmiddelen voor het voorkomen van bloedstolsels bij patiënten met hartaandoeningen en een risico op beroerte, zoals ticagrelor en dabigatran-etexilaat.
- Tamoxifen, gebruikt voor het behandelen of voorkomen van bepaalde vormen van kanker.
- Atomoxetine, gebruikt voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD).
- Geneesmiddelen om pijn en/of hoesten te verminderen, zoals codeïne en hydrocodon.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of toevallen, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital.

Uw arts zal u nauwlettend controleren op bijwerkingen en/of zal mogelijk de dosis van het andere geneesmiddel of NUEDEXTA moeten aanpassen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruits eten terwijl u NUEDEXTA gebruikt, want dit kan de kans op ernstige bijwerkingen verhogen.

Pas op met het drinken van alcohol terwijl u NUEDEXTA gebruikt, want dit kan de kans op bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden, geeft u borstvoeding of gebruikt u geen betrouwbare anticonceptie? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Omdat NUEDEXTA schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby, wordt het niet aanbevolen dit middel te gebruiken als u zwanger bent of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en u geen anticonceptie gebruikt. U arts zal met u bespreken wat de risico's en voordelen zijn van het gebruik van dit geneesmiddel in deze situaties.

Het is niet bekend of de werkzame stoffen van NUEDEXTA in de moedermelk worden uitgescheiden. Uw arts zal besluiten of u dit geneesmiddel mag gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

NUEDEXTA kan duizeligheid veroorzaken. Wanneer u hier last van krijgt, mag u niet rijden of machines gebruiken.

NUEDEXTA bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt (intolerantie), neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u NUEDEXTA?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Start van de behandeling (eerste 4 weken):

Uw arts start uw behandeling met NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsules, die u als volgt dient te gebruiken:

- De eerste zeven dagen van de behandeling: één capsule per dag, 's ochtends in te nemen.
- dag acht van de behandeling en verder: twee capsules per dag, één 's ochtends en één 's avonds, met tussenpozen van 12 uur.

Na 4 weken:

Uw arts zal u zorgvuldig beoordelen. Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, kan uw arts beslissen:

- de behandeling met NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsules voort te zetten; of
- u een hogere dosis te geven en u NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsules voor te schrijven.

Ongeacht welke sterkte van NUEDEXTA u voorgeschreven hebt gekregen:

- ga door met de behandeling met: twee capsules per dag (één capsule om de 12 uur).

Gebruik bij ouderen

Bij oudere patiënten is geen speciale aanpassing van de dosis NUEDEXTA noodzakelijk.

Hoe gebruikt u NUEDEXTA?

De capsule dient elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip oraal (via de mond) te worden ingenomen, met of zonder voedsel. Als u twee capsules gebruikt binnen 24 uur, dient u ongeveer 12 uur tussen de doses te laten.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer capsules hebt gebruikt dan zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. De bijwerkingen die met dit geneesmiddel zijn waargenomen, kunnen dan vaker optreden of kunnen verergeren en uw arts kan testen doen en u nauwlettender controleren.

Symptomen van overdosering van dextromethorfan kunnen bestaan uit misselijkheid, braken, stupor, coma, ademhalingsdepressie, convulsies, verhoogde hartslag, hyperexcitabiliteit en toxische psychose. Andere effecten zijn onder meer verminderde bewegingscoördinatie (ataxie), onwillekeurige oogbewegingen (nystagmus), overmatige samentrekking van de spieren (dystonie), wazig zien en veranderingen in de spierreflexen. Dextromethorfan kan een verhoogd risico geven op het serotoninesyndroom (*zie Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? en Mogelijke bijwerkingen*).

Symptomen van overdosering van kinidine zijn onder meer een onregelmatige hartslag en lage bloeddruk en kunnen ook bestaan uit braken, diarree, oorsuizen, gehoorverlies in de hoge frequenties, vertigo, wazig zien, dubbel zien, verhoogde gevoeligheid van de ogen voor licht, hoofdpijn, verwardheid en delirium (gekenmerkt door stoornis in de aandacht, slecht geheugen, desoriëntatie, gestoorde spraak).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen als u bent vergeten 1 of meer capsules te gebruiken. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip en zorg ervoor dat er ongeveer 12 uur tussen twee doses zit.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder eerst uw arts te raadplegen, ook als u zich beter begint te voelen. Stoppen met uw behandeling kan ertoe leiden dat uw symptomen terugkomen.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van ernstige symptomen zoals agitatie (onrust), hoge bloeddruk, rusteloosheid, spierspasmen en trekkende bewegingen, hoge lichaamstemperatuur, overmatig zweten, rillingen en tremor (trillen). Dit kan namelijk wijzen op de ernstige aandoening "serotoninesyndroom".

Waarschuw meteen uw arts wanneer u last hebt van een van het volgende:

- bovenmatige spierstijfheid (spasticiteit);
- bovenmatig langzame of ondiepe ademhaling (ademhalingsdepressie) en/of blauw worden.

De meest gemelde bijwerkingen zijn maag-darmstelselaandoeningen (zoals diarree, misselijkheid), zenuwstelselaandoeningen (zoals duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid) en vermoeidheid.

Als één van het bovenstaande zich voordoet, stop dan met de capsules en stel uw arts onmiddellijk op de hoogte

Hieronder volgt een lijst met alle andere bijwerkingen:

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen zich voordoen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- diarree, misselijkheid;
- duizeligheid, hoofdpijn, sufheid;
- vermoeidheid.

Soms voorkomende bijwerkingen

(kunnen zich voordoen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- verminderde eetlust;
- angstgevoelens;
- veranderde smaakwaarneming (dysgeusie), slaperigheid (hypersomnie), spierspasticiteit, flauwvallen (syncope), vallen;
- reis- of bewegingsziekte, oorsuizen (tinnitus);
- hartproblemen, zoals een trage, snelle of onregelmatige hartslag of veranderde uitkomsten van een elektrocardiogram (ecg-QT-verlenging);
- buikpijn, obstipatie (verstopping), droge mond, winderigheid (flatulentie), maagklachten, braken;
- verhoogde leverenzymen (GGT, ASAT, ALAT);
- huiduitslag;

- spierspasmen;
- zwakte (asthenie), prikkelbaarheid.

Zelden voorkomende bijwerkingen

(kunnen zich voordoen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

- verminderde eetlust (anorexia);
- tandenknarsen (bruxisme), verwardheid, depressieve stemming, depressie, desoriëntatie (bijv. verstoord gevoel voor tijd, richting en herkenning van mensen en plaatsen), vroeg in de ochtend ontwaken, verminderde emotionele expressiviteit (emotionele vlakheid), hallucinatie, impulsief gedrag, onverschilligheid, slapeloosheid, rusteloosheid, slaapstoornis;
- evenwichtsstoornis, abnormale coördinatie, spraakproblemen (dysartrie), motorische disfunctie, prikkelingen/tintelingen of gevoelloosheid (paresthesie), verminderd gevoel in of functie van de onderste ledematen (paraparese), sedatie;
- dubbel zien, wazig zien;
- hartaanval (myocardinfarct), hartkloppingen;
- bloedneus, keelpijn, bovenmatig langzame of ondiepe ademhaling (ademhalingsdepressie), loopneus, geeuwen;
- abnormale ontlasting, storing van de spijsvertering (indigestie), ontsteking aan de binnenzijde van de maag (gastritis), gevoelloosheid en abnormaal gevoel in de mond, pijn aan het rectum (anus), droge tong;
- galstenen, verhoogde bilirubinespiegels in het bloed, abnormale leverfunctietest;
- roodheid van de huid (erytheem), overmatig zweten (hyperhidrose), verminderd gevoel of gevoelloosheid van het gezicht, nachtelijk zweten;
- stijve skeletspieren, spierpijn (myalgie), pijn in de nek/hals, pijn in de ledematen;
- abnormaal vaak urineren overdag;
- seksuele disfunctie;
- onprettig gevoel op de borst, pijn op de borst, rillingen, het warm hebben, loopstoornis (loopproblemen), griepachtige ziekte, koorts, verlaagde zuurstofspiegels in het bloed;
- botbreuken (letsel aan het skelet).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neemt dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u NUEDEXTA?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles, de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:
Elke NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 15,41 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.

Elke NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule bevat dextromethorfanhydrobromidemonohydraat, equivalent aan 23,11 mg dextromethorfan, en kinidinesulfaatdihydraat, equivalent aan 8,69 mg kinidine.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcroscarmellose, microkristallijn cellulose, colloïdaal silica, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat en gelatine, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), drukinkt (schellakglazuur, propyleenglycol, titaandioxide (E171)).

Hoe ziet NUEDEXTA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Elke fles bestaat uit hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige dop van polypropyleen en bevat 60 harde capsules. Elke fles is verpakt in een kartonnen doosje.

Alleen voor NUEDEXTA 15 mg/9 mg: De blisterverpakking bestaat uit een doorzichtige PVC-film afgesloten met aluminiumfolie en bevat 13 harde capsules. Elke blisterverpakking is verpakt in een huls. Deze verpakking is bedoeld voor de eerste 10 dagen van de behandeling.

Beschrijving:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg is een steenrode gelatinecapsule, maat 1, bedrukt in witte inkt met "DMQ/20-10" op de capsule.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg is steenrode gelatinecapsule, maat 1, bedrukt in witte inkt met "DMQ/30-10" op de capsule en drie witte banden rond de omtrek.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londen
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).