

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 119,1 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula de gelatina de color rojo teja, tamaño 1, con la impresión "DMQ / 20-10" en tinta blanca sobre la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NUEDEXTA está indicado para el tratamiento sintomático del afecto pseudobulbar (labilidad emocional) en adultos (ver sección 4.4). Su eficacia se ha estudiado únicamente en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple subyacentes (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada de NUEDEXTA es de 15 mg/9 mg una vez al día. La pauta de dosificación recomendada se resume a continuación:

- Semana 1 (día 1-7):
El paciente debe tomar una cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg una vez al día, por la mañana, durante los primeros 7 días.
- Semanas 2-4 (día 8-28):
El paciente debe tomar una cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, dos veces al día, una por la mañana y una por la noche, con un intervalo de 12 horas, durante 21 días.
- A partir de la semana 4:
Si la respuesta clínica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg es adecuada, debe continuarse con la dosis de las semanas 2-4.

Si la respuesta clínica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg es inadecuada, debe prescribirse NUEDEXTA 23 mg/9 mg, tomado dos veces al día, una por la mañana y una por la noche, con un intervalo de 12 horas.

La dosis diaria máxima a partir de la semana 4 es NUEDEXTA 23 mg/9 mg, dos veces al día.

Si se deja de tomar una dosis, no se debe tomar una dosis extra, sino tomar la siguiente dosis prescrita a la hora habitual. No deben tomarse más de 2 cápsulas en el plazo de 24 horas, con un intervalo de 12 horas entre las dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos no se incluyó un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años de edad como para poder determinar de forma concluyente si responden de forma diferente en términos de eficacia y seguridad. Un análisis farmacocinético por poblaciones reveló que la farmacocinética era similar entre los pacientes < 65 años y los de ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia renal o hepática leve o moderada (ver sección 4.4). Sin embargo, dado que se observó una tendencia a una mayor incidencia de reacciones adversas entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se aconseja un control especial de las reacciones adversas en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²), deben valorarse los posibles riesgos asociados al uso de este medicamento frente a la necesidad médica (ver sección 5.2).

Genotipo CYP2D6

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la enzima CYP2D6 no funcional, llamados metabolizadores lentos (ML). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la enzima CYP2D6 sobreactivada, llamados metabolizadores ultrarrápidos (MU), ver sección 5.2. En el caso de que se observe una respuesta clínica inadecuada, ver la pauta de ajuste de la dosis recomendada.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para NUEDEXTA en la población pediátrica para el tratamiento sintomático de la labilidad emocional.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora todos los días. Cuando se toman dos cápsulas en 24 horas, el intervalo recomendado entre las dosis es de 12 horas. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por quinidina, quinina o mefloquina, hepatitis, aplasia medular o síndrome lupoide (ver sección 4.4).

Pacientes en tratamiento concomitante con quinidina, quinina o mefloquina (ver sección 4.5).

Pacientes con intervalo QT prolongado, síndrome de QT prolongado congénito o antecedentes compatibles con taquicardia ventricular tipo torsades de pointes (ver sección 4.4).

Pacientes en tratamiento concomitante con tioridazina, un medicamento que prolonga significativamente el intervalo QT y es metabolizado principalmente por el CYP2D6. La interacción con NUEDEXTA puede aumentar el efecto sobre el intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) completo sin marcapasos implantado o pacientes con riesgo alto de bloqueo AV completo (ver sección 4.4).

Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en los 14 días anteriores, por el riesgo de interacciones farmacológicas graves y posiblemente mortales, como el síndrome serotoninérgico. El tratamiento con un IMAO no debe iniciarse hasta transcurridos al menos 14 días desde la interrupción del tratamiento con NUEDEXTA (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

NUEDEXTA solo está indicado para el tratamiento del afecto pseudobulbar, no para otras causas de labilidad emocional. La labilidad emocional es una consecuencia de enfermedades neurológicas que afectan al cerebro o por una lesión cerebral, y se define como episodios de expresión emocional incontrolable e involuntaria de risa y/o llanto que son incongruentes o desproporcionados con respecto al estado emocional o de ánimo del paciente. Antes de iniciar el tratamiento con NUEDEXTA, debe realizarse una evaluación completa del paciente para confirmar el diagnóstico de labilidad emocional. Para el diagnóstico es esencial la presencia de una enfermedad neurológica subyacente que se sepa que provoca labilidad emocional y la confirmación de que los episodios de expresión emocional son incongruentes o desproporcionados con el estado emocional o de ánimo del paciente.

Trombocitopenia

La quinidina a dosis superiores a las de NUEDEXTA puede provocar trombocitopenia mediada por el sistema inmunológico que puede ser grave o mortal. Se desconoce el riesgo de trombocitopenia asociado a la dosis menor de quinidina presente en NUEDEXTA. Pueden producirse síntomas no específicos, como mareos, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos antes o con la trombocitopenia. Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con NUEDEXTA si aparece trombocitopenia, a no ser que la trombocitopenia claramente no esté relacionada con el fármaco. Asimismo, no debe reiniciarse el tratamiento con este medicamento en pacientes sensibilizados, porque puede producirse una trombocitopenia más rápida y más grave que en el primer episodio. No debe emplearse si se sospecha trombocitopenia mediada por el sistema inmunológico provocada por principios activos estructuralmente relacionados como la quinina y la mefloquina, ya que puede aparecer sensibilidad cruzada. La trombocitopenia asociada a la quinidina habitualmente, pero no siempre, se resuelve a los pocos días de suspender la administración del medicamento sensibilizante.

Otras reacciones de hipersensibilidad

La quinidina a dosis mayores también se ha asociado con un síndrome lupoide con signos de poliartritis, algunas veces con una prueba positiva para anticuerpos antinucleares. Se ha asociado asimismo con exantema, broncoespasmo, adenopatías, anemia hemolítica, vasculitis, uveítis, angioedema, agranulocitosis, síndrome de Sjögren, mialgia, aumento de los niveles de las enzimas musculoesqueléticas en suero y neumonitis. El dextrometorfano también puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, angioedema y falta de aliento.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatitis, incluida la hepatitis granulomatosa, en pacientes en tratamiento con quinidina, generalmente durante las primeras semanas. La fiebre puede ser un síntoma al acudir a consulta y también podría darse trombocitopenia u otros signos de hipersensibilidad. Debe suspenderse el tratamiento con NUEDEXTA si aparece hepatitis a no ser que claramente no esté relacionada con el fármaco. La mayoría de los casos remiten al suspender el tratamiento con quinidina.

Efectos cardíacos

NUEDEXTA puede provocar prolongación de QTc y por tanto taquicardia ventricular de tipo torsades de pointes. Antes de iniciar el tratamiento deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia y

deben controlarse los niveles de potasio y magnesio en suero durante el tratamiento si está clínicamente indicado. Cuando se vaya a iniciar el tratamiento con NUEDEXTA en pacientes con riesgo de prolongación de QT, se debe realizar una evaluación electrocardiográfica (ECG) del intervalo QT a nivel basal y 2 horas después de la administración de la primera dosis en ayunas (aproximadamente el T_{max} para quinidina). Aquí se incluyen los pacientes con antecedentes familiares de anomalías en QT, medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT y pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o disfunción ventricular izquierda (DVI). La probabilidad de HVI y DVI es mayor en pacientes con hipertensión crónica, arteriopatía coronaria conocida o antecedentes de ictus.

La medicación concomitante que prolonga el intervalo QT y que es metabolizada principalmente por el CYP2D6 (ver más adelante) puede ser particularmente problemática. El uso concomitante de tioridazina está contraindicado (ver sección 4.3). Deben tomarse precauciones a la hora de administrar NUEDEXTA combinado con flecainida, clorpromazina y haloperidol. Debe evaluarse el efecto de la combinación sobre el intervalo QTc del paciente con ECG antes y después de la administración.

Debe volverse a realizar un ECG si los factores de riesgo de prolongación de QTc cambian de forma importante durante el tratamiento con NUEDEXTA. Si los pacientes experimentan síntomas que pudieran ser compatibles con la aparición de arritmias cardíacas, por ejemplo síncope o palpitaciones, debe suspenderse la administración de NUEDEXTA hasta que se realice una valoración más detallada del paciente.

Uso concomitante de sustratos/inhibidores del CYP2D6

La quinidina de NUEDEXTA inhibe el CYP2D6 en pacientes cuya actividad del CYP2D6 no está genéticamente ausente o disminuida (“metabolizadores lentos del CYP2D6” ver “Farmacogenómica” en la sección 5.2). Debido a este efecto sobre CYP2D6, la acumulación de fármacos parentales y/o la imposibilidad de formar metabolitos activos puede afectar a la seguridad y/o a la eficacia de los medicamentos que se emplean de forma concomitante con NUEDEXTA y que metaboliza CYP2D6 (ver sección 4.5). Los medicamentos que dependen del metabolismo del CYP2D6, especialmente los que tienen un índice terapéutico /relativamente estrecho, generalmente deben evitarse durante el tratamiento con NUEDEXTA y se debe dar instrucciones a los pacientes a este respecto. Cuando se considere necesario el uso concomitante de un fármaco que es sustrato del CYP2D6, debe reducirse la dosis del sustrato del CYP2D6 según corresponda dependiendo de la farmacocinética del sustrato de que se trate (ver sección 4.5). Revisar la medicación actual del paciente es una parte esencial de la evaluación de los pacientes que se pretende tratar con NUEDEXTA.

Síndrome serotoninérgico

Cuando se emplea NUEDEXTA con otros medicamentos serotoninérgicos, puede aumentar el riesgo de “síndrome serotoninérgico” debido a la interacción farmacodinámica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen alteración del estado mental, hipertensión, desasosiego, mioclonía, hipertermia, hiperreflexia, diaforesis, estremecimientos y temblores. Si aparecen estos síntomas, debe suspenderse el tratamiento. La combinación con IMAO está contraindicada (ver sección 4.3). Los antidepresivos tricíclicos (ATC por ejemplo desipramina, nortriptilina, imipramina, amitriptilina) son metabolizados por el CYP2D6 y, por tanto, también pueden verse afectados por la interacción farmacocinética con quinidina. Debido a las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, no se recomienda el uso concomitante de NUEDEXTA y ATC por el elevado riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5). Deben tomarse precauciones si los pacientes están siendo tratados a la vez con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Mareo

NUEDEXTA puede provocar mareo (ver sección 4.8). Deben tomarse precauciones para reducir el riesgo de caídas, en particular entre los pacientes con deficiencias motoras que afectan a la marcha o con antecedentes de caídas.

Efectos anticolinérgicos de la quinidina

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes para determinar el empeoramiento del estado clínico en la miastenia gravis y otras patologías que puedan verse afectadas negativamente por los efectos anticolinérgicos.

Abuso y dependencia de sustancias

El dextrometorfano es un antagonista de NMDA de baja afinidad no competitivo y un agonista del receptor sigma-1 cuyo potencial de adicción, tolerancia o dependencia física no ha sido estudiado de forma sistemática en animales ni seres humanos. Sin embargo, se han notificado casos de abuso de dextrometorfano, predominantemente entre adolescentes.

Dada la posibilidad de que se produzca abuso de dextrometorfano, los médicos deben evaluar a los pacientes para determinar antecedentes de abuso de sustancias y observarlos muy de cerca para determinar signos de mal uso o de abuso (por ejemplo aparición de tolerancia, aumento de las dosis, conducta de búsqueda de droga).

Además, debe controlarse regularmente si se mantiene el efecto clínico de NUEDEXTA en el paciente a largo plazo y su tolerancia, para determinar el beneficio continuado del producto.

Advertencia sobre la lactosa

NUEDEXTA contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

IMAO

NUEDEXTA no debe utilizarse con inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), como fenelzina y moklobemida, ni en pacientes que hayan tomado IMAO durante los 14 días anteriores debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3).

Inhibidores del CYP3A4

La quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Cabe esperar que la administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 aumente los niveles en plasma de quinidina, lo que podría aumentar el riesgo de prolongación de QTc. Deben evitarse los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 durante el tratamiento con NUEDEXTA. Entre ellos pueden citarse, sin que la lista sea exhaustiva: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo y verapamilo. Si se considera necesario el tratamiento concomitante con inhibidores potentes y moderados de CYP3A4, se recomienda realizar una evaluación electrocardiográfica (ECG) del intervalo QT antes de administrar NUEDEXTA y posteriormente a intervalos adecuados.

Inductores de las enzimas hepáticas

La quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) pueden acelerar el metabolismo de la quinidina, reducir su concentración en plasma y, por tanto, disminuir la inhibición del CYP2D6. Esto puede hacer que la concentración de dextrometorfano en plasma sea inferior a la terapéutica y reducir la eficacia de NUEDEXTA.

Sustratos del CYP2D6

La quinidina es un inhibidor potente del CYP2D6. Por tanto, el tratamiento con NUEDEXTA puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos y la acumulación de los medicamentos administrados concomitantemente que son metabolizados principalmente por CYP2D6. Los sustratos del CYP2D6 incluyen algunos betabloqueantes como metoprolol, antisicóticos como haloperidol, perfenazina y

aripiprazol, antidepresivos como nortriptilina, imipramina, amitriptilina y desipramina, el agente quimioterapéutico tamoxifeno y el inhibidor del transportador de noradrenalina atomoxetina. La tioridazina, un sustrato del CYP2D6 que también prolonga el intervalo QT está contraindicada (ver sección 4.3). El uso concomitante de flecainida, clorpromazina o haloperidol, sustratos del CYP2D6 que también prolongan el intervalo QT, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

En el caso de profármacos cuya acción esté mediada por los metabolitos producidos por CYP2D6 (por ejemplo, codeína e hidrocodona, cuyo efecto analgésico y antitusivo parecen estar mediados por la morfina y la hidromorfona, respectivamente), la eficacia puede verse reducida sustancialmente por NUEDEXTA debido a la inhibición del CYP2D6 y por tanto de la formación del metabolito activo.

Las interacciones farmacológicas con desipramina y paroxetina se han estudiado en ensayos clínicos controlados con una combinación a dosis más altas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) que en este medicamento; los resultados de los estudios se describen más adelante. No se ha investigado ninguna otra interacción farmacológica con sustratos del CYP2D6 de forma sistemática.

Desipramina (sustrato del CYP2D6)

El antidepresivo tricíclico desipramina es metabolizado principalmente por CYP2D6. Se realizó un estudio de interacción farmacológica entre una combinación a dosis más elevadas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) y desipramina 25 mg. La dosis de la combinación de dextrometorfano/quinidina aumentó los niveles de desipramina en estado de equilibrio aproximadamente 8 veces. No se recomienda el uso concomitante de NUEDEXTA y ATC (ver sección 4.4).

Paroxetina (inhibidor y sustrato del CYP2D6)

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) paroxetina es metabolizado principalmente por CYP2D6 y también es un inhibidor potente del CYP2D6. En un estudio de interacción farmacológica, se añadió una combinación a dosis más elevadas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) a paroxetina en estado de equilibrio. La exposición a la paroxetina (AUC_{0-24}) aumentó por un factor de 1,7 y la C_{max} por un factor de 1,5. Si se prescriben NUEDEXTA y paroxetina concomitantemente, debe reducirse la dosis inicial de paroxetina. Posteriormente puede ajustarse la dosis de paroxetina en función de la respuesta clínica; sin embargo, no se recomiendan dosis superiores a 35 mg/día.

Antagonistas del receptor de NMDA (memantina)

Tanto el dextrometorfano como la memantina son antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) lo que, teóricamente, podría provocar un efecto aditivo en los receptores de NMDA y, potencialmente una mayor incidencia de reacciones adversas. Se realizó un estudio de interacción farmacológica entre una combinación a dosis más elevadas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) y memantina 20 mg/día. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones en plasma de dextrometorfano y de dextrometorfano antes y después de la administración de memantina ni se observaron efectos sobre las concentraciones de memantina en plasma antes y después de la administración de dextrometorfano/quinidina. Las concentraciones de quinidina en plasma aumentaron 20-30 % al añadir la memantina. No se observaron interacciones farmacodinámicas.

Digoxina y otros sustratos de glicoproteína P

La quinidina es un inhibidor de la glicoproteína P. La administración concomitante de quinidina con digoxina, un sustrato de glicoproteína P, induce un nivel de digoxina en suero que puede ser de hasta el doble. Deben controlarse muy de cerca las concentraciones de digoxina en plasma en pacientes que tomen NUEDEXTA concomitantemente, y reducirse la dosis de digoxina según sea necesario. También puede pensarse en la posibilidad de reducir las dosis de otros sustratos de P-gp como el ticagrelor y el dabigatrán-etexilato.

Alcohol

Deben tomarse precauciones al tomar este medicamento combinado con alcohol o con otros medicamentos que actúan a nivel central que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas como somnolencia y mareo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de NUEDEXTA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad para el desarrollo, entre otras teratogenicidad y muerte embrionaria (ver sección 5.3).

Dado que este medicamento puede provocar lesiones al feto, no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La quinidina se excreta en la leche materna y se desconoce si es también el caso del dextrometorfano. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NUEDEXTA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes sobre los posibles efectos relacionados con el SNC como somnolencia, mareo y síncope o problemas de visión (ver sección 4.8) y recomendarles que no conduzcan ni utilicen máquinas si se presentan estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de NUEDEXTA se investigó en un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico durante 12 semanas en 326 pacientes con labilidad emocional y ELA (60 %) o EM (40 %) subyacentes y en una fase de extensión abierta de seguimiento con un subgrupo de pacientes de este estudio (253 pacientes) durante otros 84 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales (como diarrea, náuseas), trastornos del sistema nervioso (como mareo, cefalea, somnolencia) y fatiga.

Se han notificado reacciones adversas graves para NUEDEXTA: espasticidad muscular, depresión respiratoria y descenso de la saturación de oxígeno en sangre.

Diez pacientes abandonaron el tratamiento del estudio debido a RA, uno de ellos debido a una RA grave (empeoramiento de la espasticidad muscular).

Tabla resumen de las reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con NUEDEXTA en la fase de extensión controlada con placebo y abierta del estudio clínico mencionado anteriormente se incluyen a continuación por clasificación por sistema y órgano y frecuencia.

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- muy raras ($< 1/10.000$)

Clasificación por sistema y órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
	Raros	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad
	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Bruxismo, estado de confusión, estado de ánimo deprimido, depresión, desorientación, despertar de madrugada, falta de emoción, alucinaciones, impulsividad, indiferencia, insomnio, desasosiego, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, Cefalea, Somnolencia
	Poco frecuentes	Disgeusia, Hipersomnia, Espasticidad muscular, Síncope, Caídas
	Raros	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, disartria, disfunción motora, parestesia, paraparesia, sedación
Trastornos oculares	Raros	Diplopia, Visión borrosa
Trastornos del oído y el laberinto	Poco frecuentes	Cinetosis, tinitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, QT prolongado en el electrocardiograma
	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio, palpitaciones, extrasistolia ventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxia, dolor faringolaríngeo, depresión respiratoria, rinorrea, bostezo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia, molestias estomacales, vómitos
	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Heces anormales, dispepsia, gastritis, hipoestesia oral, parestesia oral, proctalgia, sequedad lingual
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (GGT, AST, ALT)
	Raros	Coleditiasis, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, anomalías en la prueba de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Exantema
	Raros	Eritema, hiperhidrosis, hipoestesia facial, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares
	Raros	Rigidez musculoesquelética, mialgia, cervicalgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Raros	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raros	Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga

	Poco frecuentes	Astenia, irritabilidad
	Raros	Molestias torácicas, dolor torácico, escalofríos, sensación de calor, alteración de la marcha, enfermedad pseudogripal, pirexia, disminución de la saturación de oxígeno
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raros	Lesión del aparato esquelético

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

La evaluación y el tratamiento de la sobredosis se basan en la experiencia con los componentes individuales: dextrometorfano y quinidina. El metabolismo del dextrometorfano es inhibido por la quinidina; por tanto, las reacciones adversas de sobredosis debidas a NUEDEXTA podrían ser más graves o más persistentes que la sobredosis de dextrometorfano únicamente.

Durante el desarrollo de este medicamento, se estudiaron combinaciones de dosis de dextrometorfano/quinidina que contenían hasta 6 veces la dosis de dextrometorfano y 12 veces la dosis de quinidina. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, mareo y cefalea leves o moderados.

Dextrometorfano

Las reacciones adversas de la sobredosis de dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, ataques, taquicardia, hiperexcitabilidad y psicosis tóxica. Otras reacciones adversas incluyen ataxia, nistagmo, distonía, visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico y este riesgo se incrementa por las sobredosis, particularmente si se toman con otros agentes serotoninérgicos, ISRS o antidepresivos tricíclicos.

Quinidina

Los efectos más importantes de la sobredosis aguda son las arritmias ventriculares y la hipotensión. Otros signos y síntomas de la sobredosis pueden incluir vómitos, diarrea, tinnitus, pérdida auditiva de las frecuencias altas, vértigo, visión borrosa, diplopia, fotofobia, cefalea, confusión y delirio.

Aunque las dosis terapéuticas de la quinidina para el tratamiento de la arritmia cardíaca o la malaria son generalmente ≥ 10 veces superiores a la dosis de quinidina presente en este medicamento, puede producirse una arritmia cardíaca potencialmente mortal, incluida la de tipo torsades de pointes, por una exposición a la quinidina que sea posible por la sobredosis de NUEDEXTA.

Tratamiento de la sobredosis

Quinidina

El tratamiento de los efectos cardíacos (taquicardia ventricular polimórfica hemodinámicamente inestable (incluida la de tipo torsades de pointes) es o la cardioversión inmediata o la sobrestimulación con marcapasos inmediata. Deben evitarse otros antiarrítmicos con actividad de clase I (procaïnami da) o de clase III (cuando sea posible). El tratamiento de la hipotensión y de otros signos y síntomas debe dirigirse a medidas sintomáticas y complementarias. La administración de carbono activado en dosis convencionales de 1 g/kg, cada 2 a 6 horas en forma de suspensión con 8 ml/kg de agua corriente

puede potenciar la eliminación sistémica de la quinidina; estas medidas deben evitarse en caso de íleo. No se ha demostrado beneficio de métodos como acidificar la orina y la diálisis. Los fármacos que retardan la eliminación de quinidina (cimetidina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos con tiazida) deben suspenderse a no ser que sean absolutamente necesarios.

Dextrometorfano

El tratamiento de la sobredosis de dextrometorfano debe realizarse con medidas sintomáticas y complementarias. Puede ser útil un lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para el sistema nervioso; código ATC: N07XX59

El dextrometorfano hidrobromuro es el principio farmacológicamente activo que actúa sobre el sistema nervioso central (SNC). La quinidina sulfato es un inhibidor específico del metabolismo oxidativo dependiente del CYP2D6 que se usa para aumentar la biodisponibilidad sistémica del dextrometorfano.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo exacto por el que el dextrometorfano ejerce su efecto terapéutico en los pacientes con labilidad emocional. La quinidina aumenta los niveles en plasma del dextrometorfano por inhibición competitiva del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que cataliza una ruta de biotransformación principal para el dextrometorfano.

Efectos farmacodinámicos

El dextrometorfano es un agonista del receptor sigma-1 y un antagonista no competitivo del receptor de NMDA. Además tiene afinidad por el transportador de serotonina (SERT) y por el receptor 5-HT1B/D. Al unirse a los receptores de NMDA, sigma-1, SERT y 5-HT1B/D, se cree que el dextrometorfano modula la neurotransmisión mediada por glutamato, monoaminas (incluida la serotonina), así como la función de los canales iónicos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del dextrometorfano/quinidina para el tratamiento de la labilidad emocional se demostró en tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados, con doble ciego, en pacientes con labilidad emocional con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple (EM) subyacentes. Los pacientes aptos debían tener un diagnóstico de labilidad emocional definido por episodios de expresión emocional involuntaria e incontrolable de risa y/o llanto que fueran incongruentes o desproporcionados al estado emocional o de ánimo.

En todos los estudios, los objetivos de eficacia fueron “Recuento de episodios de risa y llanto” (episodios de labilidad emocional) y puntuaciones de los paciente en la Escala de labilidad del Center for Neurologic Studies - (CNS-LS), un cuestionario validado de 7 puntos que responde el propio paciente y ofrece una medida cuantitativa de la frecuencia y gravedad de la labilidad emocional. Las puntuaciones de la CNS-LS varían desde un mínimo de 7 (sin síntomas) a un máximo de 35.

- Estudio pivotal (07-AVR-123)

En este estudio controlado con placebo de 12 semanas, se aleatorizó a 326 pacientes con labilidad emocional con ELA o EM subyacentes para recibir NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n = 107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n = 110), o placebo (n = 109) durante 12 semanas.

Los pacientes tenían de 25 a 80 años de edad con una edad media de aproximadamente 51 años de edad. Aproximadamente el 74 % era de origen caucásico, el 4 % negro, el 1 % asiático y el 19 %

hispano. El 60 % de los pacientes presentaba ELA subyacente y el 40 % de los pacientes EM subyacente. Todos presentaban síntomas importantes de labilidad emocional, cuantificados con una puntuación en la CNS-LS de 13 o más.

La tasa media inicial de episodios de labilidad emocional diarios (calculados a partir del número total de episodios informados para hasta 7 días antes del tratamiento) fueron de 4,7 en el grupo de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 en el grupo de NUEDEXTA 15 mg/9 mg y 4,5 en el grupo de placebo.

La puntuación media inicial en la CNS-LS fue de 19,8 en el grupo de NUEDEXTA 23 mg /9 mg, 21,0 en el grupo de NUEDEXTA 15 mg /9 mg y de 19,9 en el grupo de placebo.

Para evaluar los datos a largo plazo, a 253 pacientes que habían completado la fase del estudio de doble ciego se les dio la opción de entrar en una fase de extensión abierta, para recibir NUEDEXTA 23 mg /9 mg durante otros 84 días.

La frecuencia de los episodios de labilidad emocional medidos en el “Recuento de episodios” en ambos grupos de tratamiento con NUEDEXTA disminuyó significativamente durante el transcurso del estudio con una reducción incremental del 47 % y 49 % relativo a placebo, respectivamente ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones).

La media de los mínimos cuadrados de las puntuaciones de la CNS-LS se redujo significativamente al final del tratamiento en ambos grupos de tratamiento frente a placebo (reducción de 8,2 puntos para NUEDEXTA 23 mg /9 mg, reducción de 7,5 puntos para NUEDEXTA 15 mg /9 mg y reducción de 5,7 puntos para placebo). El valor de p para NUEDEXTA 23 mg /9 mg frente a placebo fue $p = 0,0002$ y para NUEDEXTA 15 mg /9 mg frente a placebo fue $p = 0,008$.

La fase abierta de 12 semanas del estudio (durante la que todos los pacientes recibieron NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) demostró persistencia del efecto observado en el periodo controlado con placebo.

- Estudios con combinaciones a dosis más altas de dextrometorfano / quinidina

Se realizaron otros dos estudios de fase III usando una combinación de dosis mayores de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg. La dosis más alta de quinidina que se usó en estos estudios debería haber supuesto una exposición a dextrometorfano aproximadamente 1,6 veces mayor que con NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

El primero fue un estudio de 4 semanas en pacientes con labilidad emocional con ELA subyacente y el segundo fue un estudio de 12 semanas en pacientes con EM subyacente. En ambos estudios, la principal medida del resultado, CNS-LS, y la medida del resultado secundaria, “recuento de episodios de risa y llanto”, se redujeron de forma estadísticamente significativa con la combinación de dextrometorfano/quinidina.

Un estudio abierto sobre seguridad, realizado durante 12 meses y también usando la combinación a dosis mayores de dextrometorfano 23 mg /quinidina 26 mg, incluyó 553 pacientes con labilidad emocional asociada a treinta y cuatro trastornos neurológicos. Aproximadamente el 30 % de los participantes en el estudio estaban diagnosticados con trastornos distintos de ELA y EM, como ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esclerosis lateral primaria, parálisis bulbar y parálisis supranuclear progresiva. En este estudio solo se obtuvieron datos de seguridad; no se identificaron nuevas señales de seguridad.

- Estudios para evaluar los efectos cardíacos

Se evaluó el efecto de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (durante 7 dosis consecutivas) sobre la prolongación de QTc en un estudio minucioso cruzado del intervalo QT aleatorizado, con doble ciego

(excepto el moxifloxacino), controlado con placebo y con control positivo (400 mg moxifloxacino) de diseño cruzado en 50 hombres y mujeres sanos normales en ayunas con genotipo de metabolizador extenso (ME) por CYP2D6. Los cambios medios en el QTcF fueron de 6,8 ms para NUEDEXTA 23 mg / 9 mg y 9,1 ms para el control positivo de referencia (moxifloxacino). La diferencia media máxima (límite superior de confianza del 95 %) con placebo después de la corrección inicial fue de 10,2 (12,6) ms. Esta dosis de prueba es adecuada para representar la exposición en el equilibrio en pacientes con fenotipo de metabolizador extenso por CYP2D6.

Se evaluaron los efectos de las dosis supraterapéuticas de dextrometorfano /quinidina (23 mg /26 mg y 46 mg / 53 mg, durante 7 dosis consecutivas) sobre la prolongación de QTc en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con doble ciego y diseño cruzado con otro control abierto positivo (400 mg de moxifloxacino) en 36 voluntarios sanos. Las diferencias medias máximas (límite superior de confianza del 95 %) con respecto a placebo después de la corrección inicial fueron de 10,2 (14,6) y 18,4 (22,7) ms después de la dosis de dextrometorfano/quinidina de 23 mg /26 mg y 46 mg /53 mg, respectivamente. Las dosis supraterapéuticas son adecuadas para representar el aumento a la exposición a quinidina debido a las interacciones farmacológicas y disfunciones orgánicas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con NUEDEXTA en los diferentes grupos de la población pediátrica con labilidad emocional (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de dosis combinadas únicas y repetidas de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, los pacientes presentaron una exposición aproximadamente 20 veces mayor a dextrometorfano que los pacientes que recibieron dextrometorfano sin quinidina.

Tras dosis repetidas de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg y NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, las concentraciones máximas en plasma (C_{max}) de dextrometorfano se alcanzan aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración y las concentraciones máximas en plasma de quinidina se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración.

En los metabolizadores extensos, los valores medios de C_{max} y ABC_{0-12} de dextrometorfano y dextrometorfano aumentaron al aumentar la dosis de dextrometorfano de 15 mg a 23 mg y los valores de la C_{max} y ABC_{0-12} medias de quinidina fueron similares.

La C_{max} media en plasma de quinidina tras la administración de NUEDEXTA 15 mg / 9 mg dos veces al día en pacientes con labilidad emocional fue del 1 al 3 % de las concentraciones terapéuticas asociadas a la eficacia antiarrítmica (2 a 5 μ g/ml).

NUEDEXTA puede tomarse sin tener en cuenta las comidas, ya que el alimento no afecta significativamente a la exposición a dextrometorfano y quinidina.

Distribución

Después de la administración del producto combinado, la unión a proteínas sigue siendo esencialmente igual que después de la administración de los componentes individuales; dextrometorfano se une aproximadamente un 60-70 % a proteínas y la quinidina se une aproximadamente un 80-89 %.

Biotransformación y eliminación

El dextrometorfano es metabolizado rápidamente por CYP2D6 a su metabolito principal, el dextrometorfano, que se glucuronida rápidamente y se elimina por vía renal. El componente de quinidina de NUEDEXTA inhibe selectivamente el metabolismo oxidativo dependiente del CYP2D6 de dextrometorfano, aumentando así las concentraciones de dextrometorfano en plasma. En presencia de

quinidina, se cree que el metabolismo oxidativo dependiente del CYP3A4 desempeña un mayor papel en la eliminación del dextrometorfano.

Después de la administración de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg a 14 metabolizadores extensos, la semivida de eliminación del dextrometorfano fue de 18,8 horas y la semivida de eliminación de quinidina fue de 9,6 horas.

La quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Existen varios metabolitos hidroxilados de quinidina. El metabolito principal es la 3-hidroxiquinidina, que se considera que tiene una actividad farmacológica de al menos la mitad que la quinidina en lo que se refiere a los efectos cardíacos como prolongación de QT. Actualmente existen pocos datos sobre la magnitud del efecto de los inhibidores del CYP3A4 sobre los parámetros farmacocinéticos de la quinidina y sus metabolitos, incluida la potencial acumulación en estado de equilibrio.

Cuando el pH de la orina es inferior a 7, aproximadamente el 20 % de la quinidina administrada aparece en la orina sin cambios, pero esta fracción se reduce hasta el 5 % cuando la orina es más alcalina. El aclaramiento renal se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa, moderados por la reabsorción tubular (dependiente del pH).

Linealidad/No linealidad

Las concentraciones en plasma de dextrometorfano y dextrorfano son proporcionales a la dosis de dextrometorfano en presencia de una dosis fija de quinidina como la que contiene NUEDEXTA. Las concentraciones en plasma de quinidina son proporcionales a la dosis de quinidina.

Estudios in vitro de interacción con CYP P450

Se evaluó el potencial del dextrometorfano y la quinidina de inhibir o inducir el citocromo P450 in vitro en microsomas humanos. El dextrometorfano no inhibió (<20 % de inhibición) ninguna de las isoenzimas analizadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4 en los microsomas hepáticos humanos a concentraciones de hasta 5 µM. La quinidina no inhibió (<30 % de inhibición) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A4 en los microsomas humanos a concentraciones de hasta 5 µM. La quinidina inhibió CYP2D6 con una concentración máxima de inhibición (IC₅₀) inferior a 0,05 µM. Ni el dextrometorfano ni la quinidina indujeron CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4 en los hepatocitos humanos a concentraciones de hasta 4,8 µM.

Estudios in vitro de interacción con transportadores

Basándose en los resultados de los estudios de inhibición de los transportadores, no cabe esperar interacciones farmacológicas relativas a la inhibición de dextrometorfano de P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 o BSEP durante el tratamiento con NUEDEXTA. Se ha demostrado que el dextrometorfano es un inhibidor leve/moderado del transportador OCT1 in vitro. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación para los fármacos que son sustratos de OCT1, como metformina.

Basándose en la bibliografía científica, no cabe esperar interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de quinidina de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 y MATE2-K.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado sistemáticamente la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina en pacientes de edad avanzada (de edades >65 años) aunque estos pacientes estaban incluidos en el programa clínico (14 % ≥65 años, 2 % ≥75 años).

Un análisis de la farmacocinética poblacional de 170 pacientes (148 pacientes <65 años y 22 pacientes ≥65 años) a los que se administró dextrometorfano 23 mg / quinidina 26 mg reveló una farmacocinética similar en pacientes <65 años y ≥65 años de edad.

Sexo

Un análisis de la farmacocinética poblacional basado en datos de 109 pacientes (75 hombres; 34 mujeres) no demostró diferencias por sexo en la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina.

Raza

Un análisis de la farmacocinética poblacional de la raza con 109 pacientes (21 caucásicos; 71 hispanos; 18 negros) no reveló diferencias obvias por raza en la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina.

Insuficiencia renal

En un estudio de una dosis combinada de dextrometorfano 23 mg / quinidina 26 mg dos veces al día en 12 pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR 50-80 ml/min) o moderada (CLCR 30-50 ml/min) (6 cada uno) se comparó a 9 pacientes sanos (con edad, sexo e intervalo de peso similares a los de los pacientes con insuficiencia) y se observaron pocas diferencias entre los pacientes en la farmacocinética de la quinidina o el dextrometorfano frente a los pacientes sanos. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Dextrometorfano / quinidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En un estudio de una dosis combinada de dextrometorfano 23 mg / quinidina 26 mg dos veces al día en 12 pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (según el método Child-Pugh; 6 cada uno) frente a 9 pacientes sanos (con sexo, edad e intervalo de peso similares a los de los pacientes con insuficiencia), en los pacientes con insuficiencia hepática moderada se observó una ABC, C_{max} y aclaramiento de dextrometorfano similares a los de los pacientes sanos. La insuficiencia hepática leve o moderada tuvo un efecto menor sobre la farmacocinética de la quinidina. El aclaramiento de la quinidina no se ve afectado, aunque se produce un mayor volumen de distribución que alarga la semivida de eliminación. Entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó la frecuencia de las reacciones adversas. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, aunque debe considerarse realizar un seguimiento más estrecho de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El incremento de la dosis, cuando esté justificado, debe realizarse con precaución en estos pacientes. Ni dextrometorfano ni dextrometorfano/quinidina se han evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Farmacogenómica

El componente quinidina está destinado a inhibir CYP2D6 para poder conseguir una mayor exposición a dextrometorfano que cuando este se administra solo. Aproximadamente el 7-8 % de las personas de origen caucásico, el 5-6 % de los de origen africano, el 2-3 % de origen árabe y el 1-2 % de origen asiático carecen generalmente de la capacidad de metabolizar los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML). No se prevé que el componente quinidina contribuya a la eficacia de NUEDEXTA en los ML, pero todavía pueden darse reacciones adversas del componente quinidina.

Aproximadamente el 1-10 % de las personas de origen caucásico, el 5-30 % de los de origen africano, el 12-40 % de origen árabe y el 1 % de origen asiático muestran por lo general una mayor actividad metabólica de los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores ultrarrápidos (ML). En estos pacientes ML, el dextrometorfano se metaboliza rápidamente, lo que produce concentraciones menores, potencialmente subterapéuticas.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales de potencial genotóxico ni carcinogénico, ni alteraciones de la fertilidad.

En los estudios de toxicidad embriofetal y del desarrollo (ratas y conejos) con dextrometorfano hidrobromuro/quinidina sulfato, se observaron anomalías con dosis medias y altas con menor osificación desde la dosis menor en ratas que es de aproximadamente 1 y 50 veces la dosis para seres humanos de 30/18 mg/día en base a mg/m², respectivamente. La dosis sin efecto en conejos es 2 y 60 veces superior a la dosis recomendada para seres humanos por el fabricante.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se observó un leve retraso del desarrollo en las crías con las dosis media y alta. La supervivencia de las crías y su peso fueron levemente menores desde la dosis más baja que corresponde aproximadamente a 1 y 50 veces la dosis recomendada para seres humanos de 30/18 mg/kg sobre una base mg/m² para dextrometorfano hidrobromuro y sulfato de quinidina, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Croscarmelosa sódica
Celulosa, microcristalina
Sílice, coloidal anhidra
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Recubrimiento de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca (20 % esterificada)
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de polipropileno de seguridad para los niños. Cada frasco viene envasado en una caja.
Tamaño del envase: 60 cápsulas.

Blíster de una película transparente con base de PVC con sellado de papel de aluminio. Cada blíster está envasado en una faja retráctil.
Tamaño del envase: 13 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 109,2 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula de gelatina de color rojo teja, tamaño 1, con la impresión "DMQ / 30-10" en tinta blanca sobre la cápsula y tres franjas blancas alrededor de la circunferencia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NUEDEXTA está indicado para el tratamiento sintomático del afecto pseudobulbar (labilidad emocional) en adultos (ver sección 4.4). Su eficacia se ha estudiado únicamente en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple subyacentes (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada de NUEDEXTA es de 15 mg/9 mg una vez al día. La pauta de dosificación recomendada se resume a continuación:

- **Semana 1 (día 1-7):**
El paciente debe tomar una cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg una vez al día, por la mañana, durante los primeros 7 días.
- **Semanas 2-4 (día 8-28):**
El paciente debe tomar una cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, dos veces al día, una por la mañana y una por la noche, con un intervalo de 12 horas, durante 21 días.
- **A partir de la semana 4:**
Si la respuesta clínica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg es adecuada, debe continuarse con la dosis de las semanas 2-4.

Si la respuesta clínica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg es inadecuada, debe prescribirse NUEDEXTA 23 mg/9 mg, tomado dos veces al día, una por la mañana y una por la noche, con un intervalo de 12 horas.

La dosis diaria máxima a partir de la semana 4 es NUEDEXTA 23 mg/9 mg, dos veces al día.

Si se deja de tomar una dosis, no se debe tomar una dosis extra, sino tomar la siguiente dosis prescrita a la hora habitual. No deben tomarse más de 2 cápsulas en el plazo de 24 horas, con un intervalo de 12 horas entre las dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos no se incluyó un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años de edad como para poder determinar de forma concluyente si responden de forma diferente en términos de eficacia y seguridad. Un análisis farmacocinético por poblaciones reveló que la farmacocinética era similar entre los pacientes < 65 años y los de ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia renal o hepática leve o moderada (ver sección 4.4). Sin embargo, dado que se observó una tendencia a una mayor incidencia de reacciones adversas entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se aconseja un control especial de las reacciones adversas en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²), deben valorarse los posibles riesgos asociados al uso de este medicamento frente a la necesidad médica (ver sección 5.2).

Genotipo CYP2D6

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la enzima CYP2D6 no funcional, llamados metabolizadores lentos (ML). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la enzima CYP2D6 sobreactivada, llamados metabolizadores ultrarrápidos (MU), ver sección 5.2. En el caso de que se observe una respuesta clínica inadecuada, ver la pauta de ajuste de la dosis recomendada.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para NUEDEXTA en la población pediátrica para el tratamiento sintomático de la labilidad emocional.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora todos los días. Cuando se toman dos cápsulas en 24 horas, el intervalo recomendado entre las dosis es de 12 horas. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por quinidina, quinina o mefloquina, hepatitis, aplasia medular o síndrome lupoide (ver sección 4.4).

Pacientes en tratamiento concomitante con quinidina, quinina o mefloquina (ver sección 4.5).

Pacientes con intervalo QT prolongado, síndrome de QT prolongado congénito o antecedentes compatibles con taquicardia ventricular tipo torsades de pointes (ver sección 4.4).

Pacientes en tratamiento concomitante con tioridazina, un medicamento que prolonga significativamente el intervalo QT y es metabolizado principalmente por el CYP2D6. La interacción con NUEDEXTA puede aumentar el efecto sobre el intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) completo sin marcapasos implantado o pacientes con riesgo alto de bloqueo AV completo (ver sección 4.4).

Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en los 14 días anteriores, por el riesgo de interacciones farmacológicas graves y posiblemente mortales, como el síndrome serotoninérgico. El tratamiento con un IMAO no debe iniciarse hasta transcurridos al menos 14 días desde la interrupción del tratamiento con NUEDEXTA (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

NUEDEXTA solo está indicado para el tratamiento del afecto pseudobulbar, no para otras causas de labilidad emocional. La labilidad emocional es una consecuencia de enfermedades neurológicas que afectan al cerebro o por una lesión cerebral, y se define como episodios de expresión emocional incontrolable e involuntaria de risa y/o llanto que son incongruentes o desproporcionados con respecto al estado emocional o de ánimo del paciente. Antes de iniciar el tratamiento con NUEDEXTA, debe realizarse una evaluación completa del paciente para confirmar el diagnóstico de labilidad emocional. Para el diagnóstico es esencial la presencia de una enfermedad neurológica subyacente que se sepa que provoca labilidad emocional y la confirmación de que los episodios de expresión emocional son incongruentes o desproporcionados con el estado emocional o de ánimo del paciente.

Trombocitopenia

La quinidina a dosis superiores a las de NUEDEXTA puede provocar trombocitopenia mediada por el sistema inmunológico que puede ser grave o mortal. Se desconoce el riesgo de trombocitopenia asociado a la dosis menor de quinidina presente en NUEDEXTA. Pueden producirse síntomas no específicos, como mareos, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos antes o con la trombocitopenia. Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con NUEDEXTA si aparece trombocitopenia, a no ser que la trombocitopenia claramente no esté relacionada con el fármaco. Asimismo, no debe reiniciarse el tratamiento con este medicamento en pacientes sensibilizados, porque puede producirse una trombocitopenia más rápida y más grave que en el primer episodio. No debe emplearse si se sospecha trombocitopenia mediada por el sistema inmunológico provocada por principios activos estructuralmente relacionados como la quinina y la mefloquina, ya que puede aparecer sensibilidad cruzada. La trombocitopenia asociada a la quinidina habitualmente, pero no siempre, se resuelve a los pocos días de suspender la administración del medicamento sensibilizante.

Otras reacciones de hipersensibilidad

La quinidina a dosis mayores también se ha asociado con un síndrome lupoide con signos de poliartritis, algunas veces con una prueba positiva para anticuerpos antinucleares. Se ha asociado asimismo con exantema, broncoespasmo, adenopatías, anemia hemolítica, vasculitis, uveítis, angioedema, agranulocitosis, síndrome de Sjögren, mialgia, aumento de los niveles de las enzimas musculoesqueléticas en suero y neumonitis. El dextrometorfano también puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, angioedema y falta de aliento.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatitis, incluida la hepatitis granulomatosa, en pacientes en tratamiento con quinidina, generalmente durante las primeras semanas. La fiebre puede ser un síntoma al acudir a consulta y también podría darse trombocitopenia u otros signos de hipersensibilidad. Debe suspenderse el tratamiento con NUEDEXTA si aparece hepatitis a no ser que claramente no esté relacionada con el fármaco. La mayoría de los casos remiten al suspender el tratamiento con quinidina.

Efectos cardíacos

NUEDEXTA puede provocar prolongación de QTc y por tanto taquicardia ventricular de tipo torsades de pointes. Antes de iniciar el tratamiento deben corregirse la hipopotasemia y la hipomagnesemia y

deben controlarse los niveles de potasio y magnesio en suero durante el tratamiento si está clínicamente indicado. Cuando se vaya a iniciar el tratamiento con NUEDEXTA en pacientes con riesgo de prolongación de QT, se debe realizar una evaluación electrocardiográfica (ECG) del intervalo QT a nivel basal y 2 horas después de la administración de la primera dosis en ayunas (aproximadamente el T_{max} para quinidina). Aquí se incluyen los pacientes con antecedentes familiares de anomalías en QT, medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT y pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o disfunción ventricular izquierda (DVI). La probabilidad de HVI y DVI es mayor en pacientes con hipertensión crónica, arteriopatía coronaria conocida o antecedentes de ictus.

La medicación concomitante que prolonga el intervalo QT y que es metabolizada principalmente por el CYP2D6 (ver más adelante) puede ser particularmente problemática. El uso concomitante de tioridazina está contraindicado (ver sección 4.3). Deben tomarse precauciones a la hora de administrar NUEDEXTA combinado con flecainida, clorpromazina y haloperidol. Debe evaluarse el efecto de la combinación sobre el intervalo QTc del paciente con ECG antes y después de la administración.

Debe volverse a realizar un ECG si los factores de riesgo de prolongación de QTc cambian de forma importante durante el tratamiento con NUEDEXTA. Si los pacientes experimentan síntomas que pudieran ser compatibles con la aparición de arritmias cardíacas, por ejemplo síncope o palpitaciones, debe suspenderse la administración de NUEDEXTA hasta que se realice una valoración más detallada del paciente.

Uso concomitante de sustratos/inhibidores del CYP2D6

La quinidina de NUEDEXTA inhibe el CYP2D6 en pacientes cuya actividad del CYP2D6 no está genéticamente ausente o disminuida (“metabolizadores lentos del CYP2D6” ver “Farmacogenómica” en la sección 5.2). Debido a este efecto sobre CYP2D6, la acumulación de fármacos parentales y/o la imposibilidad de formar metabolitos activos puede afectar a la seguridad y/o a la eficacia de los medicamentos que se emplean de forma concomitante con NUEDEXTA y que metaboliza CYP2D6 (ver sección 4.5). Los medicamentos que dependen del metabolismo del CYP2D6, especialmente los que tienen un índice terapéutico /relativamente estrecho, generalmente deben evitarse durante el tratamiento con NUEDEXTA y se debe dar instrucciones a los pacientes a este respecto. Cuando se considere necesario el uso concomitante de un fármaco que es sustrato del CYP2D6, debe reducirse la dosis del sustrato del CYP2D6 según corresponda dependiendo de la farmacocinética del sustrato de que se trate (ver sección 4.5). Revisar la medicación actual del paciente es una parte esencial de la evaluación de los pacientes que se pretende tratar con NUEDEXTA.

Síndrome serotoninérgico

Cuando se emplea NUEDEXTA con otros medicamentos serotoninérgicos, puede aumentar el riesgo de “síndrome serotoninérgico” debido a la interacción farmacodinámica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen alteración del estado mental, hipertensión, desasosiego, mioclonía, hipertermia, hiperreflexia, diaforesis, estremecimientos y temblores. Si aparecen estos síntomas, debe suspenderse el tratamiento. La combinación con IMAO está contraindicada (ver sección 4.3). Los antidepresivos tricíclicos (ATC por ejemplo desipramina, nortriptilina, imipramina, amitriptilina) son metabolizados por el CYP2D6 y, por tanto, también pueden verse afectados por la interacción farmacocinética con quinidina. Debido a las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, no se recomienda el uso concomitante de NUEDEXTA y ATC por el elevado riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5). Deben tomarse precauciones si los pacientes están siendo tratados a la vez con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Mareo

NUEDEXTA puede provocar mareo (ver sección 4.8). Deben tomarse precauciones para reducir el riesgo de caídas, en particular entre los pacientes con deficiencias motoras que afectan a la marcha o con antecedentes de caídas.

Efectos anticolinérgicos de la quinidina

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes para determinar el empeoramiento del estado clínico en la miastenia gravis y otras patologías que puedan verse afectadas negativamente por los efectos anticolinérgicos.

Abuso y dependencia de sustancias

El dextrometorfano es un antagonista de NMDA de baja afinidad no competitivo y un agonista del receptor sigma-1 cuyo potencial de adicción, tolerancia o dependencia física no ha sido estudiado de forma sistemática en animales ni seres humanos. Sin embargo, se han notificado casos de abuso de dextrometorfano, predominantemente entre adolescentes.

Dada la posibilidad de que se produzca abuso de dextrometorfano, los médicos deben evaluar a los pacientes para determinar antecedentes de abuso de sustancias y observarlos muy de cerca para determinar signos de mal uso o de abuso (por ejemplo aparición de tolerancia, aumento de las dosis, conducta de búsqueda de droga).

Además, debe controlarse regularmente si se mantiene el efecto clínico de NUEDEXTA en el paciente a largo plazo y su tolerancia, para determinar el beneficio continuado del producto.

Advertencia sobre la lactosa

NUEDEXTA contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

IMAO

NUEDEXTA no debe utilizarse con inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), como fenelzina y moklobemida, ni en pacientes que hayan tomado IMAO durante los 14 días anteriores debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP3A4

La quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Cabe esperar que la administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 aumente los niveles en plasma de quinidina, lo que podría aumentar el riesgo de prolongación de QTc. Deben evitarse los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 durante el tratamiento con NUEDEXTA. Entre ellos pueden citarse, sin que la lista sea exhaustiva: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo y verapamilo. Si se considera necesario el tratamiento concomitante con inhibidores potentes y moderados de CYP3A4, se recomienda realizar una evaluación electrocardiográfica (ECG) del intervalo QT antes de administrar NUEDEXTA y posteriormente a intervalos adecuados.

Inductores de las enzimas hepáticas

La quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) pueden acelerar el metabolismo de la quinidina, reducir su concentración en plasma y, por tanto, disminuir la inhibición del CYP2D6. Esto puede hacer que la concentración de dextrometorfano en plasma sea inferior a la terapéutica y reducir la eficacia de NUEDEXTA.

Sustratos del CYP2D6

La quinidina es un inhibidor potente del CYP2D6. Por tanto, el tratamiento con NUEDEXTA puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos y la acumulación de los medicamentos administrados concomitantemente que son metabolizados principalmente por CYP2D6. Los sustratos del CYP2D6

incluyen algunos betabloqueantes como metoprolol, antipsicóticos como haloperidol, perfenazina y aripiprazol, antidepresivos como nortriptilina, imipramina, amitriptilina y desipramina, el agente quimioterapéutico tamoxifeno y el inhibidor del transportador de noradrenalina atomoxetina. La tioridazina, un sustrato del CYP2D6 que también prolonga el intervalo QT está contraindicada (ver sección 4.3). El uso concomitante de flecainida, clorpromazina o haloperidol, sustratos del CYP2D6 que también prolongan el intervalo QT, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

En el caso de profármacos cuya acción esté mediada por los metabolitos producidos por CYP2D6 (por ejemplo, codeína e hidrocodona, cuyo efecto analgésico y antitusivo parecen estar mediados por la morfina y la hidromorfona, respectivamente), la eficacia puede verse reducida sustancialmente por NUEDEXTA debido a la inhibición del CYP2D6 y por tanto de la formación del metabolito activo.

Las interacciones farmacológicas con desipramina y paroxetina se han estudiado en ensayos clínicos controlados con una combinación a dosis más altas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) que en este medicamento; los resultados de los estudios se describen más adelante. No se ha investigado ninguna otra interacción farmacológica con sustratos del CYP2D6 de forma sistemática.

Desipramina (sustrato del CYP2D6)

El antidepresivo tricíclico desipramina es metabolizado principalmente por CYP2D6. Se realizó un estudio de interacción farmacológica entre una combinación a dosis más elevadas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) y desipramina 25 mg. La dosis de la combinación de dextrometorfano/quinidina aumentó los niveles de desipramina en estado de equilibrio aproximadamente 8 veces. No se recomienda el uso concomitante de NUEDEXTA y ATC (ver sección 4.4).

Paroxetina (inhibidor y sustrato del CYP2D6)

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) paroxetina es metabolizado principalmente por CYP2D6 y también es un inhibidor potente del CYP2D6. En un estudio de interacción farmacológica, se añadió una combinación a dosis más elevadas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) a paroxetina en estado de equilibrio. La exposición a la paroxetina (ABC_{0-24}) aumentó por un factor de 1,7 y la C_{max} por un factor de 1,5. Si se prescriben NUEDEXTA y paroxetina concomitantemente, debe reducirse la dosis inicial de paroxetina. Posteriormente, puede ajustarse la dosis de paroxetina en función de la respuesta clínica; sin embargo, no se recomiendan dosis superiores a 35 mg/día.

Antagonistas del receptor de NMDA (memantina)

Tanto el dextrometorfano como la memantina son antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) lo que, técnicamente, podría provocar un efecto aditivo en los receptores de NMDA y, potencialmente una mayor incidencia de reacciones adversas. Se realizó un estudio de interacción farmacológica entre una combinación a dosis más elevadas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) y memantina 20 mg/día. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones en plasma de dextrometorfano y de dextrometorfano antes y después de la administración de memantina ni se observaron efectos sobre las concentraciones de memantina en plasma antes y después de la administración de dextrometorfano/quinidina. Las concentraciones de quinidina en plasma aumentaron 20-30 % al añadir la memantina. No se observaron interacciones farmacodinámicas.

Digoxina y otros sustratos de glicoproteína P

La quinidina es un inhibidor de la glicoproteína P. La administración concomitante de quinidina con digoxina, un sustrato de glicoproteína P, induce un nivel de digoxina en suero que puede ser de hasta el doble. Deben controlarse muy de cerca las concentraciones de digoxina en plasma en pacientes que tomen NUEDEXTA concomitantemente, y reducirse la dosis de digoxina según sea necesario. También puede pensarse en la posibilidad de reducir las dosis de otros sustratos de P-gp como el ticagrelor y el dabigatrán-etexilato.

Alcohol

Deben tomarse precauciones al tomar este medicamento combinado con alcohol o con otros medicamentos que actúan a nivel central que puedan aumentar el riesgo de reacciones adversas como somnolencia y mareo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de NUEDEXTA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales (ratas y conejos) han demostrado toxicidad para el desarrollo, entre otras teratogenicidad y muerte embrionaria (ver sección 5.3).

Dado que este medicamento puede provocar lesiones al feto, no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La quinidina se excreta en la leche materna y se desconoce si es también el caso del dextrometorfano. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios preclínicos no se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NUEDEXTA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes sobre los posibles efectos relacionados con el SNC como somnolencia, mareo y síncope o problemas de visión (ver sección 4.8) y recomendarles que no conduzcan ni utilicen máquinas si se presentan estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de NUEDEXTA se investigó en un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico durante 12 semanas en 326 pacientes con labilidad emocional y ELA (60 %) o EM (40 %) subyacentes y en una fase de extensión abierta de seguimiento con un subgrupo de pacientes de este estudio (253 pacientes) durante otros 84 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales (como diarrea, náuseas), trastornos del sistema nervioso (como mareo, cefalea, somnolencia) y fatiga.

Se han notificado reacciones adversas graves para NUEDEXTA: espasticidad muscular, depresión respiratoria y descenso de la saturación de oxígeno en sangre.

Diez pacientes abandonaron el tratamiento del estudio debido a RA, uno de ellos debido a una RA grave (empeoramiento de la espasticidad muscular).

Tabla resumen de las reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con NUEDEXTA en la fase de extensión controlada con placebo y abierta del estudio clínico mencionado anteriormente se incluyen a continuación por clasificación por sistema y órgano y frecuencia.

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- muy raras ($< 1/10.000$)

Clasificación por sistema y órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Disminución del apetito
	Raros	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad
	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Bruxismo, estado de confusión, estado de ánimo deprimido, depresión, desorientación, despertar de madrugada, falta de emoción, alucinaciones, impulsividad, indiferencia, insomnio, desasosiego, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, Cefalea, Somnolencia
	Poco frecuentes	Disgeusia, Hipersomnolia, Espasticidad muscular, Síncopa, Caídas
	Raros	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, disartria, disfunción motora, parestesia, paraparesia, sedación
Trastornos oculares	Raros	Diplopia, Visión borrosa
Trastornos del oído y el laberinto	Poco frecuentes	Cinetosis, tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular de primer grado, QT prolongado en el electrocardiograma
	Raros	Infarto de miocardio, palpitaciones, extrasistolia ventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxia, dolor faringolaríngeo, depresión respiratoria, rinorrea, bostezo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia, molestias estomacales, vómitos
	Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Heces anormales, dispepsia, gastritis, hipoestesia oral, parestesia oral, proctalgia, sequedad lingual
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (GGT, AST, ALT)
	Raros	Colelitiasis, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, anomalías en la prueba de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Exantema
	Raros	Eritema, hiperhidrosis, hipoestesia facial, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares
	Raros	Rigidez musculoesquelética, mialgia, cervicalgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Raros	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raros	Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuentes	Fatiga

administración	Poco frecuentes	Astenia, irritabilidad
	Raros	Molestias torácicas, dolor torácico, escalofríos, sensación de calor, alteración de la marcha, enfermedad pseudogripal, pirexia, disminución de la saturación de oxígeno
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raros	Lesión del aparato esquelético

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

La evaluación y el tratamiento de la sobredosis se basan en la experiencia con los componentes individuales: dextrometorfano y quinidina. El metabolismo del dextrometorfano es inhibido por la quinidina; por tanto, las reacciones adversas de sobredosis debidas a NUEDEXTA podrían ser más graves o más persistentes que la sobredosis de dextrometorfano únicamente.

Durante el desarrollo de este medicamento, se estudiaron combinaciones de dosis de dextrometorfano/quinidina que contenían hasta 6 veces la dosis de dextrometorfano y 12 veces la dosis de quinidina. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, mareo y cefalea leves o moderados.

Dextrometorfano

Las reacciones adversas de la sobredosis de dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, ataques, taquicardia, hiperexcitabilidad y psicosis tóxica. Otras reacciones adversas incluyen ataxia, nistagmo, distonía, visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico y este riesgo se incrementa por las sobredosis, particularmente si se toman con otros agentes serotoninérgicos, ISRS o antidepresivos tricíclicos.

Quinidina

Los efectos más importantes de la sobredosis aguda son las arritmias ventriculares y la hipotensión. Otros signos y síntomas de la sobredosis pueden incluir vómitos, diarrea, tinnitus, pérdida auditiva de las frecuencias altas, vértigo, visión borrosa, diplopia, fotofobia, cefalea, confusión y delirio.

Aunque las dosis terapéuticas de la quinidina para el tratamiento de la arritmia cardíaca o la malaria son generalmente ≥ 10 veces superiores a la dosis de quinidina presente en este medicamento, puede producirse una arritmia cardíaca potencialmente mortal, incluida la de tipo torsades de pointes, por una exposición a la quinidina que sea posible por la sobredosis de NUEDEXTA.

Tratamiento de la sobredosis

Quinidina

El tratamiento de los efectos cardíacos (taquicardia ventricular polimórfica hemodinámicamente inestable (incluida la de tipo torsades de pointes) es o la cardioversión inmediata o la sobrestimulación con marcapasos inmediata. Deben evitarse otros antiarrítmicos con actividad de clase I (procaína) o de clase III (cuando sea posible). El tratamiento de la hipotensión y de otros signos y síntomas debe

dirigirse a medidas sintomáticas y complementarias. La administración de carbono activado en dosis convencionales de 1 g/kg, cada 2 a 6 horas en forma de suspensión con 8 ml/kg de agua corriente puede potenciar la eliminación sistémica de la quinidina; estas medidas deben evitarse en caso de íleo. No se ha demostrado beneficio de métodos como acidificar la orina y la diálisis. Los fármacos que retardan la eliminación de quinidina (cimetidina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos con tiazida) deben suspenderse a no ser que sean absolutamente necesarios.

Dextrometorfano

El tratamiento de la sobredosis de dextrometorfano debe realizarse con medidas sintomáticas y complementarias. Puede ser útil un lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para el sistema nervioso; código ATC: N07XX59

El dextrometorfano hidrobromuro es el principio farmacológicamente activo que actúa sobre el sistema nervioso central (SNC). La quinidina sulfato es un inhibidor específico del metabolismo oxidativo dependiente del CYP2D6 que se usa para aumentar la biodisponibilidad sistémica del dextrometorfano.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo exacto por el que el dextrometorfano ejerce su efecto terapéutico en los pacientes con labilidad emocional. La quinidina aumenta los niveles en plasma del dextrometorfano por inhibición competitiva del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que cataliza una ruta de biotransformación principal para el dextrometorfano.

Efectos farmacodinámicos

El dextrometorfano es un agonista del receptor sigma-1 y un antagonista no competitivo del receptor de NMDA. Además tiene afinidad por el transportador de serotonina (SERT) y por el receptor 5-HT1B/D. Al unirse a los receptores de NMDA, sigma-1, SERT y 5-HT1B/D, se cree que el dextrometorfano modula la neurotransmisión mediada por glutamato, monoaminas (incluida la serotonina), así como la función de los canales iónicos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del dextrometorfano/quinidina para el tratamiento de la labilidad emocional se demostró en tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados, con doble ciego, en pacientes con labilidad emocional con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple (EM) subyacentes. Los pacientes antes debían tener un diagnóstico de labilidad emocional definido por episodios de expresión emocional involuntaria e incontrolable de risa y/o llanto que fueran incongruentes o desproporcionados al estado emocional o de ánimo.

En todos los estudios, los objetivos de eficacia fueron “Recuento de episodios de risa y llanto” (episodios de labilidad emocional) y puntuaciones de los paciente en la Escala de labilidad del Center for Neurologic Studies - (CNS-LS), un cuestionario validado de 7 puntos que responde el propio paciente y ofrece una medida cuantitativa de la frecuencia y gravedad de la labilidad emocional. Las puntuaciones de la CNS-LS varían desde un mínimo de 7 (sin síntomas) a un máximo de 35.

- Estudio pivotal (07-AVR-123)

En este estudio controlado con placebo de 12 semanas, se aleatorizó a 326 pacientes con labilidad emocional con ELA o EM subyacentes para recibir NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n = 107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n = 110), o placebo (n = 109) durante 12 semanas.

Los pacientes tenían de 25 a 80 años de edad con una edad media de aproximadamente 51 años de edad. Aproximadamente el 74 % era de origen caucásico, el 4 % negro, el 1 % asiático y el 19 % hispano. El 60 % de los pacientes presentaba ELA subyacente y el 40 % de los pacientes EM subyacente. Todos presentaban síntomas importantes de labilidad emocional, cuantificados con una puntuación en la CNS-LS de 13 o más.

La tasa media inicial de episodios de labilidad emocional diarios (calculados a partir del número total de episodios informados para hasta 7 días antes del tratamiento) fueron de 4,7 en el grupo de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 en el grupo de NUEDEXTA 15 mg/9 mg y 4,5 en el grupo de placebo.

La puntuación media inicial en la CNS-LS fue de 19,8 en el grupo de NUEDEXTA 23 mg /9 mg, 21,0 en el grupo de NUEDEXTA 15 mg /9 mg y de 19,9 en el grupo de placebo.

Para evaluar los datos a largo plazo, a 253 pacientes que habían completado la fase del estudio de doble ciego se les dio la opción de entrar en una fase de extensión abierta, para recibir NUEDEXTA 23 mg /9 mg durante otros 84 días.

La frecuencia de los episodios de labilidad emocional medidos en el “Recuento de episodios” en ambos grupos de tratamiento con NUEDEXTA disminuyó significativamente durante el transcurso del estudio con una reducción incremental del 47 % y 49 % relativo a placebo, respectivamente ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones).

La media de los mínimos cuadrados de las puntuaciones de la CNS-LS se redujo significativamente al final del tratamiento en ambos grupos de tratamiento frente a placebo (reducción de 8,2 puntos para NUEDEXTA 23 mg /9 mg, reducción de 7,5 puntos para NUEDEXTA 15 mg /9 mg y reducción de 5,7 puntos para placebo). El valor de p para NUEDEXTA 23 mg /9 mg frente a placebo fue $p = 0,0002$ y para NUEDEXTA 15 mg /9 mg frente a placebo fue $p = 0,008$.

La fase abierta de 12 semanas del estudio (durante la que todos los pacientes recibieron NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) demostró persistencia del efecto observado en el periodo controlado con placebo.

- Estudios con combinaciones a dosis más altas de dextrometorfano / quinidina

Se realizaron otros dos estudios de fase III usando una combinación de dosis mayores de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg. La dosis más alta de quinidina que se usó en estos estudios debería haber supuesto una exposición a dextrometorfano aproximadamente 1,6 veces mayor que con NUEDEXTA 23 mg /9 mg.

El primero fue un estudio de 4 semanas en pacientes con labilidad emocional con ELA subyacente y el segundo fue un estudio de 12 semanas en pacientes con EM subyacente. En ambos estudios, la principal medida del resultado, CNS-LS, y la medida del resultado secundaria, “recuento de episodios de risa y llanto”, se redujeron de forma estadísticamente significativa con la combinación de dextrometorfano/quinidina.

Un estudio abierto sobre seguridad, realizado durante 12 meses y también usando la combinación a dosis mayores de dextrometorfano 23 mg /quinidina 26 mg, incluyó 553 pacientes con labilidad emocional asociada a treinta y cuatro trastornos neurológicos. Aproximadamente el 30 % de los participantes en el estudio estaban diagnosticados con trastornos distintos de ELA y EM, como ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esclerosis lateral primaria, parálisis bulbar y parálisis supranuclear progresiva. En este estudio solo se obtuvieron datos de seguridad; no se identificaron nuevas señales de seguridad.

- Estudios para evaluar los efectos cardíacos

Se evaluó el efecto de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (durante 7 dosis consecutivas) sobre la prolongación de QTc en un estudio minucioso cruzado del intervalo QT aleatorizado, con doble ciego (excepto el moxifloxacino), controlado con placebo y con control positivo (400 mg moxifloxacino) de diseño cruzado en 50 hombres y mujeres sanos normales en ayunas con genotipo de metabolizador extenso (ME) por CYP2D6. Los cambios medios en el QTcF fueron de 6,8 ms para NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg y 9,1 ms para el control positivo de referencia (moxifloxacino). La diferencia media máxima (límite superior de confianza del 95 %) con placebo después de la corrección inicial fue de 10,2 (12,6) ms. Esta dosis de prueba es adecuada para representar la exposición en el equilibrio en pacientes con fenotipo de metabolizador extenso por CYP2D6.

Se evaluaron los efectos de las dosis supraterapéuticas de dextrometorfano /quinidina (23 mg /26 mg y 46 mg / 53 mg, durante 7 dosis consecutivas) sobre la prolongación de QTc en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con doble ciego y diseño cruzado con otro control abierto positivo (400 mg de moxifloxacino) en 36 voluntarios sanos. Las diferencias medias máximas (límite superior de confianza del 95 %) con respecto a placebo después de la corrección inicial fueron de 10,2 (14,6) y 18,4 (22,7) ms después de la dosis de dextrometorfano/quinidina de 23 mg /26 mg y 46 mg /53 mg, respectivamente. Las dosis supraterapéuticas son adecuadas para representar el aumento a la exposición a quinidina debido a las interacciones farmacológicas y disfunciones orgánicas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con NUEDEXTA en los diferentes grupos de la población pediátrica con labilidad emocional (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de dosis combinadas únicas y repetidas de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, los pacientes presentaron una exposición aproximadamente 20 veces mayor a dextrometorfano que los pacientes que recibieron dextrometorfano sin quinidina.

Tras dosis repetidas de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg y NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, las concentraciones máximas en plasma (C_{max}) de dextrometorfano se alcanzan aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración y las concentraciones máximas en plasma de quinidina se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración.

En los metabolizadores extensos, los valores medios de C_{max} y ABC_{0-12} de dextrometorfano y dextrometorfano aumentaron al aumentar la dosis de dextrometorfano de 15 mg a 23 mg y los valores de la C_{max} y ABC_{0-12} medias de quinidina fueron similares.

La C_{max} media en plasma de quinidina tras la administración de NUEDEXTA 15 mg / 9 mg dos veces al día en pacientes con labilidad emocional fue del 1 al 3 % de las concentraciones terapéuticas asociadas a la eficacia antiarrítmica (2 a 5 $\mu\text{g/ml}$).

NUEDEXTA puede tomarse sin tener en cuenta las comidas, ya que el alimento no afecta significativamente a la exposición a dextrometorfano y quinidina.

Distribución

Después de la administración del producto combinado, la unión a proteínas sigue siendo esencialmente igual que después de la administración de los componentes individuales; dextrometorfano se une aproximadamente un 60-70 % a proteínas y la quinidina se une aproximadamente un 80-89 %.

Biotransformación y eliminación

El dextrometorfano es metabolizado rápidamente por CYP2D6 a su metabolito principal, el dextrorfano, que se glucuronida rápidamente y se elimina por vía renal. El componente de quinidina de NUEDEXTA inhibe selectivamente el metabolismo oxidativo dependiente del CYP2D6 de dextrometorfano, aumentando así las concentraciones de dextrometorfano en plasma. En presencia de quinidina, se cree que el metabolismo oxidativo dependiente del CYP3A4 desempeña un mayor papel en la eliminación del dextrometorfano.

Después de la administración de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg a 14 metabolizadores extensos, la semivida de eliminación del dextrometorfano fue de 18,8 horas y la semivida de eliminación de quinidina fue de 9,6 horas.

La quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Existen varios metabolitos hidroxilados de quinidina. El metabolito principal es la 3-hidroxiquinidina, que se considera que tiene una actividad farmacológica de al menos la mitad que la quinidina en lo que se refiere a los efectos cardíacos como prolongación de QT. Actualmente existen pocos datos sobre la magnitud del efecto de los inhibidores del CYP3A4 sobre los parámetros farmacocinéticos de la quinidina y sus metabolitos, incluida la potencial acumulación en estado de equilibrio.

Cuando el pH de la orina es inferior a 7, aproximadamente el 20 % de la quinidina administrada aparece en la orina sin cambios, pero esta fracción se reduce hasta el 5 % cuando la orina es más alcalina. El aclaramiento renal se produce por filtración glomerular y por secreción tubular activa, moderados por la reabsorción tubular (dependiente del pH).

Linealidad/No linealidad

Las concentraciones en plasma de dextrometorfano y dextrorfano son proporcionales a la dosis de dextrometorfano en presencia de una dosis fija de quinidina como la que contiene NUEDEXTA. Las concentraciones en plasma de quinidina son proporcionales a la dosis de quinidina.

Estudios in vitro de interacción con CYP P450

Se evaluó el potencial del dextrometorfano y la quinidina de inhibir o inducir el citocromo P450 in vitro en microsomas humanos. El dextrometorfano no inhibió (<20 % de inhibición) ninguna de las isoenzimas analizadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4 en los microsomas hepáticos humanos a concentraciones de hasta 5 µM. La quinidina no inhibió (<30 % de inhibición) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A4 en los microsomas humanos a concentraciones de hasta 5 µM. La quinidina inhibió CYP2D6 con una concentración máxima de inhibición (IC50) inferior a 0,05 µM. Ni el dextrometorfano ni la quinidina indujeron CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4 en los hepatocitos humanos a concentraciones de hasta 4,8 µM.

Estudios in vitro de interacción con transportadores

Basándose en los resultados de los estudios de inhibición de los transportadores, no cabe esperar interacciones farmacológicas relativas a la inhibición de dextrometorfano de P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 o BSEP durante el tratamiento con NUEDEXTA. Se ha demostrado que el dextrometorfano es un inhibidor leve/moderado del transportador OCT1 in vitro. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación para los fármacos que son sustratos de OCT1, como metformina.

Basándose en la bibliografía científica, no cabe esperar interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de quinidina de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 y MATE2-K.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado sistemáticamente la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina en pacientes de edad avanzada (de edades >65 años) aunque estos pacientes estaban incluidos en el programa clínico (14 % \geq 65 años, 2 % \geq 75 años).

Un análisis de la farmacocinética poblacional de 170 pacientes (148 pacientes <65 años y 22 pacientes \geq 65 años) a los que se administró dextrometorfano 23 mg / quinidina 26 mg reveló una farmacocinética similar en pacientes <65 años y \geq 65 años de edad.

Sexo

Un análisis de la farmacocinética poblacional basado en datos de 109 pacientes (75 hombres; 34 mujeres) no demostró diferencias por sexo en la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina.

Raza

Un análisis de la farmacocinética poblacional de la raza con 109 pacientes (21 caucásicos; 71 hispanos; 18 negros) no reveló diferencias obvias por raza en la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina.

Insuficiencia renal

En un estudio de una dosis combinada de dextrometorfano 23 mg / quinidina 26 mg dos veces al día en 12 pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR 50-80 ml/min) o moderada (CLCR 30-50 ml/min) (6 cada uno) se comparó a 9 pacientes sanos (con edad, sexo e intervalo de peso similares a los de los pacientes con insuficiencia) y se observaron pocas diferencias entre los pacientes en la farmacocinética de la quinidina o el dextrometorfano frente a los pacientes sanos. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Dextrometorfano / quinidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En un estudio de una dosis combinada de dextrometorfano 23 mg / quinidina 26 mg dos veces al día en 12 pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (según el método Child-Pugh; 6 cada uno) frente a 9 pacientes sanos (con sexo, edad e intervalo de peso similares a los de los pacientes con insuficiencia), en los pacientes con insuficiencia hepática moderada se observó una ABC, C_{max} y aclaramiento de dextrometorfano similares a los de los pacientes sanos. La insuficiencia hepática leve o moderada tuvo un efecto menor sobre la farmacocinética de la quinidina. El aclaramiento de la quinidina no se ve afectado, aunque se produce un mayor volumen de distribución que alarga la semivida de eliminación. Entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó la frecuencia de las reacciones adversas. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, aunque debe considerarse realizar un seguimiento más estrecho de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El incremento de la dosis, cuando esté justificado, debe realizarse con precaución en estos pacientes. Ni dextrometorfano ni dextrometorfano/quinidina se han evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Farmacogenómica

El componente quinidina está destinado a inhibir CYP2D6 para poder conseguir una mayor exposición a dextrometorfano que cuando este se administra solo. Aproximadamente el 7-8 % de las personas de origen caucásico, el 3-6 % de los de origen africano, el 2-3 % de origen árabe y el 1-2 % de origen asiático carecen generalmente de la capacidad de metabolizar los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML). No se prevé que el componente quinidina contribuya a la eficacia de NUEDEXTA en los ML, pero todavía pueden darse reacciones adversas del componente quinidina.

Aproximadamente el 1-10 % de las personas de origen caucásico, el 5-30 % de los de origen africano, el 12-40 % de origen árabe y el 1 % de origen asiático muestran por lo general una mayor actividad

metabólica de los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores ultrarrápidos (ML). En estos pacientes ML, el dextrometorfano se metaboliza rápidamente, lo que produce concentraciones menores, potencialmente subterapéuticas.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de dextrometorfano/quinidina en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales de potencial genotóxico ni carcinogénico, ni alteraciones de la fertilidad.

En los estudios de toxicidad embriofetal y del desarrollo (ratas y conejos) con dextrometorfano hidrobromuro/quinidina sulfato, se observaron anomalías con dosis medias y altas con menor osificación desde la dosis menor en ratas que es de aproximadamente 1 y 50 veces la dosis para seres humanos de 30/18 mg/día en base a mg/m², respectivamente. La dosis sin efecto en conejos es 2 y 60 veces superior a la dosis recomendada para seres humanos por el fabricante.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se observó un leve retraso del desarrollo en las crías con las dosis media y alta. La supervivencia de las crías y su peso fueron levemente menores desde la dosis más baja que corresponde aproximadamente a 1 y 50 veces la dosis recomendada para seres humanos de 30/18 mg/kg sobre una base mg/m² para dextrometorfano hidrobromuro y sulfato de quinidina, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Croscarmelosa sódica
Celulosa, microcristalina
Sílice, coloidal anhidra
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Recubrimiento de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca (20 % esterificada)
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de polipropileno de seguridad para los niños. Cada frasco viene envasado en una caja.

Tamaño del envase: 60 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/833/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
REINO UNIDO

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgo (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) acordará un programa educativo con la Autoridad nacional competente.

El TAC se asegurará de que, tras el debate y acuerdo con la Autoridad nacional competente de cada Estado miembro en el que se comercialice NUEDEXTA, en el momento del lanzamiento, todos los

profesionales sanitarios que previsiblemente vayan a prescribir NUEDEXTA cuenten con el siguiente material:

- Resumen de las características del producto (RCP)
- Material educativo para los profesionales sanitarios
- Fichas de alerta para el paciente

El material educativo para los profesionales sanitarios debe ayudarles a recopilar y evaluar los datos esenciales de los pacientes sobre las comorbilidades previas y la medicación concomitante previa al inicio del tratamiento con NUEDEXTA. Además, el material educativo para los profesionales sanitarios debería incluir información sobre las siguientes reservas sobre seguridad y sobre las acciones necesarias para reducir los riesgos:

- Indicaciones no aprobadas
- Reacciones alérgicas
- Efectos cardíacos (prolongación de QT), incluidos
- Antecedentes de trastornos cardiovasculares y desequilibrios electrolíticos clínicamente significativos
- Interacciones farmacológicas, como la utilización de sustratos e inhibidores del CYP2D6
- Síndrome serotoninérgico
- Coadministración de un inhibidor potente de CYP3A4
- Mal uso y abuso de fármacos

La ficha de alerta para el paciente debe entregarse a todos los pacientes con instrucciones que deben llevar consigo en todo momento. La ficha debe incluir información sobre las siguientes cuestiones de seguridad para alertar a cualquier profesional sanitario que trate al paciente de que este está siendo tratado con NUEDEXTA

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL FRASCO (60 cápsulas duras) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/833/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETADO DEL FRASCO (60 cápsulas duras) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/833/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL FRASCO (60 cápsulas duras) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 23,17 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/833/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETADO DEL FRASCO (60 cápsulas duras) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/833/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas: ENVASE DE 13 CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

13 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Para acceder a las cápsulas:

1. Oprima y coja por las lengüetas superior e inferior (∨^)
2. Tire de la tarjeta hacia la derecha (➤)

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/833/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

FUNDA RETRÁCTIL (13 cápsulas duras) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

DÍAS 1-7

Día 1

Día 2

Día 3

Día 4

Día 5

Día 6

Día 7

A PARTIR DEL DÍA 8

Día 8

Día 9

Día 10

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas duras

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas duras

dextrometorfano / quinidina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es NUEDEXTA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NUEDEXTA
3. Cómo tomar NUEDEXTA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NUEDEXTA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NUEDEXTA y para qué se utiliza

NUEDEXTA es una combinación de dos principios activos:

- El dextrometorfano actúa sobre el cerebro.
- La quinidina aumenta la cantidad de dextrometorfano en el organismo, al bloquear la descomposición del dextrometorfano en el hígado.

NUEDEXTA se utiliza para el tratamiento de la labilidad emocional en adultos. La labilidad emocional es un trastorno neurológico caracterizado por episodios de risa y/o llanto involuntarios e incontrolables, que no se corresponden con el estado emocional o de ánimo.

NUEDEXTA puede ayudar a reducir la frecuencia de los episodios de labilidad emocional.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NUEDEXTA

No tome NUEDEXTA

- si es alérgico al dextrometorfano, la quinidina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene antecedentes de niveles bajos de células sanguíneas provocados por la quinidina, la quinina o la mefloquina (que puede provocar una tendencia a sangrar o a la aparición de hematomas con mayor facilidad de lo habitual)
- si tiene antecedentes de enfermedad hepática (hepatitis) provocada por la quinidina
- si tiene antecedentes de un trastorno llamado síndrome lupoide provocado por la quinidina (que puede provocar dolores articulares, exantema cutáneo, sensibilidad excesiva de la piel al sol y sensación global de mareo).
- si ya está tomando medicamentos que contengan quinidina, quinina o mefloquina. Estos medicamentos se usan para tratar la malaria o los problemas de arritmia cardíaca.
- si tiene un problema cardíaco llamado “bloqueo cardíaco completo” o “síndrome de QT prolongado” o si ha tenido un problema cardíaco llamado “torsades de pointes”.
- si está tomando un medicamento llamado tioridazina, que se usa para enfermedades mentales pero que también puede afectar al corazón.

- si está tomando, o ha tomado durante las últimas dos semanas, algunos medicamentos para la depresión conocidos como “inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO)”, como fenelzina y moclobemida.

Consulte a su médico si no está seguro de si alguna de las excepciones anteriores es aplicable a usted

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes y después de tomar NUEDEXTA si:

- Usted o un miembro de su familia padece actualmente o ha padecido enfermedades o problemas cardíacos. Este medicamento puede provocar cambios en el ritmo cardíaco. Si padece algún problema cardíaco o si actualmente está tomando ciertos medicamentos, NUEDEXTA puede no ser apropiado para usted, o puede que su médico quiera monitorizar su actividad cardíaca cuando empiece el tratamiento con NUEDEXTA.
- presenta síntomas como palpitaciones o desmayos, que puedan ser un signo de problemas cardíacos.
- presenta síntomas de una reacción alérgica como inflamación de la garganta o la lengua, dificultades para respirar, mareo, fiebre, sarpullido o urticaria después de tomar este medicamento.
- presenta síntomas como hematomas, hemorragias bajo la piel, hemorragias nasales y/o sangrado de las encías, ya que pueden ser signos de un nivel bajo de células sanguíneas llamadas plaquetas (trombocitopenia).
- presenta síntomas, como amarilleamiento de la piel o los ojos, orina oscura, náuseas o vómitos, pérdida de apetito, dolor abdominal y fiebre, ya que pueden ser signos de hepatitis (inflamación del hígado) inducida por fármacos.
- padece un trastorno llamado miastenia grave (una enfermedad neuromuscular autoinmunitaria que provoca debilidad muscular y fatiga).
- si tiene problemas de hígado o riñón. Dependiendo de la gravedad de los problemas, su médico puede decidir si este medicamento es adecuado para usted y realizarle un seguimiento más estrecho de los posibles efectos adversos.
- si tiene tendencia a caerse. Este medicamento puede provocar mareo y su médico puede querer hablar de las precauciones adecuadas para reducir el riesgo de caídas.
- si en cualquier momento ha tenido un trastorno grave llamado “síndrome serotoninérgico”, que puede ser provocado por algunos medicamentos por ejemplo los antidepresivos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen agitación, hipertensión arterial, desasosiego, espasmos musculares y tics, temperatura elevada, sudoración excesiva, escalofríos y temblores.
- si tiene antecedentes de abuso de fármacos. Su médico realizará un seguimiento estrecho de los signos de mal uso o de abuso de NUEDEXTA.

Deje de tomar NUEDEXTA y solicite asistencia médica inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas anteriores.

Niños y adolescentes

NUEDEXTA no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Toma de NUEDEXTA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es muy importante informar a su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes, ya que estos medicamentos nunca deben tomarse a la vez que NUEDEXTA:

- medicamentos que contienen quinidina, quinina o mefloquina. Estos medicamentos se usan para tratar la malaria o los problemas de arritmia cardíaca,
- tioridazina, un medicamento que se usa para el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis, que puede afectar al corazón,
- algunos medicamentos para la depresión, los llamados “inhibidores de monoamina oxidasa” (IMAO, por ejemplo fenelzina y moclobemida). No tome NUEDEXTA si ha tomado estos

antidepresivos durante las dos últimas semanas y espere al menos 14 días después de dejar de tomar NUEDEXTA antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, para que realice un seguimiento de los efectos adversos:

- medicamentos que se utilizan para tratar infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol, fluconazol
- medicamentos que se utilizan para tratar la infección por VIH y el SIDA, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir
- medicamentos que se utilizan para tratar infecciones bacterianas, como tuberculosis, que contienen claritromicina, telitromicina, eritromicina y rifampicina
- medicamentos que se utilizan para tratar diversos trastornos cardíacos, como diltiazem, verapamilo, digoxina, flecainida y betabloqueantes (como metoprolol)
- medicamentos que se utilizan para prevenir las náuseas y los vómitos durante la quimioterapia y después de intervenciones quirúrgicas, como aprepitant
- ciertos medicamentos que se utilizan para tratar la depresión, como nortriptilina, desipramina, paroxetina imipramina y amitriptilina, nefazodona
- hierba de San Juan, una planta medicinal que se utiliza para tratar la depresión
- medicamentos que se utilizan para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, como haloperidol, perfenazina, aripiprazol y clorpromazina
- ciertos medicamentos que se utilizan para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en pacientes con trastornos cardíacos y con riesgo de ictus, como ticagrelor y dabigatrán etexilato
- tamoxifeno, que se utiliza para tratar o prevenir algunos cánceres
- atomoxetina, que se utiliza para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)
- medicamentos para reducir el dolor y/o la tos, como codeína e hidrocodona
- medicamentos para tratar la epilepsia o los ataques, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital

Su médico realizará un estrecho seguimiento de los efectos adversos y/o puede tener que ajustar la dosis del otro medicamento o de NUEDEXTA.

Toma de NUEDEXTA con alimentos, bebidas y alcohol

No debe tomar zumo de pomelo ni comer pomelo mientras esté tomando NUEDEXTA ya que puede aumentar la probabilidad de efectos adversos graves.

Tenga cuidado si consume alcohol mientras toma NUEDEXTA ya que puede aumentar el riesgo de efectos adversos como mareo y somnolencia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, o si no está utilizando un método anticonceptivo fiable, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Dado que NUEDEXTA puede dañar al feto, su uso no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos. Su médico analizará con usted los riesgos y beneficios de usar este medicamento en estas situaciones.

Se desconoce si los principios activos de NUEDEXTA pasan a la leche materna. Su médico decidirá si debe tomar este medicamento mientras esté dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

NUEDEXTA puede provocar mareo. Si esto le sucediera, no conduzca ni use máquinas.

NUEDEXTA contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que es usted intolerante a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar NUEDEXTA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Inicio del tratamiento (primeras 4 semanas):

El médico comenzará su tratamiento con NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas que usted debe tomar de la forma siguiente:

- Durante los siete primeros días de tratamiento: una cápsula al día, por la mañana.
- A partir del octavo día de tratamiento: dos cápsulas al día, una por la mañana y una por la noche, con un intervalo de 12 horas.

Después de 4 semanas:

Su médico le examinará atentamente. Dependiendo de su respuesta al tratamiento, podrá decidir:

- continuar el tratamiento con NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas, o
- administrarle una dosis mayor y recetarle NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas.

Independientemente de la dosis de NUEDEXTA que le hayan recetado:

- continúe el tratamiento con: dos cápsulas al día (una cápsula cada 12 horas).

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes especiales de las dosis de NUEDEXTA en pacientes de edad avanzada.

Cómo tomar NUEDEXTA

La cápsula debe tomarse por vía oral (por la boca) con o sin alimento aproximadamente a la misma hora todos los días. Cuando esté tomando dos cápsulas cada 24 horas, deben transcurrir aproximadamente 12 horas entre las dosis.

Si toma más NUEDEXTA del que debe

Si ha tomado más cápsulas de las que debe, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Las reacciones adversas que se observan con este medicamento pueden producirse con mayor frecuencia o empeorar, y su médico puede realizarle algunas pruebas y un seguimiento más estrecho.

Los síntomas de la sobredosis de dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, ataques, taquicardia, hiperexcitabilidad y psicosis tóxica. Otros efectos incluyen pérdida de coordinación de los movimientos (ataxia), movimientos oculares involuntarios (nistagmo), contracción excesiva de los músculos (disonía), visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico (*ver las advertencias y precauciones y Posibles efectos adversos*).

Los síntomas de la sobredosis de quinidina incluyen arritmia cardíaca e hipotensión arterial, y también pueden incluir vómitos, diarrea, zumbidos en los oídos, pérdida de la audición a frecuencias altas, vértigo, visión borrosa, visión doble, mayor sensibilidad de los ojos a la luz, dolor de cabeza, confusión y delirio (caracterizado por pérdida de atención, mala memoria, desorientación, trastornos del habla).

Si olvidó tomar NUEDEXTA

Si olvidó tomar 1 o más cápsulas, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual y asegúrese de que pasan aproximadamente 12 horas entre dos dosis.

Si interrumpe el tratamiento con NUEDEXTA

No deje de tomar este medicamento sin consultar a su médico primero, aunque empiece a sentirse mejor. Interrumpir el tratamiento puede provocar la reaparición de los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados. Sin embargo, algunos efectos adversos pueden ser graves y requerir tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas graves como agitación, hipertensión arterial, desasosiego, espasmos musculares y tics, temperatura elevada, sudoración excesiva, escalofríos y temblores. Pueden ser un signo de un trastorno grave llamado “síndrome serotoninérgico”.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes:

- excesiva rigidez muscular (espasticidad)
- respiración excesivamente lenta o superficial (depresión respiratoria) y/o tonalidad azulada de la piel.

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales (como diarrea, náuseas), trastornos del sistema nervioso (como mareo, dolor de cabeza, somnolencia) y fatiga.

Si experimenta cualquiera de los efectos anteriores, deje de tomar las cápsulas e informe a su médico inmediatamente

A continuación se incluye un listado de todos los demás efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- diarrea, náuseas
- mareo, dolor de cabeza, somnolencia
- fatiga

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del apetito
- ansiedad
- alteración del sentido del gusto (disgeusia), somnolencia (hipersomnolia), espasticidad muscular, desmayo (síncope), caída
- cinetosis (mareos por movimiento), zumbidos de oídos (tinnitus)
- problemas cardíacos, como pulsaciones lentas, rápidas o irregulares o resultados anormales durante un electrocardiograma (ECG – prolongación de QT)
- dolor abdominal, estreñimiento, boca seca, flatulencia, molestias estomacales, vómitos
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas (GGT, AST, ALT)
- sarpullido
- espasmos musculares
- debilidad (astenia), irritabilidad

Raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- pérdida del apetito (anorexia)
- rechinar de dientes (bruxismo), confusión, estado de ánimo deprimido, depresión, desorientación (por ejemplo dificultades para estimar el tiempo, la dirección y reconocer

- personas y lugares), despertar de madrugada, poca expresividad emocional, alucinaciones, impulsividad, indiferencia, insomnio, desasosiego, alteraciones del sueño
- trastorno del equilibrio, coordinación anormal, problemas del lenguaje (disartria), disfunción del movimiento, sensación de hormigueo o entumecimiento (paraestesia), pérdida de las sensaciones o de la función de los miembros inferiores (paraparesia), sedación
 - visión doble, visión borrosa
 - ataque cardíaco (infarto de miocardio), palpitaciones cardíacas
 - hemorragia nasal, dolor de garganta, respiración excesivamente lenta o superficial (depresión respiratoria), secreciones nasales y bostezos
 - heces anormales, indigestión, inflamación del recubrimiento del estómago (gastritis), entumecimiento y sensación anormal en la boca, dolor rectal, lengua seca
 - cálculos de vesícula, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, prueba de la función hepática anormal
 - enrojecimiento de la piel (eritema), sudoración excesiva (hiperhidrosis), pérdida de sensación o entumecimiento de la cara, sudoración nocturna
 - rigidez musculoesquelética, dolor muscular (mialgia), dolor de cuello, dolor en las extremidades
 - micción anormalmente frecuente durante el día
 - disfunción sexual
 - molestias en el pecho, dolor en el pecho, escalofríos, sensación de calor, alteración de la marcha (dificultad para caminar), enfermedad pseudogripal, fiebre, disminución de la saturación de oxígeno
 - fracturas óseas (lesiones del sistema esquelético)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NUEDEXTA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco, el blíster y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NUEDEXTA

- Los principios activos son:
Cada cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano, y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

Cada cápsula de NUEDEXTA 23 mg/9 mg contiene dextrometorfano hidrobromuro monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano, y quinidina sulfato dihidratada, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

- Los demás componentes son croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, sílice coloidal, lactosa monohidratado, estearato de magnesio y gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), tinta de impresión (goma laca, propilenglicol, dióxido de titanio (E171)).

Aspecto de NUEDEXTA y contenido del envase

Cada frasco está formado por polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de polipropileno de seguridad para los niños y contiene 60 cápsulas duras. Cada frasco está incluido en una caja.

Solo para NUEDEXTA 15 mg/9 mg: los blísters están formados por una película transparente con base de PVC con sellado de papel de aluminio y contienen 13 cápsulas duras. Cada blíster está envasado en una funda retráctil. Este envase es el que se utiliza durante los primeros 10 días de tratamiento.

Descripción:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg es una cápsula de gelatina de color rojo teja, tamaño 1, con la impresión “DMQ / 20-10” en tinta blanca sobre la cápsula.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg es una cápsula de gelatina de color rojo teja, tamaño 1, con la impresión “DMQ / 30-10” en tinta blanca sobre la cápsula y tres bandas blancas en torno a la circunferencia.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF Londres
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>