

*Medicinale non più autorizzato*

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule dure

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 15,41 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna capsula dura contiene 119,1 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula dura

Capsula di gelatina di colore rosso mattone, dimensione 1, con "DMQ / 20-10" stampato con inchiostro bianco sulla capsula.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NUEDEXTA è indicato per il trattamento sintomatico della sindrome pseudobulbare (PBA) negli adulti (vedere paragrafo 4.4). L'efficacia è stata studiata solo in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica o sclerosi multipla (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose iniziale consigliata è NUEDEXTA 15 mg/9 mg una volta al giorno. Il protocollo di titolazione della dose raccomandata è delineato di seguito:

- Settimana 1 (giorni 1-7):  
il paziente deve assumere una capsula di NUEDEXTA 15 mg/9 mg una volta al giorno, al mattino, per i primi 7 giorni.
- Settimane 2-4 (giorni 8-28):  
il paziente deve assumere una capsula di NUEDEXTA 15 mg/9 mg, due volte al giorno, una al mattino e una alla sera, ogni 12 ore, per 21 giorni.
- Dalla settimana 4 in poi:  
se la risposta clinica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg è adeguata, deve essere continuata la dose assunta nelle settimane 2-4.

Se la risposta clinica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg non è adeguata, deve essere prescritto NUEDEXTA 23 mg/9 mg, assunto due volte al giorno, una capsula al mattino e una alla sera, ogni 12 ore.

La dose massima giornaliera dalla settimana 4 in poi è NUEDEXTA 23 mg/9 mg due volte al giorno.

Nel caso in cui si salti una dose, i pazienti non devono assumere una dose aggiuntiva, ma prendere la dose successiva prescritta al solito orario. Non devono essere assunte più di 2 capsule nel periodo di 24 ore, con un intervallo di 12 ore tra ciascuna dose.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

Gli studi clinici non hanno interessato un numero sufficiente di pazienti di età  $\geq 65$  anni per determinare in modo decisivo se essi rispondano in modo diverso in termini di efficacia e di sicurezza. Un'analisi farmacocinetica sulla popolazione ha rivelato una farmacocinetica simile nei pazienti di età  $< 65$  anni e in quelli di età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con compromissione renale ed epatica*

Non è richiesto adattamento della dose in pazienti con compromissione renale o epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, poiché esiste una tendenza verso un aumento dell'incidenza di reazioni avverse in pazienti con compromissione epatica moderata, si consiglia in questi pazienti un monitoraggio aggiuntivo delle reazioni avverse. In pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o grave compromissione renale (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), i rischi potenziali associati all'uso di questo medicinale devono essere valutati rispetto alla necessità medica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Genotipo CYP2D6*

Non è richiesto adattamento della dose in pazienti con un enzima CYP2D6 non funzionale, detti pazienti metabolizzatori lenti (PM). Non è richiesto adattamento della dose in pazienti con aumentata attività dell'enzima CYP2D6, detti pazienti metabolizzatori ultra-rapidi (UM) (vedere paragrafo 5.2). Nel caso di risposta clinica inadeguata, vedere il protocollo di titolazione della dose raccomandata.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di NUEDEXTA nella popolazione pediatrica per il trattamento sintomatico della sindrome pseudobulbare.

### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte per via orale approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se si assumono due capsule in 24 ore, l'intervallo di dose raccomandato è di 12 ore. Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con un'anamnesi di trombocitopenia indotta da chinidina, da chinina, da meflochina, epatite, depressione del midollo osseo o sindrome lupus-simile (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con chinidina, chinina o meflochina (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con un intervallo QT prolungato, sindrome congenita del QT lungo o un'anamnesi indicativa di tachicardia ventricolare per torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con tioridazina, un medicinale che prolunga in modo significativo l'intervallo QT ed è principalmente metabolizzato dal CYP2D6. L'interazione con NUEDEXTA può provocare un effetto aumentato sull'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti con blocco atrioventricolare (AV) completo senza pacemaker impiantati o pazienti che hanno un alto rischio di blocco AV completo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che assumono inibitori della monoammino ossidasi (IMAO) o che hanno assunto IMAO nei 14 giorni precedenti per il rischio di interazioni gravi e possibilmente mortali, inclusa la sindrome da serotonina. Il trattamento con IMAO non deve essere iniziato prima di 14 giorni dopo la sospensione di NUEDEXTA (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Nuedexta è adatto solo per il trattamento della PBA, non per altre cause di labilità emotiva. La PBA è la conseguenza di malattie neurologiche che interessano il cervello o di lesioni del cervello e viene definita da episodi di espressioni emotive involontarie e incontrollabili di riso e/o di pianto incongrue o sproporzionate rispetto allo stato emotivo o umorale del paziente. Prima di iniziare il trattamento con Nuedexta, i pazienti devono essere valutati in modo completo per confermare la diagnosi di PBA. Un punto centrale per la diagnosi è la presenza di una condizione neurologica sottostante nota quale causa di PBA e la conferma che gli episodi di espressione emotiva siano incongrui o sproporzionati rispetto allo stato emotivo o umorale del paziente.

##### Trombocitopenia

La chinidina a dosi più alte rispetto a quelle di NUEDEXTA può provocare trombocitopenia immuno-mediata che può essere grave o fatale. Il rischio di trombocitopenia in associazione alla dose minore di chinidina in NUEDEXTA non è noto. Sintomi non specifici, come stordimento mentale, brividi, febbre, nausea e vomito possono precedere o sopravvivere con la trombocitopenia. NUEDEXTA deve essere immediatamente interrotto se sopravviene trombocitopenia, salvo che la trombocitopenia sia chiaramente non correlata al farmaco. Analogamente, questo medicinale non deve essere ripreso in pazienti sensibilizzati, poiché può sopravvivere una trombocitopenia più rapida e più grave rispetto all'episodio originale. Il medicinale non deve essere usato se si sospetta trombocitopenia immuno-mediata da principi attivi strutturalmente correlati, inclusa la chinina e la meflochina, poiché può sopravvivere sensibilità crociata. Solitamente, ma non sempre, la trombocitopenia associata alla chinidina si risolve entro pochi giorni dall'interruzione del medicinale sensibilizzante.

##### Altre reazioni di ipersensibilità

La chinidina a dosi più alte è stata anche associata alla sindrome lupus-simile che comporta poliartrite, a volte con test di anticorpi antinucleari positivo. Altre associazioni includono eruzione cutanea, broncospasmo, linfadenopatia, anemia emolitica, vasculite, uveite, angioedema, agranulocitosi, sindrome di Sjögren, mialgia, innalzamento dei livelli sierici di enzimi muscolo-scheletrici e pneumopatie. Il destrometorfano può inoltre essere associato a reazioni di ipersensibilità, inclusa orticaria, angioedema e dispnea.

##### Epatotossicità

Nei pazienti che assumono chinidina è stata segnalata epatite, inclusa l'epatite granulomatosa, generalmente durante le prime settimane di terapia. La febbre può essere un sintomo di presentazione e possono anche sopravvivere trombocitopenia o altri segni di ipersensibilità. NUEDEXTA deve essere interrotto se sopravviene epatite, salvo che questa sia chiaramente non correlata al trattamento. La maggior parte dei casi rientra con l'interruzione del trattamento con chinidina.

##### Effetti cardiaci

NUEDEXTA ha la potenzialità di provocare prolungamento del QTc e pertanto tachicardia ventricolare per torsione di punta. L'ipocalemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima dell'inizio della terapia e i livelli di potassio sierico e di magnesio sierico devono essere monitorati durante il trattamento, se clinicamente indicato. Quando si inizia il trattamento con NUEDEXTA in

pazienti a rischio di prolungamento del QT, deve essere effettuata una valutazione elettrocardiografica (ECG) dell'intervallo QT al livello basale e 2 ore dopo la prima dose somministrata a digiuno (avvicinamento al  $T_{max}$  di chinidina). Questa raccomandazione interessa anche i pazienti con anamnesi familiare di anomalie del QT, medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT e pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e/o disfunzione ventricolare sinistra (DVS). La probabilità di IVS e DVS è maggiore in pazienti con ipertensione cronica, malattia coronarica nota o anamnesi di ictus.

Destano potenzialmente particolare preoccupazione i medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT e sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6 (vedere di seguito). L'uso concomitante di tioridazina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). È richiesta attenzione quando si somministra NUEDEXTA in combinazione con flecainide, clorpromazina e aloperidolo. L'effetto della combinazione sull'intervallo QTc del paziente deve essere valutato con gli ECG pre- e post-dosaggio.

L'ECG deve essere rivalutato se i fattori di rischio relativi al prolungamento del QTc cambiano in modo significativo durante il trattamento con NUEDEXTA. Se i pazienti riportano sintomi che possono indicare il verificarsi di aritmie cardiache, ad esempio sincope o palpitazioni, NUEDEXTA deve essere interrotto fino a ulteriore valutazione del paziente.

#### Uso concomitante di substrati/inibitori di CYP2D6

La chinidina in NUEDEXTA inibisce il CYP2D6 in pazienti nei quali CYP2D6 non sia altrimenti geneticamente assente o con bassa attività (“metabolizzatori lenti di CYP2D6”, vedere “Farmacogenomica” al paragrafo 5.2). A causa di questo effetto sul CYP2D6, l'accumulo di sostanze del farmaco progenitore e/o la mancata formazione del metabolita attivo possono incidere sulla sicurezza e/o l'efficacia dei medicinali usati in modo concomitante con NUEDEXTA che sono metabolizzati dal CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5). I medicinali che dipendono dal metabolismo del CYP2D6, in particolare quelli con un indice terapeutico relativamente ridotto, devono essere generalmente evitati durante il trattamento con NUEDEXTA ed i pazienti devono essere istruiti di conseguenza. Quando è considerato necessario l'uso concomitante di un farmaco substrato per CYP2D6, la dose del substrato per CYP2D6 deve essere ridotta in modo appropriato in base alla farmacocinetica del substrato interessato (vedere paragrafo 4.5). Una revisione dei medicinali attualmente assunti dai pazienti è parte essenziale della valutazione dei pazienti cui è proposto un trattamento con NUEDEXTA.

#### Sindrome da serotonina

Quando NUEDEXTA è utilizzato con altri medicinali serotoninergici, può aumentare il rischio di “sindrome da serotonina” a causa dell'interazione farmacodinamica. I sintomi della sindrome da serotonina includono stato mentale alterato, ipertensione, irrequietezza, miocloni, ipertermia, iperreflessia, diaforesi, brividi e tremori. Il trattamento deve essere interrotto se sopravvengono tali sintomi. Il trattamento concomitante con IMAO è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli antidepressivi triciclici (TCA, ad esempio desipramina, nortriptilina, imipramina, amitriptilina) sono metabolizzati dal CYP2D6 e sono pertanto soggetti a interazione farmacocinetica con la chinidina. Date le interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, l'uso concomitante di NUEDEXTA e TCA non è raccomandato a causa del rischio elevato di sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5). È necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI).

#### Vertigini

NUEDEXTA può provocare vertigini (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese precauzioni per ridurre il rischio di cadute, in particolare per i pazienti con compromissione motoria che incide sull'andatura o con un'anamnesi di cadute.

#### Effetti anticolinergici della chinidina

I pazienti devono essere monitorati per il possibile peggioramento delle condizioni cliniche della miastenia gravis e di altre condizioni che possono essere influenzate negativamente dagli effetti anticolinergici.

### Abuso e dipendenza dal farmaco

Il destrometorfano è antagonista non competitivo a bassa affinità del recettore NMDA e agonista del recettore sigma-1 il cui potenziale non è stato studiato in modo sistematico in animali o esseri umani in termini di abuso, tolleranza o dipendenza fisica. Tuttavia, sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano, principalmente negli adolescenti.

A causa della possibilità di abuso di destrometorfano, i medici devono effettuare una valutazione dei pazienti relativa a un'eventuale anamnesi di abuso di farmaci e osservare attentamente tali pazienti per cogliere eventuali segni di uso improprio o abuso (ad esempio sviluppo di tolleranza, aumento nella dose, tendenza a ricercare il farmaco).

Inoltre, il mantenimento dell'effetto clinico di NUEDEXTA nel paziente deve essere monitorato regolarmente sul lungo termine riguardo alla sua tollerabilità, allo scopo di accertare che i benefici del prodotto siano costanti.

### Avvertenza relativa al lattosio

NUEDEXTA contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, con deficienza della Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### IMAO

NUEDEXTA non deve essere usato con gli inibitori della monoammino ossidasi (IMAO), come fenelzina e moclobemide, o in pazienti che hanno assunto IMAO nei 14 giorni precedenti, a causa del rischio di sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.3).

### Inibitori del CYP3A4

La chinidina viene metabolizzata dal CYP3A4. Si può prevedere che la somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono il CYP3A4 aumenti i livelli plasmatici della chinidina, il che può aumentare il rischio correlato a prolungamento del QTc. Devono essere evitati gli inibitori forti e moderati del CYP3A4 durante il trattamento con NUEDEXTA. Questi includono, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil. Se è considerato necessario il trattamento concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A4, si raccomanda di effettuare una valutazione elettrocardiografica (ECG) dell'intervallo QT prima di somministrare NUEDEXTA e successivamente ad appropriati intervalli temporali.

### Induttori di enzimi epatici

La chinidina viene metabolizzata dal CYP3A4. Potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina, erba di San Giovanni/*Hypericum perforatum*) possono accelerare il metabolismo della chinidina, provocando concentrazioni plasmatiche più basse e pertanto riduzione dell'inibizione del CYP2D6. Questo può portare a minori concentrazioni nel plasma, potenzialmente sottoterapeutiche, di destrometorfano e diminuita efficacia di NUEDEXTA.

### Substrati per il CYP2D6

La chinidina è un potente inibitore del CYP2D6. Il trattamento con NUEDEXTA può pertanto provocare livelli plasmatici elevati e accumulo dei medicinali co-somministrati che sono sottoposti a un metabolismo estensivo del CYP2D6. I substrati del CYP2D6 includono alcuni beta-bloccanti come metoprololo, antipsicotici come aloperidolo, perfenazina e aripiprazolo, antidepressivi come la nortriptilina, imipramina, amitriptilina e desipramina, il chemioterapico tamoxifene e l'inibitore del trasporto della noradrenalina atomoxetina. La tioridazina, un substrato del CYP2D6 che prolunga

anche l'intervallo QT, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Richiede cautela l'uso concomitante di flecainide, clorpromazina o aloperidolo, substrati del CYP2D6 che prolungano anch'essi l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di pro-farmaci la cui azione è mediata dai metaboliti prodotti dal CYP2D6 (ad esempio codeina e idrocodone, i cui effetti analgesici e antitussigeni sembra siano mediati dalla morfina e dall'idromorfone, rispettivamente), l'efficacia può essere sostanzialmente ridotta da NUEDEXTA, a causa dell'inibizione del CYP2D6 e la conseguente compromissione della formazione del metabolita attivo.

Le interazioni del farmaco con desipramina e paroxetina sono state studiate in sperimentazioni cliniche controllate con una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg) rispetto a quella del medicinale; i risultati dello studio sono descritti di seguito. Non è stata sistematicamente esaminata alcun'altra interazione di farmaci con substrati del CYP2D6.

#### *Desipramina (substrato del CYP2D6)*

L'antidepressivo tricyclico desipramina viene principalmente metabolizzato dal CYP2D6. E' stato condotto uno studio di interazione farmaco-farmaco tra una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg) e desipramina 25 mg. La combinazione di dosaggio di destrometorfano/chinidina ha aumentato i livelli di desipramina di circa 8 volte allo stato stazionario. L'uso concomitante di NUEDEXTA e TCA non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Paroxetina (inibitore e substrato del CYP2D6)*

L'inibitore selettivo del re-uptake della serotonina (SSRI) paroxetina viene principalmente metabolizzato dal CYP2D6 ed è anche un potente inibitore del CYP2D6. In uno studio di interazione farmaco-farmaco, allo stato stazionario è stata aggiunta alla paroxetina una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg). L'esposizione alla paroxetina ( $AUC_{0-24}$ ) è aumentata di 1,7 volte e la  $C_{max}$  è aumentata di 1,5 volte. Se NUEDEXTA e la paroxetina sono prescritte contemporaneamente, la dose iniziale di paroxetina deve essere ridotta. La dose di paroxetina può quindi essere aggiustata sulla base della risposta clinica; tuttavia, è sconsigliato un dosaggio superiore a 35 mg/giorno.

#### *Antagonisti del recettore NMDA (memantina)*

Sia destrometorfano sia memantina sono antagonisti del recettore *N*-metil-D-aspartato (NMDA) che può teoricamente provocare un effetto aggiuntivo sui recettori NMDA e potenzialmente una maggiore incidenza di reazioni avverse. E' stato condotto uno studio di interazione farmaco-farmaco tra una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg) e memantina 20 mg/giorno. Non c'è stata alcuna differenza significativa nelle concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e destrorfano prima e dopo la somministrazione di memantina e non c'è stato alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di memantina prima e dopo la somministrazione di destrometorfano/chinidina. Le concentrazioni plasmatiche di chinidina sono aumentate del 20-30% quando è stata aggiunta la memantina. Non si è resa evidente alcuna interazione farmacodinamica.

#### Digossina e altri substrati della P-glicoproteina

La chinidina è un inibitore della P-glicoproteina. La somministrazione concomitante di chinidina con digossina, un substrato della P-glicoproteina, risulta in livelli sierici di digossina che possono essere addirittura raddoppiati. Le concentrazioni di digossina plasmatica devono essere strettamente monitorate nei pazienti che prendono contemporaneamente NUEDEXTA, e si deve ridurre la dose della digossina come necessario. Altri substrati della P-gp per i quali può essere considerata una riduzione della dose includono ticagrelor e dabigatran-etexilato.

#### Alcol

Prestare attenzione quando questo medicinale viene assunto in combinazione con alcol o altri medicinali che agiscono centralmente e che possono aumentare il rischio di reazioni avverse, come sonnolenza e vertigini.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di NUEDEXTA in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi su animali (ratti e conigli) hanno evidenziato tossicità dello sviluppo, incluse teratogenicità e letalità embrionale (vedere paragrafo 5.3).

Poiché può provocare danno fetale, questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Allattamento

La chinidina è escreta nel latte materno e non è noto se il destrometorfano sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con NUEDEXTA tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

In studi pre-clinici non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

NUEDEXTA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati in merito ai potenziali effetti correlati al SNC, come sonnolenza, vertigini e sincope o compromissione della vista (vedere paragrafo 4.8) e deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari se sopravvengono tali sintomi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di NUEDEXTA è stata esaminata in uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 12 settimane in 326 pazienti con PBA e sottostante SLA (60%) o SM (40%) e in una fase estensiva di valutazione in aperto con un sottogruppo di pazienti di questo studio (253 pazienti) per ulteriori 84 giorni.

Le reazioni avverse riferite più comunemente sono le patologie gastrointestinali (come diarrea, nausea), le patologie del sistema nervoso (come vertigini, mal di testa, sonnolenza) e spassatezza.

Sono state riferite reazioni avverse gravi per NUEDEXTA, ossia spasticità muscolare, depressione respiratoria e diminuzione della saturazione d'ossigeno nel sangue.

Dieci pazienti hanno interrotto il trattamento dello studio a causa di ADRs, uno dei quali in seguito a ADR grave (aggravamento della spasticità muscolare).

##### Tabulato riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate come almeno possibilmente correlate al trattamento con NUEDEXTA in una fase estensiva in aperto controllata con placebo degli studi clinici sopra menzionati sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi.

- Molto comune ( $\geq 1/10$ );
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).
- Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classi di sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Diminuzione dell'appetito
	Raro	Anoressia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
	Raro	Bruxismo, stato confusionale, umore depresso, depressione, disorientamento, risveglio mattutino precoce, insensibilità affettiva, allucinazioni, comportamento impulsivo, indifferenza, insonnia, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	Comune	Vertigini, cefalea, sonnolenza
	Non comune	Disgeusia, ipersonnia, spasticità muscolare, sincope, cadute
	Raro	Disturbi dell'equilibrio, coordinazione anomala, disartria, disfunzione motoria, parestesia, paraparesi, sedazione
Patologie dell'occhio	Raro	Diplopia, visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Cinetosi, acufene
Patologie cardiache	Non comune	Blocco atrioventricolare di primo grado, QT prolungato in elettrocardiogramma
	Raro	Infarto del miocardio, palpitazioni, extrasistoli ventricolari
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Epistassi, dolore faringolaringeo, depressione respiratoria, rinorea, sbadiglio
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, nausea
	Non comune	Dolore addominale, costipazione, bocca secca, flatulenza, fastidio allo stomaco, vomito
	Raro	Feci anomale, dispepsia, gastrite, ipoestesia orale, parestesia orale, proctalgia, lingua secca
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici (GGT, AST, ALT)
	Raro	Colelitiasi, bilirubina ematica aumentata, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	Eritema, iperidrosi, ipoestesia facciale, sudorazione notturna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Spasmi muscolari
	Raro	Rigidità muscoloscheletrica, mialgia, dolore al collo, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Raro	Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Disfunzioni sessuali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento

	Non comune	Astenia, irritabilità
	Raro	Fastidio al torace, dolore al torace, brividi, sensazione di calore, disturbi dell'andatura, malattia simil-influenzale, piresia, diminuzione della saturazione di ossigeno
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro	Traumatismo scheletrico

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Riferire reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto consente il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

La valutazione e il trattamento del sovradosaggio sono basati sull'esperienza con le componenti individuali, destrometorfano e chinidina. Il metabolismo del destrometorfano è inibito dalla chinidina, quindi le reazioni avverse da sovradosaggio di NUEDEXTA possono essere più gravi o più persistenti rispetto al sovradosaggio di destrometorfano da solo.

Durante lo sviluppo di questo medicinale, sono state studiate combinazioni di dosaggio di destrometorfano/chinidina che contengono una dose di destrometorfano fino a 6 volte più alta e di chinidina fino a 12 volte più alta. Le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vertigini e cefalea da lievi a moderate.

#### Destrometorfano

Le reazioni avverse da sovradosaggio di destrometorfano includono nausea, vomito, stordimento, coma, depressione respiratoria, convulsioni, tachicardia, ipereccitabilità e psicosi tossica. Altre reazioni avverse includono atassia, nistagmo, distonia, offuscamento della vista e alterazioni dei riflessi muscolari. Il destrometorfano può aumentare il rischio di sindrome da serotonina e questo rischio è aumentato dal sovradosaggio, in particolare se viene assunto con altri agenti serotoninergici, SSRI o antidepressivi triciclici.

#### Chinidina

Gli effetti più importanti dei sovradosaggi acuti sono le aritmie ventricolari e l'ipotensione. Altri segni e sintomi di sovradosaggio possono includere vomito, diarrea, acufene, perdita dell'udito ad alta frequenza, vertigini, offuscamento della vista, diplopia, fotofobia, cefalea, confusione e delirio.

Anche se le dosi terapeutiche della chinidina per il trattamento dell'aritmia cardiaca o della malaria sono generalmente più alte di  $\geq 10$  volte rispetto alla dose di chinidina presente in questo medicinale, l'aritmia cardiaca potenzialmente mortale, compresa la torsione di punta, può avvenire con esposizioni di chinidina che sono possibili con un sovradosaggio di NUEDEXTA.

#### Trattamento del sovradosaggio

##### *Chinidina*

Il trattamento degli effetti cardiaci (tachicardia ventricolare polimorfica emodinamicamente instabile, inclusa la torsione di punta) è l'immediata cardioversione o l'immediata stimolazione cardiaca (overdrive pacing). Altri antiaritmici con attività di Classe I (procainammide) o di Classe III devono essere (se possibile) evitati. Il trattamento dell'ipotensione e degli altri segni e sintomi deve essere diretto a misure sintomatiche e di supporto. La somministrazione di carbone vegetale attivo in dosi convenzionali di 1 g/kg, somministrato ogni 2-6 ore come impasto semiliquido con 8 mL/kg di acqua di rubinetto può aumentare l'eliminazione sistemica di chinidina; queste misure devono essere evitate se è presente un ileo. Non è stato dimostrato alcun beneficio dal ricorso ai metodi per acidificare l'urina e dalla dialisi. I farmaci che ritardano l'eliminazione della chinidina (cimetidina, inibitori

dell'anidraasi carbonica, diuretici tiazidici) devono essere sospesi, salvo che non siano assolutamente necessari.

### *Destrometorfano*

Il trattamento del sovradosaggio da destrometorfano deve essere diretto alle misure sintomatiche e di supporto. Può essere utile la lavanda gastrica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci agenti sul sistema nervoso; codice ATC: N07XX59

Il destrometorfano bromidrato è il principio farmacologicamente attivo che agisce sul sistema nervoso centrale (SNC). Chinidina solfato è uno specifico inibitore del metabolismo ossidativo dipendente dal CYP2D6, usato per aumentare la biodisponibilità sistemica del destrometorfano.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo esatto mediante il quale il destrometorfano esercita effetti terapeutici in pazienti con sindrome pseudobulbare è sconosciuto. La chinidina aumenta i livelli plasmatici del destrometorfano, inibendo in modo competitivo il citocromo P450 2D6 (CYP2D6), che catalizza il principale percorso di biotrasformazione per il destrometorfano.

#### Effetti farmacodinamici

Il destrometorfano è un agonista del recettore sigma-1 e un antagonista non competitivo del recettore NMDA. Inoltre esso mostra affinità per il trasportatore della serotonina (SERT) e per il recettore 5-HT1B/D. Si ritiene che il destrometorfano, legandosi ai recettori NMDA, sigma-1, SERT e 5-HT1B/D, abbia un effetto modulatore sulla neurotrasmissione che coinvolge il glutammato, le monoammine (inclusa la serotonina), così come sulla funzione dei canali ionici.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di destrometorfano/chinidina per il trattamento della sindrome PBA è stata dimostrata in tre sperimentazioni cliniche multicentriche randomizzate, controllate, in doppio cieco su soggetti affetti da PBA con sottostante sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o sclerosi multipla (SM). I pazienti idonei avevano una diagnosi di sindrome PBA definita da episodi di espressioni emotive involontarie e incontrollabili di riso e/o di pianto, incongrue o sproporzionate rispetto allo stato emotivo o umorale del paziente.

In tutti gli studi, gli endpoint di efficacia erano "Conteggio degli episodi di riso e pianto" (episodi PBA) e i punteggi del soggetto sulla scala di labilità - centro di studi neurologici (SNC-SL), un questionario autosomministrato, convalidato, con sette quesiti che fornisce una misurazione quantitativa della frequenza e gravità della sindrome PBA. I punteggi SNC-SL oscillano tra un minimo di 7 (nessun sintomo) a un massimo di 35.

- Studio cardine (07-AVR-123)

In questo studio di 12 settimane controllato con placebo, 326 soggetti affetti da PBA con sottostante SLA o SM sono stati randomizzati per ricevere NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) o placebo (n=109) per 12 settimane.

I soggetti avevano un'età compresa tra 25 a 80 anni con un'età media di circa 51 anni. Circa il 74% era di origine caucasica, il 4% era di origine africana, l'1% era di origine asiatica ed il 19% era di origine ispanica. Il 60% dei soggetti aveva SLA sottostante e il 40% aveva SM sottostante. Tutti i soggetti avevano sintomi di sindrome PBA clinicamente rilevanti, quantificati come punteggio SNC-SL di 13 o più.

Il tasso medio basale giornaliero di episodi PBA (calcolato dal numero totale di episodi riportati fino a 7 giorni prima del trattamento) era 4,7 nel gruppo NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 nel gruppo NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 4,5 nel gruppo placebo.

La media basale dei punteggi SNC-SL era di 19,8 nel gruppo NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 nel gruppo NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 19,9 nel gruppo placebo.

Per valutare i dati a lungo termine, 253 soggetti che avevano completato la fase di studio in doppio cieco hanno avuto l'opportunità di entrare in una fase estensiva in aperto, ricevendo NUEDEXTA 23 mg/9 mg per ulteriori 84 giorni.

La frequenza di episodi PBA misurata mediante il "conteggio di episodi" in entrambi i gruppi di trattamento NUEDEXTA è diminuita in modo significativo nel corso dello studio, con una riduzione incrementale del 47% e del 49% rispetto al placebo, rispettivamente ( $p < 0,0001$  per entrambi i confronti).

La media quadratica minima dei punteggi SNC-SL era significativamente ridotta alla fine del trattamento in entrambi i gruppi trattati rispetto al placebo (riduzione di 8,2 punti per NUEDEXTA 23 mg/9 mg, riduzione di 7,5 punti per NUEDEXTA 15 mg/9 mg e riduzione di 5,7 punti per placebo). Il valore  $p$  per NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs placebo era  $p=0,0002$  e per NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs placebo era  $p=0,008$ .

La fase dello studio di 12 settimane in aperto (durante la quale tutti i soggetti hanno ricevuto NUEDEXTA 23 mg/9 mg) ha evidenziato persistenza dell'effetto osservato nel periodo controllato da placebo.

- Studi con combinazioni di dosaggio più alte di destrometorfano/chinidina

Due studi aggiuntivi di fase III sono stati condotti usando una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg. La dose più alta di chinidina usata in questi studi avrebbe provocato un'esposizione di circa 1,6 volte maggiore al destrometorfano rispetto a NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Il primo era uno studio di 4 settimane in soggetti affetti da PBA con SLA sottostante e il secondo era uno studio di 12 settimane in soggetti con SM sottostante. In entrambi gli studi, la misura degli esiti primaria, SNC-SL e la misura degli esiti secondaria ("conteggio degli episodi di riso e pianto") sono state diminuite in modo statisticamente significativo dalla combinazione destrometorfano/chinidina.

Uno studio sulla sicurezza di 12 mesi in aperto, che ricorreva anch'esso alla combinazione di dosaggio più alta di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg, includeva 553 soggetti con sindrome PBA associata a trentaquattro differenti condizioni neurologiche. Circa il 30% dei partecipanti allo studio ha riportato diagnosi diverse da SLA e SM, incluso ictus, lesione cerebrale traumatica, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e altre demenze, sclerosi laterale primaria, paralisi bulbare progressiva e paralisi sopranucleare progressiva. In questo studio sono stati raccolti solo i dati di sicurezza; non è stato identificato alcun nuovo segnale di sicurezza.

- Studi per la valutazione degli effetti cardiaci

L'effetto di NUEDEXTA 23 mg/9 mg (per sette dosi consecutive) sul prolungamento del QTc è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco (salvo per moxifloxacina), placebo-controllato e positivo-controllato (400 mg moxifloxacina) crossover per QT in 50 donne e uomini normali sani a digiuno con genotipo CYP2D6 di metabolizzatore estensivo (EM). Le variazioni medie del QTcF erano 6,8 ms per NUEDEXTA 23 mg/9 mg e 9,1 ms per il controllo positivo di riferimento (moxifloxacina). La differenza media massima (con limiti superiori dell'intervallo di confidenza del

95%) dal placebo dopo la correzione basale era di 10,2 (12,6) ms. Questo test di dosaggio è adeguato a rappresentare l'esposizione allo stato stazionario in pazienti con metabolizzatore estensivo di fenotipo CYP2D6.

Gli effetti di dosi sopra-terapeutiche di destrometorfano/chinidina (23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, per sette dosi consecutive) sul prolungamento del QTc sono stati valutati in uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, crossover con un braccio di controllo positivo in aperto aggiuntivo (400 mg moxifloxacina) in 36 volontari sani. Le differenze medie massime (con limiti superiori dell'intervallo di confidenza del 95%) dal placebo dopo la correzione basale erano 10,2 (14,6) e 18,4 (22,7) ms dopo le dosi di destrometorfano/chinidina di 23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, rispettivamente. Le dosi sopra-terapeutiche sono adeguate a evidenziare che l'esposizione alla chinidina aumenta a causa delle interazioni farmaco-farmaco e delle disfunzioni organiche.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con NUEDEXTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la sindrome PBA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo singole e ripetute combinazioni di dosi di NUEDEXTA 23 mg/9 mg, i soggetti avevano un aumento di circa 20 volte dell'esposizione al destrometorfano rispetto ai soggetti cui era stato somministrato destrometorfano senza chinidina.

Dopo le dosi ripetute di NUEDEXTA 23 mg/9 mg e di NUEDEXTA 15 mg/9 mg, sono state raggiunte le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) di destrometorfano circa 3-4 ore dopo la somministrazione e le concentrazioni plasmatiche massimali di chinidina sono state raggiunte circa 2 ore dopo la somministrazione.

Nei metabolizzatori estensivi, i valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12}$  di destrometorfano e destrorfano erano aumentati poiché le dosi di destrometorfano erano aumentate da 15 mg a 23 mg e i valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12}$  di chinidina erano simili.

La  $C_{max}$  media plasmatica della chinidina dopo un trattamento con NUEDEXTA 15 mg/9 mg due volte al giorno in soggetti con PBA era tra l'1 ed il 3% delle concentrazioni terapeutiche associate a efficacia antiaritmica (da 2 a 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

NUEDEXTA può essere preso in corrispondenza o lontano dai pasti, poiché il cibo non influenza in modo significativo l'esposizione di destrometorfano e chinidina.

### Distribuzione

Dopo la somministrazione del prodotto di combinazione, il legame alle proteine rimane essenzialmente lo stesso di quello presente dopo la somministrazione delle singole componenti; il destrometorfano ha circa il 60-70% di proteine legate e la chinidina ha circa l'80-89% di proteine legate.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Il destrometorfano viene rapidamente metabolizzato dal CYP2D6 nel suo principale metabolita, destrorfano, il quale viene rapidamente glucuronidato ed eliminato per via renale. La componente di chinidina di NUEDEXTA serve a inibire in modo selettivo il metabolismo ossidativo del destrometorfano dipendente dal CYP2D6, aumentando pertanto la concentrazione plasmatica di destrometorfano. In presenza di chinidina, si ritiene che il metabolismo ossidativo dipendente dal CYP3A4 giochi un maggior ruolo nell'eliminazione del destrometorfano.

Dopo la somministrazione di NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 14 metabolizzatori estensivi, l'emivita per l'eliminazione del destrometorfano era di 18,8 ore e l'emivita per l'eliminazione della chinidina era di 9,6 ore.

La chinidina è metabolizzata dal CYP3A4. Esistono molti metaboliti idrossilati della chinidina. Il principale metabolita è la 3-idrossichinidina, che è considerata avere azione farmacologica ridotta almeno della metà rispetto alla chinidina riguardo agli effetti cardiaci come il prolungamento del QT. Esistono dati attualmente limitati in merito alla magnitudo dell'effetto degli inibitori del CYP3A4 sui parametri farmacocinetici della chinidina e dei suoi metaboliti, incluso il potenziale di accumulo allo stato stazionario.

Quando il pH delle urine è inferiore a 7, circa il 20% della chinidina somministrata risulta immodificata nelle urine, ma la percentuale scende al 5% quando le urine sono più alcaline. La clearance renale coinvolge sia la filtrazione glomerulare sia la secrezione tubulare attiva, moderata dal riassorbimento tubulare (pH dipendente).

#### Linearità/Non linearità

Le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e di destrorfano sono proporzionali alle dosi di destrometorfano in presenza di una dose fissa di chinidina come quella contenuta in NUEDEXTA. Le concentrazioni plasmatiche della chinidina sono proporzionali alle dosi di chinidina.

#### Studi di interazione con CYP P450 *in vitro*

È stato valutato in microsomi umani il potenziale di destrometorfano e chinidina di inibire o indurre il citocromo P450 *in vitro*. Il destrometorfano non ha inibito (inibizione <20%) alcuno degli isoenzimi testati: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 in microsomi di fegato umano in concentrazioni fino a 5 µM. La chinidina non ha inibito (inibizione <30%) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A4 in microsomi umani in concentrazioni fino a 5 µM. La chinidina ha inibito il CYP2D6 ad una metà della concentrazione inibitoria massima (IC50) inferiore a 0,05 µM. Né il destrometorfano né la chinidina hanno indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 in epatociti umani in concentrazioni superiori a 4,8 µM.

#### Studi di interazione con trasportatori *in vitro*

Sulla base dei risultati degli studi di inibizione dei trasportatori non sono attese durante il trattamento con NUEDEXTA interazioni farmaco-farmaco come risultato dell'inibizione del destrometorfano su P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 o BSEP. È stato dimostrato che il destrometorfano è un inibitore lieve/moderato del trasportatore OCT1 *in vitro*. Non è nota la rilevanza clinica di tale osservazione nei confronti di farmaci che sono substrati di OCT1, come la metformina.

Sulla base delle citazioni della letteratura, non sono attese interazioni farmaco-farmaco come risultato dell'inibizione della chinidina su OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 e MATE2-K.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Non è stata studiata in modo sistematico in soggetti anziani (di età >65 anni) la farmacocinetica di destrometorfano/chinidina, anche se tali soggetti erano stati inclusi nel programma clinico (14% di età ≥65 anni, 2% di età ≥75 anni).

Un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 170 soggetti (148 soggetti di età <65 anni e 22 soggetti di età ≥65 anni) cui veniva somministrato destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg ha rivelato una farmacocinetica simile nei soggetti di età <65 anni e in quelli di età ≥65 anni.

##### *Genere*

Un'analisi farmacocinetica su popolazione di 109 soggetti (75 maschi; 34 femmine) non ha mostrato differenze evidenti di genere nella farmacocinetica del destrometorfano/chinidina.

### *Razza*

Un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 109 soggetti (21 caucasici; 71 ispanici; 18 africani) non ha mostrato differenze evidenti di razza nella farmacocinetica del destrometorfano/chinidina.

### *Compromissione renale*

In uno studio di un dosaggio combinato di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg due volte al giorno su 12 soggetti con compromissione renale lieve (CLCR 50-80 mL/min) o moderata (CLCR 30-50 mL/min) (6 ciascuno) confrontati con 9 soggetti sani (corrispondenti per genere, età e intervallo di peso rispetto ai soggetti compromessi), i soggetti hanno mostrato piccole differenze nella farmacocinetica di chinidina e destrometorfano rispetto ai soggetti sani. Non è pertanto richiesto adattamento della dose in presenza di compromissione renale lieve o moderata. Il destrometorfano/chinidina non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave.

### *Compromissione epatica*

In uno studio di un dosaggio combinato di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg due volte al giorno su 12 soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (indicata dal metodo Child-Pugh: 6 ciascuno) confrontati con 9 soggetti sani (corrispondenti per genere, età e intervallo di peso ai soggetti compromessi), i soggetti con compromissione epatica moderata hanno mostrato AUC e C<sub>max</sub> e clearance di destrometorfano simili ai soggetti sani. La compromissione epatica da lieve a moderata ha avuto poco effetto sulla farmacocinetica della chinidina. La clearance della chinidina non è stata influenzata, sebbene ci sia un volume di distribuzione aumentato che porta a un aumento dell'emivita di eliminazione. I pazienti con compromissione epatica moderata hanno evidenziato un aumento nella frequenza di reazioni avverse. Non è pertanto richiesto adattamento posologico in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, sebbene si debba prendere in considerazione un monitoraggio aggiuntivo per reazioni avverse in pazienti con compromissione epatica moderata. L'aumento della dose, se richiesto, deve essere intrapreso con cautela in questi pazienti. Né destrometorfano da solo né destrometorfano/chinidina sono stati valutati in pazienti con compromissione epatica grave.

### *Farmacogenomica*

La componente chinidina è destinata a inibire il CYP2D6, in modo tale che sia possibile ottenere un'esposizione più alta al destrometorfano rispetto a quando il destrometorfano viene somministrato da solo. Circa il 7-8% degli individui di discendenza caucasica, il 3-6% di discendenza africana, il 2-3% di discendenza araba e l'1-2% di discendenza asiatica sono generalmente incapaci di metabolizzare substrati del CYP2D6 e sono classificati come metabolizzatori lenti (PM). Non è atteso che la componente chinidina contribuisca all'efficacia di NUEDEXTA nei PM, ma restano possibili reazioni avverse della componente chinidina.

Circa l'1-10% degli individui di discendenza caucasica, il 5-30% di discendenza africana, il 12-40% di discendenza araba e l'1% di discendenza asiatica hanno mostrato aumento dell'attività metabolica per substrati del CYP2D6 e sono classificati come metabolizzatori ultra-rapidi (UM). In tali pazienti UM, il destrometorfano è metabolizzato rapidamente, conducendo a concentrazioni minori, potenzialmente sottoterapeutiche.

### *Popolazione pediatrica*

Non è stata studiata la farmacocinetica di destrometorfano/chinidina in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari di genotossicità o potenziale cancerogeno né di compromissione della fertilità.

Negli studi embrio-fetali e di tossicità dello sviluppo (ratti e conigli) con destrometorfano bromidrato/chinidina solfato sono state osservate anomalie a dosaggi medi e alti con ossificazione ridotta dalla dose più bassa nei ratti che è rispettivamente circa 1 e 50 volte la dose umana di 30/18 mg/giorno su base mg/m<sup>2</sup>. La dose senza alcun effetto nei conigli è 2 e 60 volte più alta rispetto alla RHD.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale è stato rilevato un leggero ritardo nello sviluppo della prole alle dosi medie e alte. La sopravvivenza dei cuccioli e il loro peso diminuivano leggermente dalla dose più bassa corrispondente rispettivamente a circa 1 e 50 volte la dose umana di 30/18 mg/kg su una base di mg/m<sup>2</sup> per destrometorfano bromidrato e chinidina solfato.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Sodio croscarmellosso  
Cellulosa, microcristallina  
Silice, colloidale anidra  
Lattosio monoidrato  
Stearato di magnesio

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Inchiostro di stampa

Glassa di gommalacca (esterificata al 20%)  
Propilenglicole  
Biossido di titanio (E171)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino. Ciascun flacone è confezionato in una scatola.

Confezione: 60 capsule

Blister di pellicola trasparente a base di PVC sigillato con un foglio di alluminio. Ciascun blister è confezionato in una custodia.

Confezione: 13 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule dure

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 23,11 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna capsula dura contiene 109,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula dura

Capsula di gelatina di colore rosso mattone, dimensione 1, con "DMQ / 30-10" stampato con inchiostro bianco sulla capsula e tre bande bianche intorno alla circonferenza.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NUEDEXTA è indicato per il trattamento sintomatico della sindrome pseudobulbare (PBA) negli adulti (vedere paragrafo 4.4). L'efficacia è stata studiata solo in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica o sclerosi multipla (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose iniziale consigliata è NUEDEXTA 15 mg/9 mg una volta al giorno. Il protocollo di titolazione della dose raccomandata è delineato di seguito:

- Settimana 1 (giorni 1-7):  
il paziente deve assumere una capsula di NUEDEXTA 15 mg/9 mg una volta al giorno, al mattino, per i primi 7 giorni.
- Settimane 2-4 (giorni 8-28):  
il paziente deve assumere una capsula di NUEDEXTA 15 mg/9 mg, due volte al giorno, una al mattino e una alla sera, ogni 12 ore, per 21 giorni.
- Dalla settimana 4 in poi:  
se la risposta clinica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg è adeguata, deve essere continuata la dose assunta nelle settimane 2-4.

Se la risposta clinica con NUEDEXTA 15 mg/9 mg non è adeguata, deve essere prescritto NUEDEXTA 23 mg/9 mg, assunto due volte al giorno, una capsula al mattino e una alla sera, ogni 12 ore.

La dose massima giornaliera dalla settimana 4 in poi è NUEDEXTA 23 mg/9 mg due volte al giorno.

Nel caso in cui si salti una dose, i pazienti non devono assumere una dose aggiuntiva, ma prendere la dose successiva prescritta al solito orario. Non devono essere assunte più di 2 capsule nel periodo di 24 ore, con un intervallo di 12 ore tra ciascuna dose.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

Gli studi clinici non hanno interessato un numero sufficiente di pazienti di età  $\geq 65$  anni per determinare in modo decisivo se essi rispondano in modo diverso in termini di efficacia e di sicurezza. Un'analisi farmacocinetica sulla popolazione ha rivelato una farmacocinetica simile nei pazienti di età  $< 65$  anni e in quelli di età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con compromissione renale ed epatica*

Non è richiesto adattamento della dose in pazienti con compromissione renale o epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, poiché esiste una tendenza verso un aumento dell'incidenza di reazioni avverse in pazienti con compromissione epatica moderata, si consiglia in questi pazienti un monitoraggio aggiuntivo delle reazioni avverse. In pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) o grave compromissione renale (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), i rischi potenziali associati all'uso di questo medicinale devono essere valutati rispetto alla necessità medica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Genotipo CYP2D6*

Non è richiesto adattamento della dose in pazienti con un enzima CYP2D6 non funzionale, detti pazienti metabolizzatori lenti (PM). Non è richiesto adattamento della dose in pazienti con aumentata attività dell'enzima CYP2D6, detti pazienti metabolizzatori ultra-rapidi (UM) (vedere paragrafo 5.2). Nel caso di risposta clinica inadeguata, vedere il protocollo di titolazione della dose raccomandata.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di NUEDEXTA nella popolazione pediatrica per il trattamento sintomatico della sindrome pseudobulbare.

### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte per via orale approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se si assumono due capsule in 24 ore, l'intervallo di dose raccomandato è di 12 ore. Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con un'anamnesi di trombocitopenia indotta da chinidina, da chinina, da meflochina, epatite, depressione del midollo osseo o sindrome lupus-simile (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con chinidina, chinina o meflochina (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con un intervallo QT prolungato, sindrome congenita del QT lungo o un'anamnesi indicativa di tachicardia ventricolare per torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con tioridazina, un medicinale che prolunga in modo significativo l'intervallo QT ed è principalmente metabolizzato dal CYP2D6. L'interazione con NUEDEXTA può provocare un effetto aumentato sull'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti con blocco atrioventricolare (AV) completo senza pacemaker impiantati o pazienti che hanno un alto rischio di blocco AV completo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che assumono inibitori della monoammino ossidasi (IMAO) o che hanno assunto IMAO nei 14 giorni precedenti per il rischio di interazioni gravi e possibilmente mortali, inclusa la sindrome da serotonina. Il trattamento con IMAO non deve essere iniziato prima di 14 giorni dopo la sospensione di NUEDEXTA (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Nuedexta è adatto solo per il trattamento della PBA, non per altre cause di labilità emotiva. La PBA è la conseguenza di malattie neurologiche che interessano il cervello o di lesioni del cervello e viene definita da episodi di espressioni emotive involontarie e incontrollabili di riso e/o di pianto incongrue o sproporzionate rispetto allo stato emotivo o umorale del paziente. Prima di iniziare il trattamento con Nuedexta, i pazienti devono essere valutati in modo completo per confermare la diagnosi di PBA. Un punto centrale per la diagnosi è la presenza di una condizione neurologica sottostante nota quale causa di PBA e la conferma che gli episodi di espressione emotiva siano incongrui o sproporzionati rispetto allo stato emotivo o umorale del paziente.

##### Trombocitopenia

La chinidina a dosi più alte rispetto a quelle di NUEDEXTA può provocare trombocitopenia immuno-mediata che può essere grave o fatale. Il rischio di trombocitopenia in associazione alla dose minore di chinidina in NUEDEXTA non è noto. Sintomi non specifici, come stordimento mentale, brividi, febbre, nausea e vomito possono precedere o sopravvivere con la trombocitopenia. NUEDEXTA deve essere immediatamente interrotto se sopravviene trombocitopenia, salvo che la trombocitopenia sia chiaramente non correlata al farmaco. Analogamente, questo medicinale non deve essere ripreso in pazienti sensibilizzati, poiché può sopravvenire una trombocitopenia più rapida e più grave rispetto all'episodio originale. Il medicinale non deve essere usato se si sospetta trombocitopenia immuno-mediata da principi attivi strutturalmente correlati, inclusa la chinina e la meflochina, poiché può sopravvenire sensibilità crociata. Solitamente, ma non sempre, la trombocitopenia associata alla chinidina si risolve entro pochi giorni dall'interruzione del medicinale sensibilizzante.

##### Altre reazioni di ipersensibilità

La chinidina a dosi più alte è stata anche associata alla sindrome lupus-simile che comporta poliartrite, a volte con test di anticorpi antinucleari positivo. Altre associazioni includono eruzione cutanea, broncospasmo, linfadenopatia, anemia emolitica, vasculite, uveite, angioedema, agranulocitosi, sindrome di Sjögren, mialgia, innalzamento dei livelli sierici di enzimi muscolo-scheletrici e pneumopatie. Il destrometorfano può inoltre essere associato a reazioni di ipersensibilità, inclusa orticaria, angioedema e dispnea.

##### Epatotossicità

Nei pazienti che assumono chinidina è stata segnalata epatite, inclusa l'epatite granulomatosa, generalmente durante le prime settimane di terapia. La febbre può essere un sintomo di presentazione e possono anche sopravvivere trombocitopenia o altri segni di ipersensibilità. NUEDEXTA deve essere interrotto se sopravviene epatite, salvo che questa sia chiaramente non correlata al trattamento. La maggior parte dei casi rientra con l'interruzione del trattamento con chinidina.

##### Effetti cardiaci

NUEDEXTA ha la potenzialità di provocare prolungamento del QTc e pertanto tachicardia ventricolare per torsione di punta. L'ipocalemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima dell'inizio della terapia e i livelli di potassio sierico e di magnesio sierico devono essere monitorati durante il trattamento, se clinicamente indicato. Quando si inizia il trattamento con NUEDEXTA in

pazienti a rischio di prolungamento del QT, deve essere effettuata una valutazione elettrocardiografica (ECG) dell'intervallo QT al livello basale e 2 ore dopo la prima dose somministrata a digiuno (avvicinamento al  $T_{max}$  di chinidina). Questa raccomandazione interessa anche i pazienti con anamnesi familiare di anomalie del QT, medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT e pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e/o disfunzione ventricolare sinistra (DVS). La probabilità di IVS e DVS è maggiore in pazienti con ipertensione cronica, malattia coronarica nota o anamnesi di ictus.

Destano potenzialmente particolare preoccupazione i medicinali concomitanti che prolungano l'intervallo QT e sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6 (vedere di seguito). L'uso concomitante di tioridazina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). È richiesta attenzione quando si somministra NUEDEXTA in combinazione con flecainide, clorpromazina e aloperidolo. L'effetto della combinazione sull'intervallo QTc del paziente deve essere valutato con gli ECG pre- e post-dosaggio.

L'ECG deve essere rivalutato se i fattori di rischio relativi al prolungamento del QTc cambiano in modo significativo durante il trattamento con NUEDEXTA. Se i pazienti riportano sintomi che possono indicare il verificarsi di aritmie cardiache, ad esempio sincope o palpitazioni, NUEDEXTA deve essere interrotto fino a ulteriore valutazione del paziente.

#### Uso concomitante di substrati/inibitori di CYP2D6

La chinidina in NUEDEXTA inibisce il CYP2D6 in pazienti nei quali CYP2D6 non sia altrimenti geneticamente assente o con bassa attività (“metabolizzatori lenti di CYP2D6”, vedere “Farmacogenomica” al paragrafo 5.2). A causa di questo effetto sul CYP2D6, l'accumulo di sostanze del farmaco progenitore e/o la mancata formazione del metabolita attivo possono incidere sulla sicurezza e/o l'efficacia dei medicinali usati in modo concomitante con NUEDEXTA che sono metabolizzati dal CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5). I medicinali che dipendono dal metabolismo del CYP2D6, in particolare quelli con un indice terapeutico relativamente ridotto, devono essere generalmente evitati durante il trattamento con NUEDEXTA ed i pazienti devono essere istruiti di conseguenza. Quando è considerato necessario l'uso concomitante di un farmaco substrato per CYP2D6, la dose del substrato per CYP2D6 deve essere ridotta in modo appropriato in base alla farmacocinetica del substrato interessato (vedere paragrafo 4.5). Una revisione dei medicinali attualmente assunti dai pazienti è parte essenziale della valutazione dei pazienti cui è proposto un trattamento con NUEDEXTA.

#### Sindrome da serotonina

Quando NUEDEXTA è utilizzato con altri medicinali serotoninergici, può aumentare il rischio di “sindrome da serotonina” a causa dell'interazione farmacodinamica. I sintomi della sindrome da serotonina includono stato mentale alterato, ipertensione, irrequietezza, miocloni, ipertermia, iperreflessia, diaforesi, brividi e tremori. Il trattamento deve essere interrotto se sopravvengono tali sintomi. Il trattamento concomitante con IMAO è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli antidepressivi triciclici (TCA, ad esempio desipramina, nortriptilina, imipramina, amitriptilina) sono metabolizzati dal CYP2D6 e sono pertanto soggetti a interazione farmacocinetica con la chinidina. Date le interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, l'uso concomitante di NUEDEXTA e TCA non è raccomandato a causa del rischio elevato di sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.5). È necessario prestare attenzione se i pazienti sono trattati in concomitanza con inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI).

#### Vertigini

NUEDEXTA può provocare vertigini (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese precauzioni per ridurre il rischio di cadute, in particolare per i pazienti con compromissione motoria che incide sull'andatura o con un'anamnesi di cadute.

#### Effetti anticolinergici della chinidina

I pazienti devono essere monitorati per il possibile peggioramento delle condizioni cliniche della miastenia gravis e di altre condizioni che possono essere influenzate negativamente dagli effetti anticolinergici.

### Abuso e dipendenza dal farmaco

Il destrometorfano è antagonista non competitivo a bassa affinità del recettore NMDA e agonista del recettore sigma-1 il cui potenziale non è stato studiato in modo sistematico in animali o esseri umani in termini di abuso, tolleranza o dipendenza fisica. Tuttavia, sono stati riportati casi di abuso di destrometorfano, principalmente negli adolescenti.

A causa della possibilità di abuso di destrometorfano, i medici devono effettuare una valutazione dei pazienti relativa a un'eventuale anamnesi di abuso di farmaci e osservare attentamente tali pazienti per cogliere eventuali segni di uso improprio o abuso (ad esempio sviluppo di tolleranza, aumento nella dose, tendenza a ricercare il farmaco).

Inoltre, il mantenimento dell'effetto clinico di NUEDEXTA nel paziente deve essere monitorato regolarmente sul lungo termine riguardo alla sua tollerabilità, allo scopo di accertare che i benefici del prodotto siano costanti.

### Avvertenza relativa al lattosio

NUEDEXTA contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, con deficienza della Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### IMAO

NUEDEXTA non deve essere usato con gli inibitori della monoammino ossidasi (IMAO), come fenelzina e moclobemide, o in pazienti che hanno assunto IMAO nei 14 giorni precedenti, a causa del rischio di sindrome da serotonina (vedere paragrafo 4.3).

### Inibitori del CYP3A4

La chinidina viene metabolizzata dal CYP3A4. Si può prevedere che la somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono il CYP3A4 aumenti i livelli plasmatici della chinidina, il che può aumentare il rischio correlato a prolungamento del QTc. Devono essere evitati gli inibitori forti e moderati del CYP3A4 durante il trattamento con NUEDEXTA. Questi includono, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, succo di pompelmo e verapamil. Se è considerato necessario il trattamento concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A4, si raccomanda di effettuare una valutazione elettrocardiografica (ECG) dell'intervallo QT prima di somministrare NUEDEXTA e successivamente ad appropriati intervalli temporali.

### Induttori di enzimi epatici

La chinidina viene metabolizzata dal CYP3A4. Potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina, erba di San Giovanni/*Hypericum perforatum*) possono accelerare il metabolismo della chinidina, provocando concentrazioni plasmatiche più basse e pertanto riduzione dell'inibizione del CYP2D6. Questo può portare a minori concentrazioni nel plasma, potenzialmente sottoterapeutiche, di destrometorfano e diminuita efficacia di NUEDEXTA.

### Substrati per il CYP2D6

La chinidina è un potente inibitore del CYP2D6. Il trattamento con NUEDEXTA può pertanto provocare livelli plasmatici elevati e accumulo dei medicinali co-somministrati che sono sottoposti a un metabolismo estensivo del CYP2D6. I substrati del CYP2D6 includono alcuni beta-bloccanti come metoprololo, antipsicotici come aloperidolo, perfenazina e aripiprazolo, antidepressivi come la nortriptilina, imipramina, amitriptilina e desipramina, il chemioterapico tamoxifene e l'inibitore del trasporto della noradrenalina atomoxetina. La tioridazina, un substrato del CYP2D6 che prolunga

anche l'intervallo QT, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Richiede cautela l'uso concomitante di flecainide, clorpromazina o aloperidolo, substrati del CYP2D6 che prolungano anch'essi l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di pro-farmaci la cui azione è mediata dai metaboliti prodotti dal CYP2D6 (ad esempio codeina e idrocodone, i cui effetti analgesici e antitussigeni sembra siano mediati dalla morfina e dall'idromorfone, rispettivamente), l'efficacia può essere sostanzialmente ridotta da NUEDEXTA, a causa dell'inibizione del CYP2D6 e la conseguente compromissione della formazione del metabolita attivo.

Le interazioni del farmaco con desipramina e paroxetina sono state studiate in sperimentazioni cliniche controllate con una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg) rispetto a quella del medicinale; i risultati dello studio sono descritti di seguito. Non è stata sistematicamente esaminata alcun'altra interazione di farmaci con substrati del CYP2D6.

#### *Desipramina (substrato del CYP2D6)*

L'antidepressivo tricyclico desipramina viene principalmente metabolizzato dal CYP2D6. E' stato condotto uno studio di interazione farmaco-farmaco tra una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg) e desipramina 25 mg. La combinazione di dosaggio di destrometorfano/chinidina ha aumentato i livelli di desipramina di circa 8 volte allo stato stazionario. L'uso concomitante di NUEDEXTA e TCA non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Paroxetina (inibitore e substrato del CYP2D6)*

L'inibitore selettivo del re-uptake della serotonina (SSRI) paroxetina viene principalmente metabolizzato dal CYP2D6 ed è anche un potente inibitore del CYP2D6. In uno studio di interazione farmaco-farmaco, allo stato stazionario è stata aggiunta alla paroxetina una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg). L'esposizione alla paroxetina ( $AUC_{0-24}$ ) è aumentata di 1,7 volte e la  $C_{max}$  è aumentata di 1,5 volte. Se NUEDEXTA e la paroxetina sono prescritte contemporaneamente, la dose iniziale di paroxetina deve essere ridotta. La dose di paroxetina può quindi essere aggiustata sulla base della risposta clinica; tuttavia, è sconsigliato un dosaggio superiore a 35 mg/giorno.

#### *Antagonisti del recettore NMDA (memantina)*

Sia destrometorfano sia memantina sono antagonisti del recettore *N*-metil-D-aspartato (NMDA) che può teoricamente provocare un effetto aggiuntivo sui recettori NMDA e potenzialmente una maggiore incidenza di reazioni avverse. E' stato condotto uno studio di interazione farmaco-farmaco tra una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano/chinidina (destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg) e memantina 20 mg/giorno. Non c'è stata alcuna differenza significativa nelle concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e destrorfano prima e dopo la somministrazione di memantina e non c'è stato alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di memantina prima e dopo la somministrazione di destrometorfano/chinidina. Le concentrazioni plasmatiche di chinidina sono aumentate del 20-30% quando è stata aggiunta la memantina. Non si è resa evidente alcuna interazione farmacodinamica.

#### Digossina e altri substrati della P-glicoproteina

La chinidina è un inibitore della P-glicoproteina. La somministrazione concomitante di chinidina con digossina, un substrato della P-glicoproteina, risulta in livelli sierici di digossina che possono essere addirittura raddoppiati. Le concentrazioni di digossina plasmatica devono essere strettamente monitorate nei pazienti che prendono contemporaneamente NUEDEXTA, e si deve ridurre la dose della digossina come necessario. Altri substrati della P-gp per i quali può essere considerata una riduzione della dose includono ticagrelor e dabigatran-etexilato.

#### Alcol

Prestare attenzione quando questo medicinale viene assunto in combinazione con alcol o altri medicinali che agiscono centralmente e che possono aumentare il rischio di reazioni avverse, come sonnolenza e vertigini.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di NUEDEXTA in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi su animali (ratti e conigli) hanno evidenziato tossicità dello sviluppo, incluse teratogenicità e letalità embrionale (vedere paragrafo 5.3).

Poiché può provocare danno fetale, questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Allattamento

La chinidina è escreta nel latte materno e non è noto se il destrometorfano sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con NUEDEXTA tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

In studi pre-clinici non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

NUEDEXTA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati in merito ai potenziali effetti correlati al SNC, come sonnolenza, vertigini e sincope o compromissione della vista (vedere paragrafo 4.8) e deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari se sopravvengono tali sintomi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di NUEDEXTA è stata esaminata in uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 12 settimane in 326 pazienti con PBA e sottostante SLA (60%) o SM (40%) e in una fase estensiva di valutazione in aperto con un sottogruppo di pazienti di questo studio (253 pazienti) per ulteriori 84 giorni.

Le reazioni avverse riferite più comunemente sono le patologie gastrointestinali (come diarrea, nausea), le patologie del sistema nervoso (come vertigini, mal di testa, sonnolenza) e spassatezza.

Sono state riferite reazioni avverse gravi per NUEDEXTA, ossia spasticità muscolare, depressione respiratoria e diminuzione della saturazione d'ossigeno nel sangue.

Dieci pazienti hanno interrotto il trattamento dello studio a causa di ADRs, uno dei quali in seguito a ADR grave (aggravamento della spasticità muscolare).

##### Tabulato riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate come almeno possibilmente correlate al trattamento con NUEDEXTA in una fase estensiva in aperto controllata con placebo degli studi clinici sopra menzionati sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi.

- Molto comune ( $\geq 1/10$ );
- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).
- Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classi di sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Diminuzione dell'appetito
	Raro	Anoressia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
	Raro	Bruxismo, stato confusionale, umore depresso, depressione, disorientamento, risveglio mattutino precoce, insensibilità affettiva, allucinazioni, comportamento impulsivo, indifferenza, insonnia, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	Comune	Vertigini, cefalea, sonnolenza
	Non comune	Disgeusia, ipersonnia, spasticità muscolare, sincope, cadute
	Raro	Disturbi dell'equilibrio, coordinazione anomala, disartria, disfunzione motoria, parestesia, paraparesi, sedazione
Patologie dell'occhio	Raro	Diplopia, visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Cinetosi, acufene
Patologie cardiache	Non comune	Blocco atrioventricolare di primo grado, QT prolungato in elettrocardiogramma
	Raro	Infarto del miocardio, palpitazioni, extrasistoli ventricolari
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Epistassi, dolore faringolaringeo, depressione respiratoria, rinorrea, sbadiglio
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, nausea
	Non comune	Dolore addominale, costipazione, bocca secca, flatulenza, fastidio allo stomaco, vomito
	Raro	Feci anomale, dispepsia, gastrite, ipoestesia orale, parestesia orale, proctalgia, lingua secca
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici (GGT, AST, ALT)
	Raro	Colelitiasi, bilirubina ematica aumentata, test di funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	Eritema, iperidrosi, ipoestesia facciale, sudorazione notturna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Spasmi muscolari
	Raro	Rigidità muscoloscheletrica, mialgia, dolore al collo, dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Raro	Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Disfunzioni sessuali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento

	Non comune	Astenia, irritabilità
	Raro	Fastidio al torace, dolore al torace, brividi, sensazione di calore, disturbi dell'andatura, malattia simil-influenzale, piresia, diminuzione della saturazione di ossigeno
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Raro	Traumatismo scheletrico

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Riferire reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto consente il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

La valutazione e il trattamento del sovradosaggio sono basati sull'esperienza con le componenti individuali, destrometorfano e chinidina. Il metabolismo del destrometorfano è inibito dalla chinidina, quindi le reazioni avverse da sovradosaggio di NUEDEXTA possono essere più gravi o più persistenti rispetto al sovradosaggio di destrometorfano da solo.

Durante lo sviluppo di questo medicinale, sono state studiate combinazioni di dosaggio di destrometorfano/chinidina che contengono una dose di destrometorfano fino a 6 volte più alta e di chinidina fino a 12 volte più alta. Le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vertigini e cefalea da lievi a moderate.

#### Destrometorfano

Le reazioni avverse da sovradosaggio di destrometorfano includono nausea, vomito, stordimento, coma, depressione respiratoria, convulsioni, tachicardia, ipereccitabilità e psicosi tossica. Altre reazioni avverse includono atassia, nistagmo, distonia, offuscamento della vista e alterazioni dei riflessi muscolari. Il destrometorfano può aumentare il rischio di sindrome da serotonina e questo rischio è aumentato dal sovradosaggio, in particolare se viene assunto con altri agenti serotoninergici, SSRI o antidepressivi triciclici.

#### Chinidina

Gli effetti più importanti dei sovradosaggi acuti sono le aritmie ventricolari e l'ipotensione. Altri segni e sintomi di sovradosaggio possono includere vomito, diarrea, acufene, perdita dell'udito ad alta frequenza, vertigini, offuscamento della vista, diplopia, fotofobia, cefalea, confusione e delirio.

Anche se le dosi terapeutiche della chinidina per il trattamento dell'aritmia cardiaca o della malaria sono generalmente più alte di  $\geq 10$  volte rispetto alla dose di chinidina presente in questo medicinale, l'aritmia cardiaca potenzialmente mortale, compresa la torsione di punta, può avvenire con esposizioni di chinidina che sono possibili con un sovradosaggio di NUEDEXTA.

#### Trattamento del sovradosaggio

##### *Chinidina*

Il trattamento degli effetti cardiaci (tachicardia ventricolare polimorfica emodinamicamente instabile, inclusa la torsione di punta) è l'immediata cardioversione o l'immediata stimolazione cardiaca (overdrive pacing). Altri antiaritmici con attività di Classe I (procainammide) o di Classe III devono essere (se possibile) evitati. Il trattamento dell'ipotensione e degli altri segni e sintomi deve essere diretto a misure sintomatiche e di supporto. La somministrazione di carbone vegetale attivo in dosi convenzionali di 1 g/kg, somministrato ogni 2-6 ore come impasto semiliquido con 8 mL/kg di acqua di rubinetto può aumentare l'eliminazione sistemica di chinidina; queste misure devono essere evitate se è presente un ileo. Non è stato dimostrato alcun beneficio dal ricorso ai metodi per acidificare l'urina e dalla dialisi. I farmaci che ritardano l'eliminazione della chinidina (cimetidina, inibitori

dell'anidraasi carbonica, diuretici tiazidici) devono essere sospesi, salvo che non siano assolutamente necessari.

### *Destrometorfano*

Il trattamento del sovradosaggio da destrometorfano deve essere diretto alle misure sintomatiche e di supporto. Può essere utile la lavanda gastrica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci agenti sul sistema nervoso; codice ATC: N07XX59

Il destrometorfano bromidrato è il principio farmacologicamente attivo che agisce sul sistema nervoso centrale (SNC). Chinidina solfato è uno specifico inibitore del metabolismo ossidativo dipendente dal CYP2D6, usato per aumentare la biodisponibilità sistemica del destrometorfano.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo esatto mediante il quale il destrometorfano esercita effetti terapeutici in pazienti con sindrome pseudobulbare è sconosciuto. La chinidina aumenta i livelli plasmatici del destrometorfano, inibendo in modo competitivo il citocromo P450 2D6 (CYP2D6), che catalizza il principale percorso di biotrasformazione per il destrometorfano.

#### Effetti farmacodinamici

Il destrometorfano è un agonista del recettore sigma-1 e un antagonista non competitivo del recettore NMDA. Inoltre esso mostra affinità per il trasportatore della serotonina (SERT) e per il recettore 5-HT1B/D. Si ritiene che il destrometorfano, legandosi ai recettori NMDA, sigma-1, SERT e 5-HT1B/D, abbia un effetto modulatore sulla neurotrasmissione che coinvolge il glutammato, le monoammine (inclusa la serotonina), così come sulla funzione dei canali ionici.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di destrometorfano/chinidina per il trattamento della sindrome PBA è stata dimostrata in tre sperimentazioni cliniche multicentriche randomizzate, controllate, in doppio cieco su soggetti affetti da PBA con sottostante sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o sclerosi multipla (SM). I pazienti idonei avevano una diagnosi di sindrome PBA definita da episodi di espressioni emotive involontarie e incontrollabili di riso e/o di pianto, incongrue o sproporzionate rispetto allo stato emotivo o umorale del paziente.

In tutti gli studi, gli endpoint di efficacia erano "Conteggio degli episodi di riso e pianto" (episodi PBA) e i punteggi del soggetto sulla scala di labilità - centro di studi neurologici (SNC-SL), un questionario autosomministrato, convalidato, con sette quesiti che fornisce una misurazione quantitativa della frequenza e gravità della sindrome PBA. I punteggi SNC-SL oscillano tra un minimo di 7 (nessun sintomo) a un massimo di 35.

- Studio cardine (07-AVR-123)

In questo studio di 12 settimane controllato con placebo, 326 soggetti affetti da PBA con sottostante SLA o SM sono stati randomizzati per ricevere NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) o placebo (n=109) per 12 settimane.

I soggetti avevano un'età compresa tra 25 a 80 anni con un'età media di circa 51 anni. Circa il 74% era di origine caucasica, il 4% era di origine africana, l'1% era di origine asiatica ed il 19% era di origine ispanica. Il 60% dei soggetti aveva SLA sottostante e il 40% aveva SM sottostante. Tutti i soggetti avevano sintomi di sindrome PBA clinicamente rilevanti, quantificati come punteggio SNC-SL di 13 o più.

Il tasso medio basale giornaliero di episodi PBA (calcolato dal numero totale di episodi riportati fino a 7 giorni prima del trattamento) era 4,7 nel gruppo NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 nel gruppo NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 4,5 nel gruppo placebo.

La media basale dei punteggi SNC-SL era di 19,8 nel gruppo NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 nel gruppo NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 19,9 nel gruppo placebo.

Per valutare i dati a lungo termine, 253 soggetti che avevano completato la fase di studio in doppio cieco hanno avuto l'opportunità di entrare in una fase estensiva in aperto, ricevendo NUEDEXTA 23 mg/9 mg per ulteriori 84 giorni.

La frequenza di episodi PBA misurata mediante il "conteggio di episodi" in entrambi i gruppi di trattamento NUEDEXTA è diminuita in modo significativo nel corso dello studio, con una riduzione incrementale del 47% e del 49% rispetto al placebo, rispettivamente ( $p < 0,0001$  per entrambi i confronti).

La media quadratica minima dei punteggi SNC-SL era significativamente ridotta alla fine del trattamento in entrambi i gruppi trattati rispetto al placebo (riduzione di 8,2 punti per NUEDEXTA 23 mg/9 mg, riduzione di 7,5 punti per NUEDEXTA 15 mg/9 mg e riduzione di 5,7 punti per placebo). Il valore  $p$  per NUEDEXTA 23 mg/9 mg vs placebo era  $p=0,0002$  e per NUEDEXTA 15 mg/9 mg vs placebo era  $p=0,008$ .

La fase dello studio di 12 settimane in aperto (durante la quale tutti i soggetti hanno ricevuto NUEDEXTA 23 mg/9 mg) ha evidenziato persistenza dell'effetto osservato nel periodo controllato da placebo.

- Studi con combinazioni di dosaggio più alte di destrometorfano/chinidina

Due studi aggiuntivi di fase III sono stati condotti usando una combinazione a dosaggio più alto di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg. La dose più alta di chinidina usata in questi studi avrebbe provocato un'esposizione di circa 1,6 volte maggiore al destrometorfano rispetto a NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

Il primo era uno studio di 4 settimane in soggetti affetti da PBA con SLA sottostante e il secondo era uno studio di 12 settimane in soggetti con SM sottostante. In entrambi gli studi, la misura degli esiti primaria, SNC-SL e la misura degli esiti secondaria ("conteggio degli episodi di riso e pianto") sono state diminuite in modo statisticamente significativo dalla combinazione destrometorfano/chinidina.

Uno studio sulla sicurezza di 12 mesi in aperto, che ricorreva anch'esso alla combinazione di dosaggio più alta di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg, includeva 553 soggetti con sindrome PBA associata a trentaquattro differenti condizioni neurologiche. Circa il 30% dei partecipanti allo studio ha riportato diagnosi diverse da SLA e SM, incluso ictus, lesione cerebrale traumatica, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e altre demenze, sclerosi laterale primaria, paralisi bulbare progressiva e paralisi sopranucleare progressiva. In questo studio sono stati raccolti solo i dati di sicurezza; non è stato identificato alcun nuovo segnale di sicurezza.

- Studi per la valutazione degli effetti cardiaci

L'effetto di NUEDEXTA 23 mg/9 mg (per sette dosi consecutive) sul prolungamento del QTc è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco (salvo per moxifloxacina), placebo-controllato e positivo-controllato (400 mg moxifloxacina) crossover per QT in 50 donne e uomini normali sani a digiuno con genotipo CYP2D6 di metabolizzatore estensivo (EM). Le variazioni medie del QTcF erano 6,8 ms per NUEDEXTA 23 mg/9 mg e 9,1 ms per il controllo positivo di riferimento (moxifloxacina). La differenza media massima (con limiti superiori dell'intervallo di confidenza del

95%) dal placebo dopo la correzione basale era di 10,2 (12,6) ms. Questo test di dosaggio è adeguato a rappresentare l'esposizione allo stato stazionario in pazienti con metabolizzatore estensivo di fenotipo CYP2D6.

Gli effetti di dosi sopra-terapeutiche di destrometorfano/chinidina (23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, per sette dosi consecutive) sul prolungamento del QTc sono stati valutati in uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, crossover con un braccio di controllo positivo in aperto aggiuntivo (400 mg moxifloxacin) in 36 volontari sani. Le differenze medie massime (con limiti superiori dell'intervallo di confidenza del 95%) dal placebo dopo la correzione basale erano 10,2 (14,6) e 18,4 (22,7) ms dopo le dosi di destrometorfano/chinidina di 23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, rispettivamente. Le dosi sopra-terapeutiche sono adeguate a evidenziare che l'esposizione alla chinidina aumenta a causa delle interazioni farmaco-farmaco e delle disfunzioni organiche.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con NUEDEXTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la sindrome PBA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo singole e ripetute combinazioni di dosi di NUEDEXTA 23 mg/9 mg, i soggetti avevano un aumento di circa 20 volte dell'esposizione al destrometorfano rispetto ai soggetti cui era stato somministrato destrometorfano senza chinidina.

Dopo le dosi ripetute di NUEDEXTA 23 mg/9 mg e di NUEDEXTA 15 mg/9 mg, sono state raggiunte le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) di destrometorfano circa 3-4 ore dopo la somministrazione e le concentrazioni plasmatiche massimali di chinidina sono state raggiunte circa 2 ore dopo la somministrazione.

Nei metabolizzatori estensivi, i valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12}$  di destrometorfano e destrorfano erano aumentati poiché le dosi di destrometorfano erano aumentate da 15 mg a 23 mg e i valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-12}$  di chinidina erano simili.

La  $C_{max}$  media plasmatica della chinidina dopo un trattamento con NUEDEXTA 15 mg/9 mg due volte al giorno in soggetti con PBA era tra l'1 ed il 3% delle concentrazioni terapeutiche associate a efficacia antiaritmica (da 2 a 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

NUEDEXTA può essere preso in corrispondenza o lontano dai pasti, poiché il cibo non influenza in modo significativo l'esposizione di destrometorfano e chinidina.

### Distribuzione

Dopo la somministrazione del prodotto di combinazione, il legame alle proteine rimane essenzialmente lo stesso di quello presente dopo la somministrazione delle singole componenti; il destrometorfano ha circa il 60-70% di proteine legate e la chinidina ha circa l'80-89% di proteine legate.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Il destrometorfano viene rapidamente metabolizzato dal CYP2D6 nel suo principale metabolita, destrorfano, il quale viene rapidamente glucuronidato ed eliminato per via renale. La componente di chinidina di NUEDEXTA serve a inibire in modo selettivo il metabolismo ossidativo del destrometorfano dipendente dal CYP2D6, aumentando pertanto la concentrazione plasmatica di destrometorfano. In presenza di chinidina, si ritiene che il metabolismo ossidativo dipendente dal CYP3A4 giochi un maggior ruolo nell'eliminazione del destrometorfano.

Dopo la somministrazione di NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 14 metabolizzatori estensivi, l'emivita per l'eliminazione del destrometorfano era di 18,8 ore e l'emivita per l'eliminazione della chinidina era di 9,6 ore.

La chinidina è metabolizzata dal CYP3A4. Esistono molti metaboliti idrossilati della chinidina. Il principale metabolita è la 3-idrossichinidina, che è considerata avere azione farmacologica ridotta almeno della metà rispetto alla chinidina riguardo agli effetti cardiaci come il prolungamento del QT. Esistono dati attualmente limitati in merito alla magnitudo dell'effetto degli inibitori del CYP3A4 sui parametri farmacocinetici della chinidina e dei suoi metaboliti, incluso il potenziale di accumulo allo stato stazionario.

Quando il pH delle urine è inferiore a 7, circa il 20% della chinidina somministrata risulta immodificata nelle urine, ma la percentuale scende al 5% quando le urine sono più alcaline. La clearance renale coinvolge sia la filtrazione glomerulare sia la secrezione tubulare attiva, moderata dal riassorbimento tubulare (pH dipendente).

#### Linearità/Non linearità

Le concentrazioni plasmatiche di destrometorfano e di destrorfano sono proporzionali alla dose di destrometorfano in presenza di una dose fissa di chinidina come quella contenuta in NUEDEXTA. Le concentrazioni plasmatiche della chinidina sono proporzionali alla dose di chinidina.

#### Studi di interazione con CYP P450 *in vitro*

E' stato valutato in microsomi umani il potenziale di destrometorfano e chinidina di inibire o indurre il citocromo P450 *in vitro*. Il destrometorfano non ha inibito (inibizione <20%) alcuno degli isoenzimi testati: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 in microsomi di fegato umano in concentrazioni fino a 5 µM. La chinidina non ha inibito (inibizione <30%) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A4 in microsomi umani in concentrazioni fino a 5 µM. La chinidina ha inibito il CYP2D6 ad una metà della concentrazione inibitoria massima (IC50) inferiore a 0,05 µM. Né il destrometorfano né la chinidina hanno indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 in epatociti umani in concentrazioni superiori a 4,8 µM.

#### Studi di interazione con trasportatori *in vitro*

Sulla base dei risultati degli studi d'inibizione dei trasportatori non sono attese durante il trattamento con NUEDEXTA interazioni farmaco-farmaco come risultato dell'inibizione del destrometorfano su P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 o BSEP. È stato dimostrato che il destrometorfano è un inibitore lieve/moderato del trasportatore OCT1 *in vitro*. Non è nota la rilevanza clinica di tale osservazione nei confronti di farmaci che sono substrati di OCT1, come la metformina.

Sulla base delle citazioni della letteratura, non sono attese interazioni farmaco-farmaco come risultato dell'inibizione della chinidina su OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 e MATE2-K.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Non è stata studiata in modo sistematico in soggetti anziani (di età >65 anni) la farmacocinetica di destrometorfano/chinidina, anche se tali soggetti erano stati inclusi nel programma clinico (14% di età ≥65 anni, 2% di età ≥75 anni).

Un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 170 soggetti (148 soggetti di età <65 anni e 22 soggetti di età ≥65 anni) cui veniva somministrato destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg ha rivelato una farmacocinetica simile nei soggetti di età <65 anni e in quelli di età ≥65 anni.

##### *Genere*

Un'analisi farmacocinetica su popolazione di 109 soggetti (75 maschi; 34 femmine) non ha mostrato differenze evidenti di genere nella farmacocinetica del destrometorfano/chinidina.

### *Razza*

Un'analisi farmacocinetica su una popolazione di 109 soggetti (21 caucasici; 71 ispanici; 18 africani) non ha mostrato differenze evidenti di razza nella farmacocinetica del destrometorfano/chinidina.

### *Compromissione renale*

In uno studio di un dosaggio combinato di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg due volte al giorno su 12 soggetti con compromissione renale lieve (CLCR 50-80 mL/min) o moderata (CLCR 30-50 mL/min) (6 ciascuno) confrontati con 9 soggetti sani (corrispondenti per genere, età e intervallo di peso rispetto ai soggetti compromessi), i soggetti hanno mostrato piccole differenze nella farmacocinetica di chinidina e destrometorfano rispetto ai soggetti sani. Non è pertanto richiesto adattamento della dose in presenza di compromissione renale lieve o moderata. Il destrometorfano/chinidina non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave.

### *Compromissione epatica*

In uno studio di un dosaggio combinato di destrometorfano 23 mg/chinidina 26 mg due volte al giorno su 12 soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (indicata dal metodo Child-Pugh: 6 ciascuno) confrontati con 9 soggetti sani (corrispondenti per genere, età e intervallo di peso ai soggetti compromessi), i soggetti con compromissione epatica moderata hanno mostrato AUC e  $C_{max}$  e clearance di destrometorfano simili ai soggetti sani. La compromissione epatica da lieve a moderata ha avuto poco effetto sulla farmacocinetica della chinidina. La clearance della chinidina non è stata influenzata, sebbene ci sia un volume di distribuzione aumentato che porta a un aumento dell'emivita di eliminazione. I pazienti con compromissione epatica moderata hanno evidenziato un aumento nella frequenza di reazioni avverse. Non è pertanto richiesto adattamento posologico in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, sebbene si debba prendere in considerazione un monitoraggio aggiuntivo per reazioni avverse in pazienti con compromissione epatica moderata. L'aumento della dose, se richiesto, deve essere intrapreso con cautela in questi pazienti. Né destrometorfano da solo né destrometorfano/chinidina sono stati valutati in pazienti con compromissione epatica grave.

### *Farmacogenomica*

La componente chinidina è destinata a inibire il CYP2D6, in modo tale che sia possibile ottenere un'esposizione più alta al destrometorfano rispetto a quando il destrometorfano viene somministrato da solo. Circa il 7-8% degli individui di discendenza caucasica, il 3-6% di discendenza africana, il 2-3% di discendenza araba e l'1-2% di discendenza asiatica sono generalmente incapaci di metabolizzare substrati del CYP2D6 e sono classificati come metabolizzatori lenti (PM). Non è atteso che la componente chinidina contribuisca all'efficacia di NUEDEXTA nei PM, ma restano possibili reazioni avverse della componente chinidina.

Circa l'1-10% degli individui di discendenza caucasica, il 5-30% di discendenza africana, il 12-40% di discendenza araba e l'1% di discendenza asiatica hanno mostrato aumento dell'attività metabolica per substrati del CYP2D6 e sono classificati come metabolizzatori ultra-rapidi (UM). In tali pazienti UM, il destrometorfano è metabolizzato rapidamente, conducendo a concentrazioni minori, potenzialmente sottoterapeutiche.

### *Popolazione pediatrica*

Non è stata studiata la farmacocinetica di destrometorfano/chinidina in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari di genotossicità o potenziale cancerogeno né di compromissione della fertilità.

Negli studi embrio-fetali e di tossicità dello sviluppo (ratti e conigli) con destrometorfano bromidrato/chinidina solfato sono state osservate anomalie a dosaggi medi e alti con ossificazione

ridotta dalla dose più bassa nei ratti che è rispettivamente circa 1 e 50 volte la dose umana di 30/18 mg/giorno su base mg/m<sup>2</sup>. La dose senza alcun effetto nei conigli è 2 e 60 volte più alta rispetto alla RHD.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale è stato rilevato un leggero ritardo nello sviluppo della prole alle dosi medie e alte. La sopravvivenza dei cuccioli e il loro peso diminuivano leggermente dalla dose più bassa corrispondente rispettivamente a circa 1 e 50 volte la dose umana di 30/18 mg/kg su una base di mg/m<sup>2</sup> per destrometorfano bromidrato e chinidina solfato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Sodio croscarmellosso  
Cellulosa, microcristallina  
Silice, colloidale anidra  
Lattosio monoidrato  
Stearato di magnesio

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Inchiostro di stampa

Glassa di gommalacca (esterificata al 20%)  
Propilenglicole  
Biossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino. Ciascun flacone è confezionato in una scatola.

Confezione: 60 capsule

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Medicinale non più autorizzato

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Jenson Pharmaceutical Services Ltd  
Carradine House  
237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
REGNO UNITO

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare lo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

- Prima della commercializzazione in ciascun Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) concorderà un programma formativo con l'Autorità nazionale competente.

- Il MAH deve garantire che, dopo la discussione e l'accordo con le Autorità nazionali competenti in ciascuno Stato membro dove viene commercializzato Nuedexta, alla commercializzazione e dopo la commercializzazione, a tutti gli operatori sanitari potenzialmente prescrittori di Nuedexta siano messi a disposizione:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto (SmPC)
- materiale educativo per operatori sanitari (HCP)
- schede di allerta paziente

- Il materiale educativo per HCP deve essere loro utile nella raccolta e nella valutazione di dati rilevanti sul paziente in merito a co-morbilità esistenti e trattamenti concomitanti prima di iniziare la terapia con Nuedexta. Inoltre, il materiale educativo per HCP deve fornire informazioni sulle seguenti problematiche per la sicurezza e sulle azioni necessarie per ridurre i rischi:

- uso off-label
- reazioni allergiche
- effetti cardiaci (prolungamento del QT) tra cui

condizioni cardiovascolari preesistenti e squilibri elettrolitici clinicamente significativi

- interazioni farmaco-farmaco che includono il coinvolgimento di substrati e inibitori del CYP2D6
- sindrome da serotonina
- co-somministrazione di un potente inibitore di CYP3A4
- cattivo uso e abuso di farmaco

Le schede di allerta per il paziente devono essere fornite a tutti i pazienti con le istruzioni di portarle con sé in ogni momento. La scheda deve contenere dettagli per allertare ogni HCP che tratta i pazienti che essi sono in trattamento con Nuedexta e del potenziale di interazione una volta che il paziente è in terapia con Nuedexta e si aggiunge un altro trattamento.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

*Medicinale non più autorizzato*

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DEL FLACONE (60 capsule dure) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule dure

destrometorfano/chinidina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 15,41 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule dure

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/001

**13. LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE (60 capsule dure) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule dure

destrometorfano/chinidina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 15,41 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule dure

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/001

**13. LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DEL FLACONE (60 capsule dure) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule dure

destrometorfano/chinidina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 23,1 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule dure

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/003

**13. LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE (60 capsule dure) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule dure

destrometorfano/chinidina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 23,11 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule dure

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/003

**13. LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule: CONFEZIONE DA 13 CAPSULE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule dure

destrometorfano/chinidina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 15,41 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

13 capsule dure

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Per accedere alle capsule:

1. premere e tenere premute le schede sopra e sotto (↕);
2. estrarre la carta verso destra (➤).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/833/002

**13. LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CUSTODIA DEL BLISTER (13 capsule dure) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule dure

destrometorfano/chinidina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jenson Pharmaceutical Services Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

GIORNI 1-7

Giorno 1

Giorno 2

Giorno 3

Giorno 4

Giorno 5

Giorno 6

Giorno 7

INIZIO GIORNO 8

Giorno 8

Giorno 9

Giorno 10

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule dure**

**NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule dure**

destrometorfano/chinidina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è NUEDEXTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere NUEDEXTA
3. Come prendere NUEDEXTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NUEDEXTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è NUEDEXTA e a cosa serve**

**NUEDEXTA** è una combinazione di due principi attivi:

- il destrometorfano agisce sul cervello;
- la chinidina aumenta la quantità di destrometorfano nel corpo, bloccando la degradazione del destrometorfano nel fegato.

**NUEDEXTA è usato per** il trattamento della sindrome pseudobulbare (PBA) negli adulti. La sindrome PBA è una condizione neurologica caratterizzata da episodi involontari e incontrollabili di riso e/o pianto, che non corrispondono al suo stato emotivo o umorale.

NUEDEXTA può aiutare a ridurre la frequenza dei suoi episodi di PBA.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere NUEDEXTA**

#### **Non prenda NUEDEXTA**

- se è allergico al destrometorfano, alla chinidina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha una storia di bassi livelli di globuli rossi provocati da chinidina, chinina o meflochina (ciò può provocare una tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi superiore al normale);
- se ha una storia di malattia del fegato (epatite) provocata da chinidina;
- se ha una storia di una condizione denominata sindrome lupus-simile provocata dalla chinidina (questa può provocare dolori articolari, eruzione cutanea, eccessiva sensibilità della pelle all'esposizione ai raggi solari e una generale sensazione di malessere);
- se sta già assumendo medicinali contenenti chinidina, chinina o meflochina. Questi medicinali sono usati per il trattamento della malaria o dei problemi del ritmo cardiaco;
- se ha un problema cardiaco denominato "blocco cardiaco completo" o "sindrome del QT lungo" o ha avuto un problema cardiaco denominato "torsione di punta";
- se assume un medicinale chiamato tioridazina, che viene usato per le malattie mentali, ma può influire anche sul cuore;

- se sta assumendo, o ha assunto nelle due ultime settimane, alcuni medicinali per la depressione denominati inibitori delle monoammino ossidasi (IMAO), come fenelzina e moclobemide.

In caso di dubbi si rivolga al medico, se qualcuno dei punti precedenti La riguarda.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima e dopo aver preso NUEDEXTA se:

- lei o un membro della sua famiglia soffre attualmente o ha sofferto di qualsiasi malattia o problema cardiaco. Questo medicinale può provocare variazioni del ritmo cardiaco. Se ha qualche problema cardiaco o sta attualmente assumendo certi altri medicinali, NUEDEXTA può non essere appropriato per lei o è possibile che il suo medico voglia monitorare la sua attività cardiaca all'inizio del trattamento con NUEDEXTA;
- ha manifestato sintomi come palpitazioni o svenimento, che possano essere segno di problemi cardiaci;
- manifesta sintomi di reazioni allergiche come gonfiore della gola o della lingua, difficoltà respiratorie, vertigini, febbre, eruzione cutanea o orticaria dopo aver preso questo medicinale;
- ha manifestato sintomi come lividi, sanguinamento sottocutaneo, sangue dal naso e/o sanguinamento gengivale, poiché questi possono essere segni di bassi livelli delle cellule del sangue denominate piastrine (trombocitopenia);
- ha manifestato sintomi come ingiallimento della cute o degli occhi, urine scure, nausea o vomito, perdita di appetito, dolore addominale e febbre, poiché questi possono essere segni di epatite indotta da farmaco (infiammazione del fegato);
- ha un condizione denominata miastenia gravis (una malattia neuromuscolare autoimmune che provoca debolezza muscolare e affaticamento);
- ha problemi al fegato o ai reni. In base alla gravità dei suoi problemi, il medico può considerare con attenzione se questo medicinale sia idoneo per lei e monitorarla più strettamente per accertarne i potenziali effetti collaterali;
- tende a cadere. Questo medicinale può provocare vertigini e il suo medico può avere la necessità di valutare precauzioni appropriate per ridurre il rischio di cadute;
- ha avuto in qualsiasi momento una condizione grave denominata "sindrome da serotonina", che può essere provocata da alcuni medicinali, ad esempio antidepressivi. I sintomi della sindrome da serotonina includono agitazione, innalzamento della pressione sanguigna, irrequietezza, spasmi muscolari e contrazioni, innalzamento della temperatura corporea, eccessiva sudorazione, brividi e tremori;
- ha una storia di abuso di farmaci. Il medico la monitorerà strettamente per accertare se vi sono segni di cattivo uso o abuso di NUEDEXTA.

**Se sopravviene uno qualsiasi dei sintomi sopra indicati, interrompa l'assunzione di NUEDEXTA e si rivolga immediatamente al medico.**

### **Bambini e adolescenti**

NUEDEXTA non deve essere usato in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e NUEDEXTA**

Informi il medico o il farmacista, se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È molto importante informare il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito, poiché questi medicinali non devono mai essere presi mentre si assume NUEDEXTA:

- medicinali contenenti chinidina, chinina o meflochina, vale a dire quelli usati per il trattamento della malaria o di problemi correlati al ritmo cardiaco;
- tioridazina, un medicinale usato nel trattamento della schizofrenia e delle psicosi e che può influire sul cuore;
- alcuni medicinali per la depressione, denominati inibitori delle monoammino ossidasi (IMAO - ad esempio fenelzina e moclobemide). Non assuma NUEDEXTA se ha assunto questi

antidepressivi nelle ultime due settimane e lasci che trascorrono almeno 14 giorni dalla sospensione di NUEDEXTA prima di iniziare il trattamento con un IMAO.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, poiché il medico la monitorerà con attenzione per l'eventuale comparsa di effetti indesiderati:

- medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo;
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni da HIV e per l'AIDS, come atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir;
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche, inclusa la tubercolosi, contenenti claritromicina, telitromicina, eritromicina e rifampicina;
- medicinali usati per trattare svariate condizioni cardiache, come diltiazem, verapamil, digossina, flecainide e beta-bloccanti (come il metoprololo);
- medicinali usati per prevenire la nausea e il vomito nel corso di chemioterapie e dopo interventi chirurgici, come aprepitant;
- alcuni medicinali usati per il trattamento della depressione, che includono nortriptilina, desipramina, paroxetina, imipramina e amitriptilina, nefazodone;
- erba di San Giovanni, un'erba medicinale usata per il trattamento della depressione;
- medicinali usati per il trattamento della schizofrenia e di altri disturbi psicotici, come aloperidolo, perfenazina, aripiprazolo e clorpromazina;
- alcuni medicinali usati per prevenire la coagulazione del sangue in pazienti con condizioni cardiache e a rischio di infarto, come ticagrelor e dabigatran-etexilato;
- tamoxifene, usato per trattare o prevenire alcuni tumori;
- atomoxetina, usato per trattare la sindrome da disturbo dell'attenzione e iperattività (ADHD);
- medicinali per ridurre il dolore e/o la tosse come la codeina e l'idrocodone;
- medicinali per il trattamento dell'epilessia o delle convulsioni, come fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale.

Il suo medico la monitorerà attentamente per controllare gli effetti indesiderati e/o può avere la necessità di aggiustare la dose degli altri medicinali o di NUEDEXTA.

#### **NUEDEXTA con cibi, bevande e alcol**

Quando assume NUEDEXTA non deve bere succo di frutta al pompelmo o mangiare pompelmi, poiché ciò aumenta la probabilità di gravi effetti indesiderati.

Presti attenzione se consuma alcol quando assume NUEDEXTA, poiché può aumentare il rischio di effetti indesiderati, come vertigini e sonnolenza.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza o l'allattamento, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se non sta usando un metodo contraccettivo affidabile, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Poiché NUEDEXTA può provocare danni al nascituro, il suo uso è sconsigliato quando è in corso una gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Il suo medico discuterà con lei in merito a rischi e benefici dell'uso di questo medicinale in tali situazioni.

Non è noto se i principi attivi di NUEDEXTA siano escreti nel latte materno. Il suo medico deciderà se è il caso che lei prenda questo medicinale durante l'allattamento.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

NUEDEXTA può provocare vertigini. Se ciò accade, non guidi o usi macchinari.

#### **NUEDEXTA contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### 3. Come prendere NUEDEXTA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o farmacista.

#### Inizio del trattamento (prime 4 settimane)

Il suo medico inizierà a trattarla con NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule da assumere come indicato di seguito:

- per i primi sette giorni di trattamento: una capsula al giorno, assunta al mattino;
- dall'ottavo giorno di trattamento in poi: due capsule al giorno, una al mattino e una alla sera, ogni 12 ore.

#### Dopo 4 settimane

Il suo medico la rivaluterà con attenzione. A seconda della sua risposta al trattamento, il medico può decidere se:

- continuare il trattamento con NUEDEXTA 15 mg/9 mg capsule o
- darle una dose più alta prescrivendole NUEDEXTA 23 mg/9 mg capsule

A prescindere da quale dosaggio di NUEDEXTA le è stato prescritto:

- continui il trattamento con: due capsule al giorno (una capsula ogni 12 ore).

#### Uso negli anziani

Non è richiesto alcun adattamento speciale della dose di NUEDEXTA nei pazienti anziani.

#### Come prendere NUEDEXTA

La capsula deve essere assunta per via orale (per bocca) a stomaco pieno o a stomaco vuoto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se prende due capsule in 24 ore, assuma le dosi a distanza di 12 ore.

#### **Se prende più NUEDEXTA di quanto deve**

Se ha assunto più capsule di quanto deve, consulti immediatamente il medico.

Le reazioni avverse osservate con questo medicinale possono sopravvenire più frequentemente o possono essere più gravi e il suo medico può eseguire alcuni test e monitorarla più attentamente.

I sintomi di sovradosaggio di destrometorfano includono nausea, vomito, stordimento, coma, depressione respiratoria, convulsioni, aumento della frequenza cardiaca, ipereccitabilità e psicosi tossica. Altri effetti includono la perdita di coordinazione del movimento (atassia), movimenti involontari degli occhi (nistagmo), ipercontrattilità dei muscoli (distonia), offuscamento della vista e variazioni nei riflessi muscolari. Il destrometorfano può aumentare il rischio di sindrome da serotonina (*vedere Avvertenze e precauzioni e Possibili effetti indesiderati*).

I sintomi del sovradosaggio da chinidina includono battito cardiaco irregolare e ipotensione e possono anche comprendere vomito, diarrea, acufene, perdita dell'udito ad alta frequenza, vertigini, offuscamento della vista, diplopia, aumento della sensibilità degli occhi alla luce (fotofobia), cefalea, confusione e delirio (caratterizzato da perdita di attenzione, scarsa memoria, disorientamento, compromissione del linguaggio).

#### **Se dimentica di prendere NUEDEXTA**

Se dimentica di prendere 1 o più capsule, non deve prendere una dose doppia per compensare la dose saltata. Assuma la dose successiva al solito orario e si assicuri che siano passate 12 ore tra le due dosi.

#### **Se interrompe il trattamento con NUEDEXTA**

Non interrompa l'assunzione del medicinale senza aver prima parlato con il suo medico, anche se inizia a sentirsi meglio. L'interruzione del trattamento può provocare la ricomparsa dei suoi sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono di entità da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e richiedere un trattamento.

Consulti immediatamente il medico in caso di sintomi gravi, inclusi agitazione, ipertensione, irrequietezza, spasmi muscolari e contrazioni, innalzamento della temperatura corporea, eccessiva sudorazione, brividi e tremori. Questi possono essere segni di una grave condizione denominata "sindrome da serotonina".

Consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- eccessiva rigidità muscolare (spasticità);
- respiro eccessivamente lento o superficiale (depressione respiratoria) e/o diventa blu.

Gli effetti indesiderati riferiti più comunemente sono le patologie gastrointestinali (come diarrea, nausea), le patologie del sistema nervoso (come vertigini, cefalea, sonnolenza) e l'affaticamento.

**Se sopravviene uno qualsiasi degli effetti suddetti, interrompa l'assunzione delle capsule e si rivolga immediatamente al suo medico.**

Di seguito è presentato un elenco di tutti gli altri effetti indesiderati.

##### **Effetti indesiderati comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea, nausea
- vertigini, cefalea, sonnolenza
- affaticamento

##### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- diminuzione dell'appetito
- ansia
- alterazione del senso del gusto (disgeusia), sonnolenza (ipersonnia), spasticità muscolare, svenimento (sincope), cadute
- mal d'auto o da movimento, ronzio nelle orecchie (tinnito)
- problemi cardiaci, come battito lento, veloce o irregolare, o risultati alterati durante un elettrocardiogramma (ECG – prolungamento del QT)
- dolore addominale, stitichezza, secchezza della bocca, gas intestinali (flatulenza), imbarazzo di stomaco, vomito
- aumento degli enzimi del fegato (GGT, AST, ALT)
- eruzione cutanea
- spasmi muscolari
- debolezza (astenia), irritabilità

##### **Rari**

(possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- perdita di appetito (anoressia)
- digrignamento dei denti (bruxismo), confusione, umore depresso, depressione, disorientamento (ad esempio, difficoltà di percepire il tempo, la direzione e di riconoscere persone e luoghi), risveglio mattutino precoce, ridotta espressività emotiva (appiattimento degli affetti), allucinazioni, condotta impulsivo, indifferenza, insonnia, irrequietezza, disturbi del sonno

- disturbi dell'equilibrio, coordinazione anomala, difficoltà del linguaggio (disartria), disfunzioni del movimento, formicolio / formicolio o intorpidimento (parestesia), perdita di sensibilità o di funzionalità degli arti inferiori (paraparesi), sedazione
- visione doppia, offuscamento della vista
- attacco cardiaco (infarto del miocardio), palpitazioni cardiache
- sangue dal naso, mal di gola, respiro eccessivamente lento o superficiale (depressione respiratoria), naso gocciolante, sbadigli
- feci anomale, indigestione, infiammazione del rivestimento interno dello stomaco (gastrite), intorpidimento e sensazione anomala nella bocca, dolore rettale, lingua secca
- calcoli biliari, aumento dei livelli di bilirubina nel sangue, test di funzionalità del fegato anomali
- arrossamento della cute (eritema), eccessiva sudorazione (iperidrosi), perdita di sensibilità o intorpidimento del viso, sudorazione notturna
- rigidità muscoloscheletrica, dolore muscolare (mialgia), dolore al collo, dolore agli arti
- anormale frequenza della minzione giornaliera
- disfunzione sessuale
- fastidio al torace, dolore al torace, brividi, sensazione di calore, disturbi della deambulazione (difficoltà nel camminare), malattia simil-influenzale, febbre, riduzione dei livelli di ossigeno nel sangue
- fratture ossee (lesione all'apparato scheletrico)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare NUEDEXTA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone, sul blister e sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene NUEDEXTA**

- I principi attivi sono:  
ciascuna capsula di NUEDEXTA 15 mg/9 mg contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 15,41 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

Ciascuna capsula di NUEDEXTA 23 mg/9 mg contiene destrometorfano bromidrato monoidrato, equivalente a 23,11 mg di destrometorfano e chinidina solfato diidrato, equivalente a 8,69 mg di chinidina.

- Gli altri componenti sono sodio croscarmellosso, cellulosa microcristallina, silice colloidale, lattosio monoidrato, stearato di magnesio e gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro

rosso (E172), inchiostro per la stampa (glassa digommalacca, propilenglicole, biossido di titanio (E171)).

### **Descrizione dell'aspetto di NUEDEXTA e contenuto della confezione**

Ciascun flacone è realizzato in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino e contiene 60 capsule dure. Ciascun flacone sarà contenuto all'interno di una scatola.

*Solo per NUEDEXTA 15 mg/9 mg:* ciascuna confezione in blister è composta di una pellicola trasparente a base di PVC sigillato con un foglio di alluminio e contiene 13 capsule dure. Ciascun blister è confezionato in una custodia. Questa confezione è destinata all'uso nei primi 10 giorni di trattamento.

#### *Descrizione:*

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg è una capsula di gelatina rosso mattone, misura 1, con “DMQ / 20-10” stampato con inchiostro bianco sulla capsula.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg è una capsula di gelatina rosso mattone, misura 1, con “DMQ / 30-10” stampato con inchiostro bianco sulla capsula e tre bande bianche intorno alla circonferenza.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Jenson Pharmaceutical Services Limited  
Carradine House, 237 Regents Park Road  
N3 3LF Londra  
Regno Unito

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>