

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté, équivalent à 15,41 mg de dextrométhorphan et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule contient 119,1 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule de gélatine rouge brique, taille 1, avec «DMQ / 20-10» imprimé à l'encre blanche sur la gélule.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NUEDEXTA est indiqué pour le traitement symptomatique de la labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire (SPB) chez l'adulte (voir rubrique 4.4).

L'efficacité n'a été étudiée que chez des patients atteints d'une sclérose latérale amyotrophique ou une sclérose en plaques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est NUEDEXTA 15 mg/9 mg une fois par jour. Le schéma de titration de la dose recommandé est résumé ci-dessous:

- Semaine 1 (jours 1 à 7):
Le patient doit prendre **une** gélule de NUEDEXTA 15 mg/9 mg **une fois par jour**, le matin, pendant les 7 premiers jours.
- Semaines 2 à 4 (jours 8 à 28):
Le patient doit prendre **une** gélule de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, **deux fois par jour, une le matin et une le soir**, à 12 heures d'intervalle, pendant 21 jours.
- À partir de la semaine 4:
Si la réponse clinique à NUEDEXTA 15 mg/9 mg est adéquate, la dose prise pendant les semaines 2 à 4 doit être maintenue.

Si la réponse clinique à NUEDEXTA 15 mg/9 mg est, insuffisante il est recommandé de prescrire NUEDEXTA 23 mg/9 mg, à raison de deux gélules par jour, une le matin et une le soir, à 12 heures d'intervalle.

A partir de la semaine 4 la dose quotidienne maximale est NUEDEXTA 23 mg/9 mg, deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, les patients ne doivent pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre plus de 2 gélules par jour, en espaçant les doses de 12 heures.

Populations particulières

Patients âgés

Les études cliniques n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer de façon concluante si la réponse en termes d'efficacité et de sécurité est différente. Une analyse pharmacocinétique de population a révélé des propriétés pharmacocinétiques similaires chez les patients de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale et hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4). Cependant, une augmentation de l'incidence des effets indésirables est possible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une surveillance supplémentaire des effets indésirables est conseillée chez ces patients. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C dans la classification de Child-Pugh) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), les risques potentiels associés à l'utilisation de ce médicament doivent être évalués par rapport au besoin médical (voir rubrique 5.2).

Génotype CYP2D6

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont l'enzyme CYP2D6 est non fonctionnelle, appelés métaboliseurs lents (ML). Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients avec une augmentation de l'activité CYP2D6, qualifiés de métaboliseurs ultra-rapides (MU), voir rubrique 5.2. En cas de réponse clinique insuffisante, voir le schéma de titration de la dose recommandé.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de NUEDEXTA dans la population pédiatrique pour le traitement symptomatique du syndrome pseudobulbaire.

Mode d'administration

Les gélules doivent être prises par voie orale, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque deux gélules doivent être prises par 24 heures, l'intervalle recommandé entre les doses est de 12 heures. Les gélules peuvent être prises avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant des antécédents de thrombocytopénie induite par la quinidine, la quinine ou la méfloquine, d'hépatite, de dépression de la moelle osseuse ou de syndrome lupique (voir rubrique 4.5).

Patients recevant un traitement concomitant par la quinidine, la quinine ou la méfloquine (voir rubrique 4.5).

Patients présentant un allongement de l'intervalle QT, un syndrome de QT long congénital ou des antécédents suggérant une tachycardie ventriculaire de type torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Patients recevant un traitement concomitant par la thioridazine, un médicament qui à la fois allonge de façon significative l'intervalle QT et est essentiellement métabolisé par le CYP2D6. Une interaction avec NUEDEXTA peut entraîner une augmentation de l'effet sur l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) complet sans implantation de pacemaker ou patients à haut risque de bloc AV complet (voir rubrique 4.4).

Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou ayant pris des IMAO au cours des 14 jours précédents, en raison du risque d'interactions médicamenteuses graves et potentiellement fatales, notamment de syndrome sérotoninergique. Le traitement par un IMAO ne doit être pas instauré avant au moins 14 jours après l'arrêt de NUEDEXTA (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NUEDEXTA est approprié uniquement pour le traitement de la labilité émotionnelle du SPB, et non pour d'autres causes de labilité émotionnelle. La labilité émotionnelle du SPB est une conséquence de maladies neurologiques touchant le cerveau ou de lésions cérébrales et se définit par des épisodes involontaires et incontrôlables de rire et/ou de pleurs, qui sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient. Avant d'instaurer le traitement par NUEDEXTA, il convient d'évaluer complètement les patients pour confirmer le diagnostic de labilité émotionnelle du SPB. Des éléments essentiels pour le diagnostic sont la présence d'une maladie neurologique sous-jacente connue pour induire un SPB et la confirmation que les épisodes émotionnels sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient.

Thrombocytopénie

Des doses de quinidine supérieures à celle contenue dans NUEDEXTA peuvent provoquer une thrombocytopénie par médiation immunitaire, pouvant être sévère ou fatale. Le risque de thrombocytopénie associé à la dose plus faible de quinidine présente dans NUEDEXTA n'est pas connu. Des symptômes non spécifiques, tels que sensations vertigineuses, frissons, fièvre, nausées et vomissements, peuvent précéder ou survenir en même temps que la thrombocytopénie. NUEDEXTA doit être arrêté immédiatement si une thrombocytopénie survient, à moins qu'il ne soit clair que la thrombocytopénie n'est pas associée au médicament. De même, ce médicament ne doit pas être réintroduit chez les patients sensibilisés, car une thrombocytopénie plus rapide et plus sévère que le premier épisode peut se déclarer. Il ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de thrombocytopénie par médiation immunitaire due à des principes actifs structurellement apparentés, notamment la quinine et la méfloquine, car il peut y avoir une sensibilité croisée. La thrombocytopénie associée à la quinidine disparaît en général, mais pas toujours, en quelques jours après l'interruption du traitement par le médicament sensibilisant.

Autres réactions d'hypersensibilité

La quinidine à des doses supérieures a également été associée à un syndrome lupique avec polyarthrite, parfois avec un test de recherche d'anticorps antinucléaires positif. Parmi les autres symptômes figurent l'éruption, le bronchospasme, la lymphadénopathie, l'anémie hémolytique, la vasculite, l'uvéite, l'angioedème, l'agranulocytose, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la myalgie, une augmentation des taux sériques des enzymes des muscles striés et la pneumonite. Le dextrométhorphan peut également être associé à des réactions d'hypersensibilité, notamment l'urticaire, l'angioedème et une difficulté respiratoire.

Hépatotoxicité

L'hépatite, y compris l'hépatite granulomateuse, a été signalée chez des patients recevant de la quinidine, en général pendant les premières semaines de traitement. La fièvre peut être un symptôme révélateur et la thrombocytopénie ou d'autres signes d'hypersensibilité peuvent également survenir.

NUEDEXTA doit être arrêté si une hépatite se déclare, à moins qu'il ne soit clair que l'hépatite n'est pas associée au traitement. La plupart des cas guérissent lorsque la quinidine est supprimée.

Effets cardiaques

NUEDEXTA peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et donc une tachycardie ventriculaire de type torsades de pointes. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'instauration du traitement et les taux sériques de potassium et de magnésium doivent faire l'objet d'une surveillance, si elle est cliniquement indiquée. Lors de l'instauration du traitement par NUEDEXTA chez des patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, une évaluation électrocardiographique (ECG) de l'intervalle QT doit être effectuée avant la prise du médicament et 2 heures après l'administration de la première dose à jeun (ce qui correspond approximativement au T_{max} de la quinidine). Cette catégorie inclut les patients ayant des antécédents familiaux d'anomalie de l'intervalle QT, les patients prenant simultanément des médicaments qui allongent l'intervalle QT et les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et/ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche (DVG). L'HVG et le DVG ont une probabilité plus élevée d'être présents chez les patients souffrant d'hypertension chronique, de maladie coronarienne connue ou ayant des antécédents d'accident cérébro-vasculaire.

Des médicaments associés qui à la fois allongent l'intervalle QT et sont essentiellement métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessous) nécessitent une attention particulière du fait du risque potentiel. L'utilisation concomitante de thioridazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il convient d'être prudent lors de l'administration de NUEDEXTA en association avec la flécaïnide, la chlorpromazine et l'halopéridol. L'effet de l'association sur l'intervalle QTc du patient doit être évalué par des ECG pré- et post-doses.

L'ECG doit être réévalué si des facteurs de risques pour un allongement de l'intervalle QTc sont significativement modifiés pendant le traitement par NUEDEXTA. Si des patients ressentent des symptômes pouvant indiquer la survenue d'arythmies cardiaques, par exemple une syncope ou des palpitations, NUEDEXTA doit être arrêté en attendant une nouvelle évaluation du patient.

Utilisation concomitante de substrats/inhibiteurs du CYP2D6

La quinidine présente dans NUEDEXTA inhibe le CYP2D6 chez les patients dont le CYP2D6 n'est pas par ailleurs génétiquement absent ou faiblement actif («métabolisants lents par la voie du CYP2D6», voir «Caractéristiques pharmacogénomiques» à la rubrique 5.2). En raison de cet effet sur le CYP2D6, une accumulation de substances médicamenteuses mères et/ou un défaut de formation de métabolite actif peut avoir un effet sur la sécurité et/ou l'efficacité des médicaments utilisés concomitamment avec NUEDEXTA, métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.5). Les médicaments qui dépendent du métabolisme par le CYP2D6, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est relativement étroit, doivent en général être évités pendant le traitement par NUEDEXTA et les patients doivent recevoir des instructions en conséquence. Lorsque l'utilisation concomitante d'un médicament, qui est un substrat du CYP2D6, est jugée nécessaire, sa dose doit être réduite de façon appropriée en fonction des propriétés pharmacocinétiques de ce substrat du CYP2D6 (voir rubrique 4.5). Une revue des médicaments que le patient prend au moment de la prescription constitue une partie essentielle de l'évaluation des patients auxquels le traitement par NUEDEXTA est proposé.

Syndrome sérotoninergique

Lorsque NUEDEXTA est utilisé avec d'autres médicaments sérotoninergiques, le risque de «syndrome sérotoninergique» peut être augmenté en raison d'une interaction pharmacodynamique. Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants: modification de l'état mental, hypertension, agitation, myoclonie, hyperthermie, hyperreflexie, diaphorèse, frissons et tremblements. Le traitement doit être arrêté si ces symptômes apparaissent. L'association avec des IMAO est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les antidépresseurs tricycliques (ATC), tels que désipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline) sont métabolisés par le CYP2D6 et sont donc également susceptibles d'entrer en interaction pharmacocinétique avec la quinidine. Étant donné les possibilités d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, l'utilisation concomitante de

NUEDEXTA et d'ATC n'est pas recommandée, en raison du risque élevé de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence si les patients reçoivent un traitement concomitant par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Vertiges

NUEDEXTA peut provoquer des vertiges (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises pour diminuer le risque de chutes, en particulier pour les patients à motricité réduite affectant la démarche ou ayant des antécédents de chutes.

Effets anticholinergiques de la quinidine

Les patients doivent être placés sous surveillance pour détecter une aggravation de leur état clinique en cas de myasthénie (*myasthenia gravis*) et d'autres maladies sur lesquelles les effets **anticholinergiques** peuvent avoir une influence défavorable.

Usage abusif et dépendance au médicament

Le dextrométhorphan est un antagoniste de faible affinité non compétitif des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (*NMDA*) et un agoniste du récepteur sigma 1, qui n'a pas été étudié systématiquement chez l'animal ou chez l'homme pour déterminer son potentiel d'usage abusif, de tolérance ou de dépendance physique. Cependant, des cas d'usage abusif du dextrométhorphan ont été rapportés, principalement chez les adolescents.

En raison de la possibilité d'usage abusif du dextrométhorphan, les médecins doivent évaluer les patients pour chercher des antécédents d'usage abusif de médicaments et observer soigneusement ces patients pour détecter les signes d'un usage détourné ou abusif (par exemple, développement d'une tolérance, augmentations de la dose, comportement de quête compulsive du médicament).

De plus, le maintien de l'effet clinique de NUEDEXTA chez le patient doit être régulièrement surveillé sur la durée par rapport à sa tolérance, afin d'établir le bénéfice permanent du produit.

Mise en garde pour la présence de lactose

NUEDEXTA contient du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de l'adulte ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

IMAO

NUEDEXTA ne doit pas être utilisé avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tels que la phénelzine et le moclobémide, ni chez les patients qui ont pris des IMAO au cours de 14 jours précédents, en raison du *risque de syndrome sérotoninergique* (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP3A4

La quinidine est métabolisée par le CYP3A4. Une administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP3A4 est susceptible d'augmenter les taux plasmatiques de quinidine, ce qui pourrait accroître le risque concernant la prolongation de l'intervalle QTc. Les inhibiteurs forts et modérés du CYP3A4 doivent être évités pendant le traitement par NUEDEXTA. Ils comprennent, mais de façon non exhaustive, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine, l'amprénavir, l'aprépitant, le diltiazem, l'érythromycine, le fluconazole, le fosamprénavir, le jus de pamplemousse et le vérapamil. Si un traitement concomitant par des inhibiteurs forts et modérés du CYP3A4 est jugé nécessaire, il est recommandé de procéder à une évaluation électrocardiographique (ECG) de l'intervalle QT avant l'administration de NUEDEXTA, puis régulièrement au cours du traitement.

Inducteurs des enzymes hépatiques

La quinidine est métabolisée par le CYP3A4. De puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*)), peuvent accélérer le métabolisme de la quinidine, ce qui conduit à une baisse des concentrations plasmatiques, d'où une inhibition plus faible du CYP2D6. Cela peut aboutir à des concentrations plasmatiques plus faibles, potentiellement subthérapeutiques, du dextrométhorphan et à une moindre efficacité de NUEDEXTA.

Substrats du CYP2D6

La quinidine est un puissant inhibiteur du CYP2D6. Le traitement par NUEDEXTA peut donc entraîner une augmentation des taux plasmatiques et une accumulation des médicaments co-administrés, qui sont largement soumis à un métabolisme par le CYP2D6. Les substrats du CYP2D6 comprennent certains bêta-bloquants comme le métoprolol, des antipsychotiques tels que l'halopéridol, la perphénazine et l'aripiprazole, des antidépresseurs comme la nortriptyline, l'imipramine, l'amitriptyline et la désipramine, l'agent chimiothérapeutique tamoxifène et l'inhibiteur du transport de la noradrénaline atomoxétine. La thioridazine, un substrat du CYP2D6 qui allonge également l'intervalle QT, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de la flécaïnide, de la chlorpromazine ou de l'halopéridol, des substrats du CYP2D6, qui allongent eux aussi l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

En cas de pro-médicaments qui agissent par l'intermédiaire de métabolites produits par le CYP2D6 (par exemple, la codéine et l'hydrocodone, dont les effets analgésiques et antitussifs s'avèrent résulter respectivement d'une médiation par la morphine et l'hydromorphone), l'efficacité peut être substantiellement réduite par NUEDEXTA, du fait d'une inhibition du CYP2D6, donc d'une formation insuffisante du métabolite actif.

Les interactions médicamenteuses avec la désipramine et la paroxétine ont été étudiées dans des essais cliniques contrôlés avec une association de dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) que celles du présent médicament; les résultats de l'étude sont présentés ci-dessous. Aucune autre interaction médicamenteuse avec des substrats du CYP2D6 n'a fait l'objet d'une étude systématique.

Désipramine (substrat du CYP2D6)

L'antidépresseur tricyclique désipramine est métabolisé essentiellement par le CYP2D6. Une étude de l'interaction médicamenteuse a été menée entre une association dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) et la désipramine 25 mg. La dose de l'association de dextrométhorphan/quinidine a augmenté les taux de désipramine à l'état d'équilibre d'un facteur huit environ. L'utilisation concomitante de NUEDEXTA et d'ATC n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Paroxétine (inhibiteur et substrat du CYP2D6)

L'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) paroxétine est métabolisé essentiellement par le CYP2D6 et est également un puissant inhibiteur du CYP2D6. Dans une étude d'interaction médicamenteuse, une association dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) a été ajoutée à la paroxétine à l'état d'équilibre. L'exposition à la paroxétine (ASC_{0-24}) a augmenté d'un facteur 1,7 et la C_{max} d'un facteur 1,5. Si NUEDEXTA et la paroxétine sont prescrits simultanément, la dose initiale de paroxétine doit être réduite. La dose de paroxétine peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique; cependant, une posologie de plus de 35 mg/jour n'est pas recommandée.

Antagonistes du récepteur du NMDA (mémantine)

Le dextrométhorphan et la mémantine sont tous deux des antagonistes du récepteur du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui pourraient théoriquement induire un effet additif au niveau des récepteurs du NMDA et potentiellement augmenter l'incidence des effets indésirables. Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée entre une association dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) et la mémantine à raison de 20 mg/jour. Il n'y

avait pas de différence significative entre les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan et de dextrophane avant et après l'administration de mémantine et il n'y avait pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de la mémantine ni avant ni après l'administration de l'association dextrométhorphan/quinidine. Les concentrations plasmatiques de quinidine avaient augmenté de 20 à 30 % au moment de l'ajout de mémantine. Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée.

Digoxine et autres substrats de la P-glycoprotéine

La quinidine est un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Une administration concomitante de quinidine et de digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine, aboutit à des taux sériques de digoxine qui peuvent aller jusqu'au double. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent être étroitement surveillées chez les patients prenant en même temps NUEDEXTA et la dose de digoxine doit être réduite si nécessaire. D'autres **substrats de la P-gp, pour lesquels une diminution de la dose peut être envisagée, sont le ticagrélor et le dabigatran-étexilate.**

Alcool

La prudence doit être de mise lorsque ce médicament est pris en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, qui pourraient augmenter le risque d'effets indésirables, comme la somnolence et les vertiges.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de NUEDEXTA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal (rats et lapins) ont mis évidence une toxicité pour le développement, notamment une tératogénicité et une embryofatalité (voir rubrique 5.3).

Ce médicament pouvant être nocif pour le fœtus, il n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer, n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

La quinidine est excrétée dans le lait maternel et on ne sait pas si le dextrométhorphan est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par NUEDEXTA, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Dans les études précliniques, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles. (voir rubrique 5.3).

4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NUEDEXTA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être mis en garde concernant la possibilité d'effets sur le système nerveux central, tels que somnolence, vertiges et syncope ou des troubles de la vision (voir rubrique 4.8); il convient de leur conseiller de ne pas conduire ou utiliser des machines si ces symptômes se manifestent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de NUEDEXTA a été étudiée dans une étude multicentrique en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines, incluant 326 patients atteints de labilité émotionnelle du SPB et d'une sclérose latérale amyotrophique (60 %) ou d'une sclérose en plaques (40 %), avec une phase d'extension ouverte de suivi, avec un sous-groupe de patients de cette étude (253 patients) sur une durée de 84 jours supplémentaires.

Les effets indésirables (EI) le plus fréquemment signalés sont des troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhées, nausées), des troubles du système nerveux (tels que vertiges, maux de tête, somnolence) et de la fatigue.

Des effets indésirables graves ont été signalés pour NUEDEXTA; il s'agit de spasticité musculaire, de dépression respiratoire et d'une diminution de la saturation en oxygène dans le sang.

Dix patients ont arrêté le traitement reçu au cours de l'étude, en raison d'EI et chez un de ces patients à cause d'un EI grave (aggravation de la spasticité musculaire).

Synthèse des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables considérés au moins comme pouvant être associés au traitement par NUEDEXTA dans la phase contrôlée contre placebo et dans la phase d'extension ouverte de l'étude clinique susmentionnée, sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Très rare ($< 1/10,000$)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
	Rare	Anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété
	Rare	Bruxisme, état confusionnel, humeur déprimée, dépression, désorientation, éveil matinal précoce, affect abrasé, hallucination, comportement impulsif, indifférence, insomnie, agitation, sommeil perturbé
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, maux de tête, somnolence
	Peu fréquent	Dysgueusie, hypersomnie, spasticité musculaire, syncope, chute
	Rare	Trouble de l'équilibre, coordination anormale, dysarthrie, dysfonctionnement moteur, paresthésie, paraparésie, sédation
Affections oculaires	Rare	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Mal des transports, acouphène
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, électrocardiogramme avec allongement de l'intervalle QT
	Rare	• Infarctus du myocarde, palpitations, extrasystoles ventriculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	• Épistaxis, douleur pharyngolaryngée, dépression respiratoire, rhinorrhée, bâillements
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées, nausées
	Peu fréquent	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale, flatulence, gêne gastrique, vomissements
	Rare	Selles anormales, dyspepsie, gastrite, hypoesthésie orale,

		paresthésie orale, proctalgie, langue sèche
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (GGT, ASAT, ALAT)
	Rare	Cholélithiase, augmentation de la bilirubine sanguine, tests fonctionnels hépatiques anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption
	Rare	Érythème, hyperhidrose, hypoesthésie faciale, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Spasmes musculaires
	Rare	Raideur musculo-squelettique, myalgie, douleur dans le cou, douleurs aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Troubles sexuels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Asthénie, irritabilité
	Rare	Gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine, frissons, sensation de chaleur, troubles de la démarche, symptômes grippaux, pyrexie, diminution de la saturation en oxygène
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rare	Lésion squelettique

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'évaluation et le traitement du surdosage reposent sur l'expérience acquise avec les composants individuels, le dextrométhorphan et la quinidine. Le métabolisme du dextrométhorphan est inhibé par la quinidine, de sorte que les effets indésirables du surdosage dus à NUEDEXTA pourraient être plus sévères et plus persistants comparés à ceux du surdosage du dextrométhorphan seul.

Pendant le développement de ce médicament, des associations dextrométhorphan/quinidine contenant des doses jusqu'à 6 fois plus élevées pour le dextrométhorphan et jusqu'à 12 fois plus élevées pour la quinidine ont été étudiées. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées légères à modérées, des vertiges et des maux de tête.

Dextrométhorphan

Les effets indésirables du surdosage du dextrométhorphan sont les suivants: nausées, vomissements, stupeur, coma, dépression respiratoire, crises d'épilepsie, tachycardie, hyperexcitabilité et psychose toxique. D'autres effets indésirables sont l'ataxie, le nystagmus, la dystonie, la vision trouble et des modifications des réflexes musculaires. Le dextrométhorphan peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique et ce risque est accru par le surdosage, en particulier en cas d'association avec d'autres agents sérotoninergiques, des ISRS ou des antidépresseurs tricycliques.

Quinidine

Les effets indésirables les plus importants des surdosages aigus sont des arythmies ventriculaires et de l'hypotension. D'autres signes et symptômes de surdosage peuvent être des vomissements, des diarrhées, des acouphènes, la perte de l'audition des hautes fréquences, des vertiges, une vision trouble, la diplopie, la photophobie, des maux de tête, la confusion mentale et le délire.

Alors que les doses thérapeutiques de quinidine pour le traitement de l'arythmie cardiaque ou de la malaria sont en général plus de 10 fois plus élevées que la dose de quinidine présente dans ce médicament, une arythmie cardiaque potentiellement fatale, notamment des torsades de pointes, peuvent survenir pour des expositions à la quinidine qu'il est possible d'atteindre en cas de surdosage de NUEDEXTA.

Traitement du surdosage

Quinidine

Le traitement des effets cardiaques (tachycardie ventriculaire polymorphe avec instabilité hémodynamique (notamment des torsades de pointes) est soit une cardioversion immédiate soit une stimulation auriculaire rapide (*overdrive*) immédiate. D'autres anti-arythmiques à activités de classe I (procaïnamide) ou de classe III doivent (si possible) être évités. Le traitement de l'hypotension et des autres signes et symptômes doit s'orienter vers des mesures symptomatiques et de soutien.

L'administration de charbon actif à la dose conventionnelle de 1 g/kg toutes les 2 à 6 heures en suspension dans 8 ml/kg d'eau du robinet peut augmenter l'élimination systémique de la quinidine; cette mesure doit être évitée en présence d'une occlusion intestinale. Des méthodes comme l'acidification des urines et la dialyse n'ont pas démontré de bénéfice. Des médicaments qui retardent l'élimination de la quinidine (cimétidine, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, diurétiques thiazides) doivent être supprimés sauf s'ils sont absolument nécessaires.

Dextrométhorphan

Le traitement du surdosage du dextrométhorphan doit s'orienter vers des mesures symptomatiques et de soutien. Le lavage gastrique peut être utile.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments du système nerveux; code ATC: N07XX59

Le bromhydrate de dextrométhorphan est le composant pharmacologiquement actif, qui agit sur le système nerveux central (SNC). Le sulfate de quinidine est un inhibiteur spécifique du métabolisme oxydatif dépendant du CYP2D6, utilisé pour augmenter la biodisponibilité systémique du dextrométhorphan.

Mécanisme d'action

Le mécanisme exact des effets thérapeutiques que le dextrométhorphan exerce chez les patients atteints de labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire n'est pas connu. La quinidine augmente les taux plasmatiques de dextrométhorphan par inhibition compétitive du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), qui catalyse une voie majeure de biotransformation du dextrométhorphan.

Effets pharmacodynamiques

Le dextrométhorphan est un agoniste du récepteur sigma 1 et un antagoniste non compétitif du récepteur du NMDA. De plus, il présente une affinité pour le transporteur de la sérotonine (SERT) et pour le récepteur 5-HT1B/D. En se liant aux récepteurs du NMDA, sigma 1, SERT et 5-HT1B/D, le dextrométhorphan est censé exercer un effet modulateur sur la neurotransmission dans lequel interviennent le glutamate, des monoamines (notamment la sérotonine), ainsi qu'une fonction de canal ionique.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de l'association dextrométhorphan/quinidine dans le traitement de la labilité émotionnelle du SPB a été démontrée dans trois études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées, en double aveugle, menées chez des sujets souffrant de SPB avec une sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou une sclérose en plaques (SEP) sous-jacente. Les patients éligibles présentaient un diagnostic de labilité émotionnelle du SPB se définissant par des épisodes involontaires et incontrôlables de rire et/ou de pleurs, qui sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient.

Dans toutes les études, les critères d'évaluation de l'efficacité étaient «le nombre des épisodes de rire et des pleurs» (épisodes SPB) et les scores sur l'échelle d'évaluation de la labilité du Centre d'études neurologiques (CNS-LS, *Center for Neurologic Studies - Lability Scale*), questionnaire auto-administré validé de 7 items, qui fournit une mesure quantitative de la fréquence et de la sévérité des troubles émotionnels du SPB. Les scores CNS-LS s'échelonnent de 7 au minimum (absence de symptômes) à 35 au maximum.

- Étude pivot (07-AVR-123)

Dans cette étude contrôlée contre placebo de 12 semaines, 326 sujets atteints de labilité émotionnelle du SPB avec une SLA ou une SEP sous-jacente ont été randomisés pour recevoir NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n = 107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n = 110) ou un placebo (n = 109) pendant 12 semaines.

Les sujets étaient âgés de 25 à 80 ans, avec un âge moyen de 51 ans environ. Près de 74 % étaient d'origine caucasienne, 4 % d'origine noire, 1 % d'origine asiatiques et 19 % d'origine hispanique. 60 % des sujets avaient une SLA sous-jacente et 40 % une SEP sous-jacente. Tous les sujets présentaient des symptômes de labilité émotionnelle du SPB cliniquement importants, quantifiés par un score sur l'échelle CNS-LS de 13 ou plus.

Le taux quotidien d'épisodes de labilité émotionnelle du SPB en ligne de base (calculé à partir du nombre total d'épisodes rapportés pour un prétraitement d'une durée allant jusqu'à 7 jours) était de 4,7 dans le groupe NUEDEXTA 23 mg/9 mg, de 6,8 dans le groupe NUEDEXTA 15 mg/9 mg et de 4,5 dans le groupe placebo.

Les scores CNS-LS en ligne de base étaient de 19,8 dans le groupe NUEDEXTA 23 mg/9 mg, de 21,0 dans le groupe NUEDEXTA 15 mg/9 mg et de 19,9 dans le groupe placebo.

Pour évaluer les données à long terme, 253 sujets qui avaient terminé la phase de l'étude en double aveugle ont pu choisir d'entrer dans une phase d'extension ouverte, pour recevoir NUEDEXTA 23 mg /9 mg pendant 84 jours supplémentaires.

La fréquence des épisodes de SPB telle que mesurée par le «nombre des épisodes» dans les deux groupes de traitement par NUEDEXTA a diminué de façon significative tout au long de la durée de l'étude avec une baisse incrémentale respectivement de 47 % et 49 % par rapport au placebo ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons).

La moyenne des moindres carrés des scores CNS-LS était significativement réduite à la fin du traitement dans les deux groupes de traitement, par comparaison avec le placebo (réduction de 8,2 points pour NUEDEXTA 23 mg /9 mg, réduction de 7,5 points pour NUEDEXTA 15 mg /9 mg, réduction de 5,7 points pour le placebo). La valeur de p pour NUEDEXTA 23 mg /9 mg vs placebo était $p = 0,0002$ et pour NUEDEXTA 15 mg /9 mg vs placebo elle était $p = 0,008$.

La phase ouverte de 12 semaines de l'étude (pendant laquelle tous les sujets ont reçu NUEDEXTA 23 mg / 9 mg), a montré une persistance de l'effet observé pendant la période contrôlée contre placebo.

- Études réalisées avec des associations dextrométhorphan / quinidine à des doses plus élevées

Deux études supplémentaires de phase III ont été menées en utilisant une association plus fortement dosée de dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg. La dose plus élevée de quinidine utilisée dans ces études aurait dû entraîner une exposition au dextrométhorphan environ 1,6 fois supérieure qu'avec NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

La première étude, d'une durée de 4 semaines, incluait des sujets atteints de labilité émotionnelle du SPB avec une SLA sous-jacente et la seconde étude, d'une durée de 12 semaines, incluait des sujets avec une SEP sous-jacente. Dans les deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité, le score CNS-LS, et le critère secondaire d'évaluation, le «nombre des épisodes de rire et de pleurs» présentaient une réduction statistiquement significative sous l'effet de l'association dextrométhorphan/quinidine.

Une étude de tolérance ouverte d'une durée de 12 mois, menée également avec l'association dextrométhorphan 23 mg /quinidine 26 mg à des doses plus élevées, incluait 553 sujets atteints de SPB associé à trente-quatre affections neurologiques différentes. Environ 30 % des participants à l'étude avaient un diagnostic autre que de SLA ou de SEP, notamment d'attaque cérébrale, de lésion cérébrale traumatique, de maladie de Parkinson, de maladie d'Alzheimer et d'autres démences, de sclérose latérale primaire, de paralysie bulbaire progressive et de paralysie supranucléaire progressive. Seules des données de sécurité ont été collectées dans cette étude; aucun nouveau signe concernant la sécurité n'a été identifié.

- Études d'évaluation des effets cardiaques

L'effet de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (pour 7 doses consécutives) sur l'allongement de l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée approfondie de l'intervalle QT, randomisée, en double aveugle (sauf pour la moxifloxacine), contrôlée contre placebo et témoin positif (400 mg de moxifloxacine) chez 50 femmes et hommes volontaires sains à jeun présentant un génotype de métaboliseur rapide (MR) par le CYP2D6. Les modifications moyennes de l'allongement de l'intervalle QTcF étaient de 6,8 ms pour NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg et de 9,1 ms pour le témoin positif de référence (moxifloxacine). La différence maximale moyenne (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) par rapport au placebo après correction pour la ligne de base était de 10,2 (12,6) ms. Cette dose d'essai est appropriée pour représenter l'exposition à l'état d'équilibre chez les patients présentant un phénotype de métabolisant extensif par le CYP2D6.

Les effets de doses supratherapeutiques de dextrométhorphan /quinidine (23 mg /26 mg et 46 mg / 53 mg, pour 7 doses consécutives) sur l'allongement de l'intervalle QTc ont été évalués dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, de conception croisée, avec un bras témoin positif ouvert supplémentaire (400 mg de moxifloxacine) chez 36 volontaires sains. Les différences maximales moyennes (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) par rapport au placebo après correction pour la ligne de base étaient de 10,2 (14,6) et de 18,4 (22,7) ms après des doses de dextrométhorphan/quinidine respectivement de 23 mg /26 mg et 46 mg /53 mg. Les doses supratherapeutiques sont appropriées pour représenter les augmentations de l'exposition à la quinidine dues aux interactions entre les médicaments et aux dysfonctionnements des organes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec NUEDEXTA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée de labilité émotionnelle du SPB (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après des doses uniques et répétées de l'association de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, les sujets présentaient une augmentation d'un facteur 20 environ de l'exposition au dextrométhorphan par rapport aux sujets ayant reçu du dextrométhorphan sans quinidine.

Après des doses répétées de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg et de NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, les concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) de dextrométhorphan sont atteintes environ 3 à 4 heures après la prise et les concentrations plasmatiques maximales de quinidine sont atteintes environ 2 heures après la prise.

Chez les métaboliseurs rapides, les valeurs moyennes de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{0-12} du dextrométhorphan et du dextrophan augmentaient à mesure que les doses de dextrométhorphan augmentaient de 15 mg à 23 mg et les valeurs moyennes de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{0-12} de la quinidine étaient similaires.

La $C_{\max}$ plasmatique moyenne de la quinidine après la prise de NUEDEXTA 15 mg / 9 mg deux fois par jour chez les sujets atteints de labilité émotionnelle du SPB était égale à 1 à 3 % des concentrations thérapeutiques associées à l'efficacité anti-arythmique (2 à 5 µg/mL).

NUEDEXTA peut être pris indépendamment des repas, car les aliments ne modifient pas l'exposition au dextrométhorphan et à la quinidine de façon significative.

Distribution

Après administration du produit d'association, la liaison aux protéines reste essentiellement la même qu'après l'administration des composants individuels. Le dextrométhorphan est lié aux protéines à environ 60 à 70 % et la quinidine à environ 80 à 89 %.

Biotransformation et élimination

Le dextrométhorphan est rapidement métabolisé par le CYP2D6 en son métabolite principal, le dextrophan, qui est rapidement glucuroné et éliminé par voie rénale. Le composant quinidine de NUEDEXTA sert à inhiber sélectivement le métabolisme oxydatif dépendant du CYP2D6 du dextrométhorphan, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan. En présence de quinidine, le métabolisme oxydatif dépendant du CYP3A4 est supposé jouer un plus grand rôle dans l'élimination du dextrométhorphan.

Après administration de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg à 14 métabolisants extensifs, la demi-vie d'élimination du dextrométhorphan était de 18,8 heures et la demi-vie d'élimination de la quinidine était de 9,6 heures.

La quinidine est métabolisée par le CYP3A4. Il existe plusieurs métabolites hydroxylés de la quinidine. Le métabolite principal est la 3-hydroxyquinidine, qui est considérée comme présentant une activité pharmacologique au moins égale à la moitié de celle de la quinidine en ce qui concerne les effets cardiaques, tels que l'allongement de l'intervalle QT. Il y a actuellement des données limitées concernant l'ampleur de l'effet des inhibiteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la quinidine et de ses métabolites, y compris le potentiel d'accumulation à l'état d'équilibre.

Lorsque le pH urinaire est inférieur à 7, environ 20 % de la quinidine administrée apparaît inchangée dans l'urine, mais cette fraction ne diminue que de 5 % lorsque l'urine est plus alcaline. La clairance rénale fait intervenir à la fois la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active, modérée par la réabsorption tubulaire (pH-dépendante).

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan et de dextrophan sont proportionnelles à la dose de dextrométhorphan en présence d'une dose fixe de quinidine, telle que celle contenue dans

NUDEXTA. Les concentrations plasmatiques de quinidine sont proportionnelles à la dose de quinidine.

Études *in vitro* des interactions avec le CYP P450

Les potentiels d'inhibition ou d'induction du cytochrome P450 *in vitro* du dextrométhorphan et de la quinidine ont été évalués sur des microsomes humains. Le dextrométhorphan n'inhibait (inhibition < 20 %) aucune des isoenzymes testées: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains à des concentrations allant jusqu'à 5 µM. La quinidine n'inhibait pas (inhibition < 30 %) les CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4 dans les microsomes humains à des concentrations allant jusqu'à 5 µM. La quinidine inhibait le CYP2D6 à une concentration inhibitrice maximale à 50 % (IC50) de moins de 0,05 µM. Ni le dextrométhorphan ni la quinidine n'induisait les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 dans des hépatocytes humains à des concentrations allant jusqu'à 4,8 µM.

Études *in vitro* des interactions avec des transporteurs

Sur la base des résultats d'études de l'inhibition de transporteurs, des interactions médicamenteuses associées à l'inhibition par le dextrométhorphan des transporteurs P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ou BSEP ne sont pas attendues pendant le traitement par NUDEXTA. Il a été montré que le dextrométhorphan **est un inhibiteur léger/modéré du transporteur OCT1 *in vitro***. **L'importance clinique de cette observation pour les médicaments qui sont des substrats de l'OCT1, comme la metformine, n'est pas connue.**

Sur la base de références de la littérature, des interactions médicamenteuses résultant de l'inhibition par la quinidine des transporteurs OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 et MATE2-K ne sont pas attendues.

Populations spéciales

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine n'ont pas été étudiées systématiquement chez les sujets âgés (de **65 ans** et plus), bien que des sujets de cet âge aient été inclus dans le programme clinique (14 % de sujets de 65 ans et plus, 2 % de sujets de 75 ans et plus).

Une analyse pharmacocinétique de population chez 170 sujets (148 sujets de moins de 65 ans et 22 sujets de 65 ans et plus) ayant reçu l'association dextrométhorphan 23 mg / quinidine 26 mg a donné des résultats pharmacocinétiques similaires chez des sujets de moins de 65 ans et des sujets âgés de 65 ans et plus.

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population sur la base de données de 109 sujets (75 hommes; 34 femmes) n'a pas montré de différences apparentes entre les sexes concernant les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine.

Race

Une analyse pharmacocinétique de population par race chez 109 sujets (21 caucasiens; 71 hispaniques; 18 noirs) n'a pas montré de différences raciales apparentes concernant les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine.

Insuffisance rénale

Dans l'étude d'une dose de l'association dextrométhorphan 23 mg / quinidine 26 mg administrée deux fois par jour à 12 sujets, présentant une insuffisance rénale légère (CLCR 50 à 80 mL/mn) ou modérée (CLCR 30 à 50 mL/mn) (6 patients dans chaque groupe), comparés à 9 sujets sains (de même sexe, âge et fourchette de poids que les sujets insuffisants rénaux), les sujets présentaient peu de différence concernant les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan /

quinidine par comparaison avec celles des sujets sains. Un ajustement de la dose n'est donc pas nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'association dextrométhorphan / quinidine n'a pas été étudiée chez des patients insuffisants rénaux sévères.

Insuffisance hépatique

Dans l'étude d'une dose de l'association dextrométhorphan 23 mg / quinidine 26 mg administrée deux fois par jour à 12 sujets, présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (comme indiqué par la méthode Child-Pugh; 6 patients dans chaque groupe) comparés à 9 sujets sains (de même sexe, âge et fourchette de poids que les sujets insuffisants hépatiques), les sujets insuffisants hépatiques modérés présentaient des valeurs d'ASC, de C_{max} et de clairance du dextrométhorphan similaires à celles des sujets sains. L'insuffisance hépatique légère à modérée avait peu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la quinidine. La clairance de la quinidine reste inchangée, malgré une augmentation du volume de distribution qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination. Les patients insuffisants hépatiques modérés présentaient une fréquence accrue d'effets indésirables. Par conséquent, un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques légers et modérés, bien qu'une surveillance supplémentaire des effets indésirables doive être envisagée chez les patients insuffisants hépatiques modérés. Une augmentation de la dose, si elle est justifiée, doit être mise en place avec précaution chez ces patients. Ni le dextrométhorphan seul ni l'association dextrométhorphan/quinidine n'ont été évalués chez des patients insuffisants hépatiques sévères.

Caractéristiques pharmacogénomiques

Le composant quinidine est destiné à inhiber le CYP2D6, de façon à obtenir une exposition plus élevée au dextrométhorphan, par comparaison avec celle obtenue lorsque le dextrométhorphan est administré seul. Environ 7 à 8 % des personnes d'origine caucasienne, 3 à 6 % des personnes d'origine africaine noire, 2 à 3 % des personnes d'origine arabe et 1 à 2 % des personnes d'origine asiatique n'ont en général pas la capacité de métaboliser des substrats du CYP2D6 et sont classées comme métaboliseurs lents (ML). Il n'est pas attendu que le composant quinidine contribue à l'efficacité de NUDEXTA chez les sujets ML, mais des effets indésirables du composant quinidine restent possibles.

Environ 1 à 10 % des personnes d'origine caucasienne, 5 à 30 % des personnes d'origine africaine noire, 12 à 40 % des personnes d'origine arabe et 1 % des personnes d'origine asiatique présentent une augmentation de l'activité métabolique pour les substrats du CYP2D6 et sont classées comme métaboliseurs ultra-rapides (MU). Chez ces patients MU, le dextrométhorphan est rapidement métabolisé, d'où des concentrations subthérapeutiques potentiellement plus faibles.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées (voir rubrique 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de danger particulier de génotoxicité ou de potentiel carcinogène, ni de baisse de la fertilité.

Dans des études de la toxicité embryofœtale et sur le développement (rats et lapins) menées avec l'association bromhydrate de dextrométhorphan/sulfate de quinidine, des anomalies ont été observées à des doses moyennes et élevées, avec une ossification réduite induite par la dose la plus faible chez les rats, qui correspond à environ 1 et 50 fois la dose utilisée chez l'homme, qui est de 30/18 mg/jour sur une base en mg/m^2 , respectivement. La dose sans effet observé chez les lapins est de 2 et 60 fois plus élevée que la dose recommandée chez l'homme (DRH).

Dans l'étude du développement pré- et post-natal, un léger retard de développement a été observé chez les petits pour les doses moyennes et élevées. La survie et le poids des petits étaient légèrement

diminués par la dose la plus faible, ce qui correspond à environ 1 et 50 fois la dose humaine de 30/18 mg/kg sur une base en mg/m², pour le dextrométhorphahe et la quinidine respectivement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

Croscarmellose de sodium
Cellulose, microcristalline
Silice, colloïdale anhydre
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Vernis shellac (estérifié à 20 %)
Propylène glycol
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant. Chaque flacon est conditionné dans une boîte en carton.

Taille de l'emballage: 60 gélules

Plaquette constituée d'un film transparent à base de PVC, scellée par une feuille d'aluminium. Chaque plaquette est conditionnée dans une pochette.

Taille de l'emballage: 13 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUEDEXTA 23 mg/9 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorpane monohydraté, équivalent à 23,11 mg de dextrométhorpane et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule contient 109,2 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule de gélatine rouge brique, taille 1, avec «DMQ / 30-10» imprimé à l'encre blanche sur la gélule et trois bandes blanches autour de la circonférence.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NUEDEXTA est indiqué pour le traitement symptomatique de la labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire (SPB) chez l'adulte (voir rubrique 4.4).

L'efficacité n'a été étudiée que chez des patients atteints d'une sclérose latérale amyotrophique ou une sclérose en plaques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est NUEDEXTA 15 mg/9 mg une fois par jour. Le schéma de titration de la dose recommandé est résumé ci-dessous:

- Semaine 1 (jours 1 à 7):
Le patient doit prendre **une** gélule de NUEDEXTA 15 mg/9 mg **une fois par jour**, le matin, pendant les 7 premiers jours.
- Semaines 2 à 4 (jours 8 à 28):
Le patient doit prendre **une** gélule de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, **deux fois par jour, une le matin et une le soir**, à 12 heures d'intervalle, pendant 21 jours.
- À partir de la semaine 4:
Si la réponse clinique à NUEDEXTA 15 mg/9 mg est adéquate, la dose prise pendant les semaines 2 à 4 doit être maintenue.

Si la réponse clinique à NUEDEXTA 15 mg/9 mg est, insuffisante il est recommandé de prescrire NUEDEXTA 23 mg/9 mg, à raison de deux gélules par jour, une le matin et une le soir, à 12 heures d'intervalle.

A partir de la semaine 4 la dose quotidienne maximale est NUEDEXTA 23 mg/9 mg, deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une dose, les patients ne doivent pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre plus de 2 gélules par jour, en espaçant les doses de 12 heures.

Populations particulières

Patients âgés

Les études cliniques n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer de façon concluante si la réponse en termes d'efficacité et de sécurité est différente. Une analyse pharmacocinétique de population a révélé des propriétés pharmacocinétiques similaires chez les patients de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale et hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4). Cependant, une augmentation de l'incidence des effets indésirables est possible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une surveillance supplémentaire des effets indésirables est conseillée chez ces patients. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C dans la classification de Child-Pugh) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), les risques potentiels associés à l'utilisation de ce médicament doivent être évalués par rapport au besoin médical (voir rubrique 5.2).

Génotype CYP2D6

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont l'enzyme CYP2D6 est non fonctionnelle, appelés métaboliseurs lents (ML). Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients avec une augmentation de l'activité CYP2D6, qualifiés de métaboliseurs ultra-rapides (MU), voir rubrique 5.2. En cas de réponse clinique insuffisante, voir le schéma de titration de la dose recommandé.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de NUEDEXTA dans la population pédiatrique pour le traitement symptomatique du syndrome pseudobulbaire.

Mode d'administration

Les gélules doivent être prises par voie orale, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque deux gélules doivent être prises par 24 heures, l'intervalle recommandé entre les doses est de 12 heures. Les gélules peuvent être prises avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant des antécédents de thrombocytopénie induite par la quinidine, la quinine ou la méfloquine, d'hépatite, de dépression de la moelle osseuse ou de syndrome lupique (voir rubrique 4.5).

Patients recevant un traitement concomitant par la quinidine, la quinine ou la méfloquine (voir rubrique 4.5).

Patients présentant un allongement de l'intervalle QT, un syndrome de QT long congénital ou des antécédents suggérant une tachycardie ventriculaire de type torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Patients recevant un traitement concomitant par la thioridazine, un médicament qui à la fois allonge de façon significative l'intervalle QT et est essentiellement métabolisé par le CYP2D6. Une interaction avec NUEDEXTA peut entraîner une augmentation de l'effet sur l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) complet sans implantation de pacemaker ou patients à haut risque de bloc AV complet (voir rubrique 4.4).

Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou ayant pris des IMAO au cours des 14 jours précédents, en raison du risque d'interactions médicamenteuses graves et potentiellement fatales, notamment de syndrome sérotoninergique. Le traitement par un IMAO ne doit être pas instauré avant au moins 14 jours après l'arrêt de NUEDEXTA (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NUEDEXTA est approprié uniquement pour le traitement de la labilité émotionnelle du SPB, et non pour d'autres causes de labilité émotionnelle. La labilité émotionnelle du SPB est une conséquence de maladies neurologiques touchant le cerveau ou de lésions cérébrales et se définit par des épisodes involontaires et incontrôlables de rire et/ou de pleurs, qui sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient. Avant d'instaurer le traitement par NUEDEXTA, il convient d'évaluer complètement les patients pour confirmer le diagnostic de labilité émotionnelle du SPB. Des éléments essentiels pour le diagnostic sont la présence d'une maladie neurologique sous-jacente connue pour induire un SPB et la confirmation que les épisodes émotionnels sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient.

Thrombocytopénie

Des doses de quinidine supérieures à celle contenue dans NUEDEXTA peuvent provoquer une thrombocytopénie par médiation immunitaire, pouvant être sévère ou fatale. Le risque de thrombocytopénie associé à la dose plus faible de quinidine présente dans NUEDEXTA n'est pas connu. Des symptômes non spécifiques, tels que sensations vertigineuses, frissons, fièvre, nausées et vomissements, peuvent précéder ou survenir en même temps que la thrombocytopénie. NUEDEXTA doit être arrêté immédiatement si une thrombocytopénie survient, à moins qu'il ne soit clair que la thrombocytopénie n'est pas associée au médicament. De même, ce médicament ne doit pas être réintroduit chez les patients sensibilisés, car une thrombocytopénie plus rapide et plus sévère que le premier épisode peut se déclarer. Il ne doit pas être utilisé en cas de suspicion de thrombocytopénie par médiation immunitaire due à des principes actifs structurellement apparentés, notamment la quinine et la méfloquine, car il peut y avoir une sensibilité croisée. La thrombocytopénie associée à la quinidine disparaît en général, mais pas toujours, en quelques jours après l'interruption du traitement par le médicament sensibilisant.

Autres réactions d'hypersensibilité

La quinidine à des doses supérieures a également été associée à un syndrome lupique avec polyarthrite, parfois avec un test de recherche d'anticorps antinucléaires positif. Parmi les autres symptômes figurent l'éruption, le bronchospasme, la lymphadénopathie, l'anémie hémolytique, la vasculite, l'uvéite, l'angioedème, l'agranulocytose, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la myalgie, une augmentation des taux sériques des enzymes des muscles striés et la pneumonite. Le dextrométhorphan peut également être associé à des réactions d'hypersensibilité, notamment l'urticaire, l'angioedème et une difficulté respiratoire.

Hépatotoxicité

L'hépatite, y compris l'hépatite granulomateuse, a été signalée chez des patients recevant de la quinidine, en général pendant les premières semaines de traitement. La fièvre peut être un symptôme révélateur et la thrombocytopénie ou d'autres signes d'hypersensibilité peuvent également survenir. NUEDEXTA doit être arrêté si une hépatite se déclare, à moins qu'il ne soit clair que l'hépatite n'est pas associée au traitement. La plupart des cas guérissent lorsque la quinidine est supprimée.

Effets cardiaques

NUEDEXTA peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et donc une tachycardie ventriculaire de type torsades de pointes. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'instauration du traitement et les taux sériques de potassium et de magnésium doivent faire l'objet d'une surveillance, si elle est cliniquement indiquée. Lors de l'instauration du traitement par NUEDEXTA chez des patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, une évaluation électrocardiographique (ECG) de l'intervalle QT doit être effectuée avant la prise du médicament et 2 heures après l'administration de la première dose à jeun (ce qui correspond approximativement au T_{max} de la quinidine). Cette catégorie inclut les patients ayant des antécédents familiaux d'anomalie de l'intervalle QT, les patients prenant simultanément des médicaments qui allongent l'intervalle QT et les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et/ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche (DVG). L'HVG et le DVG ont une probabilité plus élevée d'être présents chez les patients souffrant d'hypertension chronique, de maladie coronarienne connue ou ayant des antécédents d'accident cérébro-vasculaire.

Des médicaments associés qui à la fois allongent l'intervalle QT et sont essentiellement métabolisés par le CYP2D6 (voir ci-dessous) nécessitent une attention particulière du fait du risque potentiel. L'utilisation concomitante de thioridazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il convient d'être prudent lors de l'administration de NUEDEXTA en association avec la flécaïnide, la chlorpromazine et l'halopéridol. L'effet de l'association sur l'intervalle QTc du patient doit être évalué par des ECG pré- et post-doses.

L'ECG doit être réévalué si des facteurs de risques pour un allongement de l'intervalle QTc sont significativement modifiés pendant le traitement par NUEDEXTA. Si des patients ressentent des symptômes pouvant indiquer la survenue d'arythmies cardiaques, par exemple une syncope ou des palpitations, NUEDEXTA doit être arrêté en attendant une nouvelle évaluation du patient.

Utilisation concomitante de substrats/inhibiteurs du CYP2D6

La quinidine présente dans NUEDEXTA inhibe le CYP2D6 chez les patients dont le CYP2D6 n'est pas par ailleurs génétiquement absent ou faiblement actif («métabolisants lents par la voie du CYP2D6», voir «Caractéristiques pharmacogénomiques» à la rubrique 5.2). En raison de cet effet sur le CYP2D6, une accumulation de substances médicamenteuses mères et/ou un défaut de formation de métabolite actif peut avoir un effet sur la sécurité et/ou l'efficacité des médicaments utilisés concomitamment avec NUEDEXTA, métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.5). Les médicaments qui dépendent du métabolisme par le CYP2D6, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est relativement étroit, doivent en général être évités pendant le traitement par NUEDEXTA et les patients doivent recevoir des instructions en conséquence. Lorsque l'utilisation concomitante d'un médicament, qui est un substrat du CYP2D6, est jugée nécessaire, sa dose doit être réduite de façon appropriée en fonction des propriétés pharmacocinétiques de ce substrat du CYP2D6 (voir rubrique 4.5). Une revue des médicaments que le patient prend au moment de la prescription constitue une partie essentielle de l'évaluation des patients auxquels le traitement par NUEDEXTA est proposé.

Syndrome sérotoninergique

Lorsque NUEDEXTA est utilisé avec d'autres médicaments sérotoninergiques, le risque de «syndrome sérotoninergique» peut être augmenté en raison d'une interaction pharmacodynamique. Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants: modification de l'état mental, hypertension, agitation, myoclonie, hyperthermie, hyperreflexie, diaphorèse, frissons et tremblements. Le traitement doit être arrêté si ces symptômes apparaissent. L'association avec des IMAO est contre-

indiquée (voir rubrique 4.3). Les antidépresseurs tricycliques (ATC), tels que désipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline) sont métabolisés par le CYP2D6 et sont donc également susceptibles d'entrer en interaction pharmacocinétique avec la quinidine. Étant donné les possibilités d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, l'utilisation concomitante de NUEDEXTA et d'ATC n'est pas recommandée, en raison du risque élevé de syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence si les patients reçoivent un traitement concomitant par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Vertiges

NUEDEXTA peut provoquer des vertiges (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises pour diminuer le risque de chutes, en particulier pour les patients à motricité réduite affectant la démarche ou ayant des antécédents de chutes.

Effets anticholinergiques de la quinidine

Les patients doivent être placés sous surveillance pour détecter une aggravation de leur état clinique en cas de myasthénie (*myasthenia gravis*) et d'autres maladies sur lesquelles les effets **anticholinergiques** peuvent avoir une influence défavorable.

Usage abusif et dépendance au médicament

Le dextrométhorphan est un antagoniste de faible affinité non compétitif des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et un agoniste du récepteur sigma 1, qui n'a pas été étudié systématiquement chez l'animal ou chez l'homme pour déterminer son potentiel d'usage abusif, de tolérance ou de dépendance physique. Cependant, des cas d'usage abusif du dextrométhorphan ont été rapportés, principalement chez les adolescents.

En raison de la possibilité d'usage abusif du dextrométhorphan, les médecins doivent évaluer les patients pour chercher des antécédents d'usage abusif de médicaments et observer soigneusement ces patients pour détecter les signes d'un usage détourné ou abusif (par exemple, développement d'une tolérance, augmentations de la dose, comportement de quête compulsive du médicament).

De plus, le maintien de l'effet clinique de NUEDEXTA chez le patient doit être régulièrement surveillé sur la durée par rapport à sa tolérance, afin d'établir le bénéfice permanent du produit.

Mise en garde pour la présence de lactose

NUEDEXTA contient du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

IMAO

NUEDEXTA ne doit pas être utilisé avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), tels que la phénelzine et le moclobémide, ni chez les patients qui ont pris des IMAO au cours de 14 jours précédents, en raison du *risque de syndrome sérotoninergique* (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP3A4

La quinidine est métabolisée par le CYP3A4. Une administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP3A4 est susceptible d'augmenter les taux plasmatiques de quinidine, ce qui pourrait accroître le risque concernant la prolongation de l'intervalle QTc. Les inhibiteurs forts et modérés du CYP3A4 doivent être évités pendant le traitement par NUEDEXTA. Ils comprennent, mais de façon non exhaustive, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine, l'amprénavir, l'aprépitant, le diltiazem, l'érythromycine, le fluconazole, le fosamprenavir, le jus de pamplemousse et le vérapamil. Si un traitement concomitant par des inhibiteurs forts et modérés du CYP3A4 est jugé nécessaire, il est

recommandé de procéder à une évaluation électrocardiographique (ECG) de l'intervalle QT avant l'administration de NUEDEXTA, puis régulièrement au cours du traitement.

Inducteurs des enzymes hépatiques

La quinidine est métabolisée par le CYP3A4. De puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*)), peuvent accélérer le métabolisme de la quinidine, ce qui conduit à une baisse des concentrations plasmatiques, d'où une inhibition plus faible du CYP2D6. Cela peut aboutir à des concentrations plasmatiques plus faibles, potentiellement subthérapeutiques, du dextrométhorphan et à une moindre efficacité de NUEDEXTA.

Substrats du CYP2D6

La quinidine est un puissant inhibiteur du CYP2D6. Le traitement par NUEDEXTA peut donc entraîner une augmentation des taux plasmatiques et une accumulation des médicaments co-administrés, qui sont largement soumis à un métabolisme par le CYP2D6. Les substrats du CYP2D6 comprennent certains bêta-bloquants comme le métoprolol, des antipsychotiques tels que l'halopéridol, la perphénazine et l'aripiprazole, des antidépresseurs comme la nortriptyline, l'imipramine, l'amitriptyline et la désipramine, l'agent chimiothérapeutique tamoxifène et l'inhibiteur du transport de la noradrénaline atomoxétine. La thioridazine, un substrat du CYP2D6 qui allonge également l'intervalle QT, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de la flécaïnide, de la chlorpromazine ou de l'halopéridol, des substrats du CYP2D6, qui allongent eux aussi l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

En cas de pro-médicaments qui agissent par l'intermédiaire de métabolites produits par le CYP2D6 (par exemple, la codéine et l'hydrocodone, dont les effets analgésiques et antitussifs s'avèrent résulter respectivement d'une médiation par la morphine et l'hydromorphone), l'efficacité peut être substantiellement réduite par NUEDEXTA, du fait d'une inhibition du CYP2D6, donc d'une formation insuffisante du métabolite actif.

Les interactions médicamenteuses avec la désipramine et la paroxétine ont été étudiées dans des essais cliniques contrôlés avec une association de dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) que celles du présent médicament; les résultats de l'étude sont présentés ci-dessous. Aucune autre interaction médicamenteuse avec des substrats du CYP2D6 n'a fait l'objet d'une étude systématique.

Désipramine (substrat du CYP2D6)

L'antidépresseur tricyclique désipramine est métabolisé essentiellement par le CYP2D6. Une étude de l'interaction médicamenteuse a été menée entre une association dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) et la désipramine 25 mg. La dose de l'association de dextrométhorphan/quinidine a augmenté les taux de désipramine à l'état d'équilibre d'un facteur huit environ. L'utilisation concomitante de NUEDEXTA et d'ATC n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Paroxétine (inhibiteur et substrat du CYP2D6)

L'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) paroxétine est métabolisé essentiellement par le CYP2D6 et est également un puissant inhibiteur du CYP2D6. Dans une étude d'interaction médicamenteuse, une association dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) a été ajoutée à la paroxétine à l'état d'équilibre. L'exposition à la paroxétine (ASC_{0-24}) a augmenté d'un facteur 1,7 et la C_{max} d'un facteur 1,5. Si NUEDEXTA et la paroxétine sont prescrits simultanément, la dose initiale de paroxétine doit être réduite. La dose de paroxétine peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique; cependant, une posologie de plus de 35 mg/jour n'est pas recommandée.

Antagonistes du récepteur du NMDA (mémantine)

Le dextrométhorphan et la mémantine sont tous deux des antagonistes du récepteur du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui pourraient théoriquement induire un effet additif au niveau des récepteurs du

NMDA et potentiellement augmenter l'incidence des effets indésirables. Une étude d'interaction médicamenteuse a été menée entre une association dextrométhorphan/quinidine à des doses plus élevées (dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg) et la mémantine à raison de 20 mg/jour. Il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan et de dextrophan avant et après l'administration de mémantine et il n'y avait pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de la mémantine ni avant ni après l'administration de l'association dextrométhorphan/quinidine. Les concentrations plasmatiques de quinidine avaient augmenté de 20 à 30 % au moment de l'ajout de mémantine. Aucune interaction pharmacodynamique n'a été observée.

Digoxine et autres substrats de la P-glycoprotéine

La quinidine est un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Une administration concomitante de quinidine et de digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine, aboutit à des taux sériques de digoxine qui peuvent aller jusqu'au double. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent être étroitement surveillées chez les patients prenant en même temps NUEDEXTA et la dose de digoxine doit être réduite si nécessaire. D'autres **substrats de la P-gp, pour lesquels une diminution de la dose peut être envisagée, sont le ticagrélor et le dabigatran-étexilate.**

Alcool

La prudence doit être de mise lorsque ce médicament est pris en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, qui pourraient augmenter le risque d'effets indésirables, comme la somnolence et les vertiges.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de NUEDEXTA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal (rats et lapins) ont mis évidence une toxicité pour le développement, notamment une tératogénicité et une embryolétalité (voir rubrique 5.3).

Ce médicament pouvant être nocif pour le fœtus, il n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer, n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

La quinidine est excrétée dans le lait maternel et on ne sait pas si le dextrométhorphan est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par NUEDEXTA, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Dans les études précliniques, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles. (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NUEDEXTA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être mis en garde concernant la possibilité d'effets sur le système nerveux central, tels que somnolence, vertiges et syncope ou des troubles de la vision (voir rubrique 4.8); il convient de leur conseiller de ne pas conduire ou utiliser des machines si ces symptômes se manifestent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de NUEDEXTA a été étudiée dans une étude multicentrique en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines, incluant 326 patients atteints de

labilité émotionnelle du SPB et d'une sclérose latérale amyotrophique (60 %) ou d'une sclérose en plaques (40 %), avec une phase d'extension ouverte de suivi, avec un sous-groupe de patients de cette étude (253 patients) sur une durée de 84 jours supplémentaires.

Les effets indésirables (EI) le plus fréquemment signalés sont des troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhées, nausées), des troubles du système nerveux (tels que vertiges, maux de tête, somnolence) et de la fatigue.

Des effets indésirables graves ont été signalés pour NUEDEXTA; il s'agit de spasticité musculaire, de dépression respiratoire et d'une diminution de la saturation en oxygène dans le sang.

Dix patients ont arrêté le traitement reçu au cours de l'étude, en raison d'EI et chez un de ces patients à cause d'un EI grave (aggravation de la spasticité musculaire).

Synthèse des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables considérés au moins comme pouvant être associés au traitement par NUEDEXTA dans la phase contrôlée contre placebo et dans la phase d'extension ouverte de l'étude clinique susmentionnée, sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Très rare ($< 1/10,000$)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
	Rare	Anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété
	Rare	Bruxisme, état confusionnel, humeur déprimée, dépression, désorientation, éveil matinal précoce, affect abrasé, hallucination, comportement impulsif, indifférence, insomnie, agitation, sommeil perturbé
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, maux de tête, somnolence
	Peu fréquent	Dysgueusie, hypersomnie, spasticité musculaire, syncope, chute
	Rare	Trouble de l'équilibre, coordination anormale, dysarthrie, dysfonctionnement moteur, paresthésie, paraparésie, sédation
Affections oculaires	Rare	Diplopie, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Mal des transports, acouphène
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, électrocardiogramme avec allongement de l'intervalle QT
	Rare	• Infarctus du myocarde, palpitations, extrasystoles ventriculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	• Épistaxis, douleur pharyngolaryngée, dépression respiratoire, rhinorrhée, bâillements
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées, nausées

	Peu fréquent	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale, flatulence, gêne gastrique, vomissements
	Rare	Selles anormales, dyspepsie, gastrite, hypoesthésie orale, paresthésie orale, proctalgie, langue sèche
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (GGT, ASAT, ALAT)
	Rare	Cholélithiase, augmentation de la bilirubine sanguine, tests fonctionnels hépatiques anormaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption
	Rare	Érythème, hyperhidrose, hypoesthésie faciale, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Spasmes musculaires
	Rare	Raideur musculo-squelettique, myalgie, douleur dans le cou, douleurs aux extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Troubles sexuels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Asthénie, irritabilité
	Rare	Gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine, frissons, sensation de chaleur, troubles de la démarche, symptômes grippaux, pyrexie, diminution de la saturation en oxygène
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rare	Lésion squelettique

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'évaluation et le traitement du surdosage reposent sur l'expérience acquise avec les composants individuels, le dextrométhorphan et la quinidine. Le métabolisme du dextrométhorphan est inhibé par la quinidine, de sorte que les effets indésirables du surdosage dus à NUEDEXTA pourraient être plus sévères et plus persistants comparés à ceux du surdosage du dextrométhorphan seul.

Pendant le développement de ce médicament, des associations dextrométhorphan/quinidine contenant des doses jusqu'à 6 fois plus élevées pour le dextrométhorphan et jusqu'à 12 fois plus élevées pour la quinidine ont été étudiées. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées légères à modérées, des vertiges et des maux de tête.

Dextrométhorphan

Les effets indésirables du surdosage du dextrométhorphan sont les suivants: nausées, vomissements, stupeur, coma, dépression respiratoire, crises d'épilepsie, tachycardie, hyperexcitabilité et psychose toxique. D'autres effets indésirables sont l'ataxie, le nystagmus, la dystonie, la vision trouble et des modifications des réflexes musculaires. Le dextrométhorphan peut augmenter le risque de syndrome

sérotoninergique et ce risque est accru par le surdosage, en particulier en cas d'association avec d'autres agents sérotoninergiques, des ISRS ou des antidépresseurs tricycliques.

Quinidine

Les effets indésirables les plus importants des surdosages aigus sont des arythmies ventriculaires et de l'hypotension. D'autres signes et symptômes de surdosage peuvent être des vomissements, des diarrhées, des acouphènes, la perte de l'audition des hautes fréquences, des vertiges, une vision trouble, la diplopie, la photophobie, des maux de tête, la confusion mentale et le délire.

Alors que les doses thérapeutiques de quinidine pour le traitement de l'arythmie cardiaque ou de la malaria sont en général plus de 10 fois plus élevées que la dose de quinidine présente dans ce médicament, une arythmie cardiaque potentiellement fatale, notamment des torsades de pointes, peuvent survenir pour des expositions à la quinidine qu'il est possible d'atteindre en cas de surdosage de NUEDEXTA.

Traitement du surdosage

Quinidine

Le traitement des effets cardiaques (tachycardie ventriculaire polymorphe avec instabilité hémodynamique (notamment des torsades de pointes) est soit une cardioversion immédiate soit une stimulation auriculaire rapide (*overdrive*) immédiate. D'autres anti-arythmiques à activités de classe I (procaïnamide) ou de classe III doivent (si possible) être évités. Le traitement de l'hypotension et des autres signes et symptômes doit s'orienter vers des mesures symptomatiques et de soutien.

L'administration de charbon actif à la dose conventionnelle de 1 g/kg toutes les 2 à 6 heures en suspension dans 8 ml/kg d'eau du robinet peut augmenter l'élimination systémique de la quinidine; cette mesure doit être évitée en présence d'une occlusion intestinale. Des méthodes comme l'acidification des urines et la dialyse n'ont pas démontré de bénéfice. Des médicaments qui retardent l'élimination de la quinidine (cimétidine, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, diurétiques thiazides) doivent être supprimés sauf s'ils sont absolument nécessaires.

Dextrométhorphan

Le traitement du surdosage du dextrométhorphan doit s'orienter vers des mesures symptomatiques et de soutien. Le lavage gastrique peut être utile.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments du système nerveux; code ATC: N07XX59

Le bromhydrate de dextrométhorphan est le composant pharmacologiquement actif, qui agit sur le système nerveux central (SNC). Le sulfate de quinidine est un inhibiteur spécifique du métabolisme oxydatif dépendant du CYP2D6, utilisé pour augmenter la biodisponibilité systémique du dextrométhorphan.

Mécanisme d'action

Le mécanisme exact des effets thérapeutiques que le dextrométhorphan exerce chez les patients atteints de labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire n'est pas connu. La quinidine augmente les taux plasmatiques de dextrométhorphan par inhibition compétitive du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), qui catalyse une voie majeure de biotransformation du dextrométhorphan.

Effets pharmacodynamiques

Le dextrométhorphan est un agoniste du récepteur sigma 1 et un antagoniste non compétitif du récepteur du NMDA. De plus, il présente une affinité pour le transporteur de la sérotonine (SERT) et pour le récepteur 5-HT1B/D. En se liant aux récepteurs du NMDA, sigma 1, SERT et 5-HT1B/D, le dextrométhorphan est censé exercer un effet modulateur sur la neurotransmission dans lequel interviennent le glutamate, des monoamines (notamment la sérotonine), ainsi qu'une fonction de canal ionique.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de l'association dextrométhorphan/quinidine dans le traitement de la labilité émotionnelle du SPB a été démontrée dans trois études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées, en double aveugle, menées chez des sujets souffrant de SPB avec une sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou une sclérose en plaques (SEP) sous-jacente. Les patients éligibles présentaient un diagnostic de labilité émotionnelle du SPB se définissant par des épisodes involontaires et incontrôlables de rire et/ou de pleurs, qui sont incongrus ou disproportionnés par rapport à l'état émotionnel ou à l'humeur du patient.

Dans toutes les études, les critères d'évaluation de l'efficacité étaient «le nombre des épisodes de rire et des pleurs» (épisodes SPB) et les scores sur l'échelle d'évaluation de la labilité du Centre d'études neurologiques (CNS-LS, *Center for Neurologic Studies - Lability Scale*), questionnaire auto-administré validé de 7 items, qui fournit une mesure quantitative de la fréquence et de la sévérité des troubles émotionnels du SPB. Les scores CNS-LS s'échelonnent de 7 au minimum (absence de symptômes) à 35 au maximum.

- Étude pivot (07-AVR-123)

Dans cette étude contrôlée contre placebo de 12 semaines, 326 sujets atteints de labilité émotionnelle du SPB avec une SLA ou une SEP sous-jacente ont été randomisés pour recevoir NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, (n = 107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n = 110) ou un placebo (n = 109) pendant 12 semaines.

Les sujets étaient âgés de 25 à 80 ans, avec un âge moyen de 51 ans environ. Près de 74 % étaient d'origine caucasienne, 4 % d'origine noire, 1 % d'origine asiatiques et 19 % d'origine hispanique. 60 % des sujets avaient une SLA sous-jacente et 40 % une SEP sous-jacente. Tous les sujets présentaient des symptômes de labilité émotionnelle du SPB cliniquement importants, quantifiés par un score sur l'échelle CNS-LS de 13 ou plus.

Le taux quotidien d'épisodes de labilité émotionnelle du SPB en ligne de base (calculé à partir du nombre total d'épisodes rapportés pour un prétraitement d'une durée allant jusqu'à 7 jours) était de 4,7 dans le groupe NUEDEXTA 23 mg/9 mg, de 6,8 dans le groupe NUEDEXTA 15 mg/9 mg et de 4,5 dans le groupe placebo.

Les scores CNS-LS en ligne de base étaient de 19,8 dans le groupe NUEDEXTA 23 mg/9 mg, de 21,0 dans le groupe NUEDEXTA 15 mg/9 mg et de 19,9 dans le groupe placebo.

Pour évaluer les données à long terme, 253 sujets qui avaient terminé la phase de l'étude en double aveugle ont pu choisir d'entrer dans une phase d'extension ouverte, pour recevoir NUEDEXTA 23 mg /9 mg pendant 84 jours supplémentaires.

La fréquence des épisodes de SPB telle que mesurée par le «nombre des épisodes» dans les deux groupes de traitement par NUEDEXTA a diminué de façon significative tout au long de la durée de l'étude avec une baisse incrémentale respectivement de 47 % et 49 % par rapport au placebo ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons).

La moyenne des moindres carrés des scores CNS-LS était significativement réduite à la fin du traitement dans les deux groupes de traitement, par comparaison avec le placebo (réduction de 8,2 points pour NUEDEXTA 23 mg /9 mg, réduction de 7,5 points pour NUEDEXTA 15 mg /9 mg,

réduction de 5,7 points pour le placebo). La valeur de p pour NUEDEXTA 23 mg /9 mg vs placebo était p = 0,0002 et pour NUEDEXTA 15 mg /9 mg vs placebo elle était p = 0,008.

La phase ouverte de 12 semaines de l'étude (pendant laquelle tous les sujets ont reçu NUEDEXTA 23 mg / 9 mg), a montré une persistance de l'effet observé pendant la période contrôlée contre placebo.

- Études réalisées avec des associations dextrométhorphan / quinidine à des doses plus élevées

Deux études supplémentaires de phase III ont été menées en utilisant une association plus fortement dosée de dextrométhorphan 23 mg/quinidine 26 mg. La dose plus élevée de quinidine utilisée dans ces études aurait dû entraîner une exposition au dextrométhorphan environ 1,6 fois supérieure qu'avec NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg.

La première étude, d'une durée de 4 semaines, incluait des sujets atteints de labilité émotionnelle du SPB avec une SLA sous-jacente et la seconde étude, d'une durée de 12 semaines, incluait des sujets avec une SEP sous-jacente. Dans les deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité, le score CNS-LS, et le critère secondaire d'évaluation, le «nombre des épisodes de rire et de pleurs» présentaient une réduction statistiquement significative sous l'effet de l'association dextrométhorphan/quinidine.

Une étude de tolérance ouverte d'une durée de 12 mois, menée également avec l'association dextrométhorphan 23 mg /quinidine 26 mg à des doses plus élevées, incluait 553 sujets atteints de SPB associé à trente-quatre affections neurologiques différentes. Environ 30 % des participants à l'étude avaient un diagnostic autre que de SLA ou de SEP, notamment d'attaque cérébrale, de lésion cérébrale traumatique, de maladie de Parkinson, de maladie d'Alzheimer et d'autres démences, de sclérose latérale primaire, de paralysie bulbaire progressive et de paralysie supranucléaire progressive. Seules des données de sécurité ont été collectées dans cette étude; aucune nouveau signe concernant la sécurité n'a été identifié.

- Études d'évaluation des effets cardiaques

L'effet de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (pour 7 doses consécutives) sur l'allongement de l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée approfondie de l'intervalle QT, randomisée, en double aveugle (sauf pour la moxifloxacine), contrôlée contre placebo et témoin positif (400 mg de moxifloxacine) chez 50 femmes et hommes volontaires sains à jeun présentant un génotype de métaboliseur rapide (MR) par le CYP2D6. Les modifications moyennes de l'allongement de l'intervalle QTcF étaient de 6,8 ms pour NUEDEXTA 23 mg/ 9 mg et de 9,1 ms pour le témoin positif de référence (moxifloxacine). La différence maximale moyenne (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) par rapport au placebo après correction pour la ligne de base était de 10,2 (12,6) ms. Cette dose d'essai est appropriée pour représenter l'exposition à l'état d'équilibre chez les patients présentant un phénotype de métabolisant extensif par le CYP2D6.

Les effets de doses suprathérapeutiques de dextrométhorphan /quinidine (23 mg /26 mg et 46 mg / 53 mg, pour 7 doses consécutives) sur l'allongement de l'intervalle QTc ont été évalués dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, de conception croisée, avec un bras témoin positif ouvert supplémentaire (400 mg de moxifloxacine) chez 36 volontaires sains. Les différences maximales moyennes (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) par rapport au placebo après correction pour la ligne de base étaient de 10,2 (14,6) et de 18,4 (22,7) ms après des doses de dextrométhorphan/quinidine respectivement de 23 mg /26 mg et 46 mg /53 mg. Les doses suprathérapeutiques sont appropriées pour représenter les augmentations de l'exposition à la quinidine dues aux interactions entre les médicaments et aux dysfonctionnements des organes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec NUEDEXTA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique

dans l'indication autorisée de labilité émotionnelle du SPB (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après des doses uniques et répétées de l'association de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, les sujets présentaient une augmentation d'un facteur 20 environ de l'exposition au dextrométhorphan par rapport aux sujets ayant reçu du dextrométhorphan sans quinidine.

Après des doses répétées de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg et de NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de dextrométhorphan sont atteintes environ 3 à 4 heures après la prise et les concentrations plasmatiques maximales de quinidine sont atteintes environ 2 heures après la prise.

Chez les métaboliseurs rapides, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-12} du dextrométhorphan et du dextrophan augmentaient à mesure que les doses de dextrométhorphan augmentaient de 15 mg à 23 mg et les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-12} de la quinidine étaient similaires.

La C_{max} plasmatique moyenne de la quinidine après la prise de NUEDEXTA 15 mg / 9 mg deux fois par jour chez les sujets atteints de labilité émotionnelle du SPB était égale à 1 à 3 % des concentrations thérapeutiques associées à l'efficacité anti-arythmique (2 à 5 µg/mL).

NUEDEXTA peut être pris indépendamment des repas, car les aliments ne modifient pas l'exposition au dextrométhorphan et à la quinidine de façon significative.

Distribution

Après administration du produit d'association, la liaison aux protéines reste essentiellement la même qu'après l'administration des composants individuels. Le dextrométhorphan est lié aux protéines à environ 60 à 70 % et la quinidine à environ 88 à 89 %.

Biotransformation et élimination

Le dextrométhorphan est rapidement métabolisé par le CYP2D6 en son métabolite principal, le dextrophan, qui est rapidement glucuroné et éliminé par voie rénale. Le composant quinidine de NUEDEXTA sert à inhiber sélectivement le métabolisme oxydatif dépendant du CYP2D6 du dextrométhorphan, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan. En présence de quinidine, le métabolisme oxydatif dépendant du CYP3A4 est supposé jouer un plus grand rôle dans l'élimination du dextrométhorphan.

Après administration de NUEDEXTA 23 mg / 9 mg à 14 métabolisants extensifs, la demi-vie d'élimination du dextrométhorphan était de 18,8 heures et la demi-vie d'élimination de la quinidine était de 9,6 heures.

La quinidine est métabolisée par le CYP3A4. Il existe plusieurs métabolites hydroxylés de la quinidine. Le métabolite principal est la 3-hydroxyquinidine, qui est considérée comme présentant une activité pharmacologique au moins égale à la moitié de celle de la quinidine en ce qui concerne les effets cardiaques, tels que l'allongement de l'intervalle QT. Il y a actuellement des données limitées concernant l'ampleur de l'effet des inhibiteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la quinidine et de ses métabolites, y compris le potentiel d'accumulation à l'état d'équilibre.

Lorsque le pH urinaire est inférieur à 7, environ 20 % de la quinidine administrée apparaît inchangée dans l'urine, mais cette fraction ne diminue que de 5 % lorsque l'urine est plus alcaline. La clairance rénale fait intervenir à la fois la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active, modérée par la réabsorption tubulaire (pH-dépendante).

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan et de dextrophan sont proportionnelles à la dose de dextrométhorphan en présence d'une dose fixe de quinidine, telle que celle contenue dans NUDEXTA. Les concentrations plasmatiques de quinidine sont proportionnelles à la dose de quinidine.

Études *in vitro* des interactions avec le CYP P450

Les potentiels d'inhibition ou d'induction du cytochrome P450 *in vitro* du dextrométhorphan et de la quinidine ont été évalués sur des microsomes humains. Le dextrométhorphan n'inhibait (inhibition < 20 %) aucune des isoenzymes testées: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains à des concentrations allant jusqu'à 5 µM. La quinidine n'inhibait pas (inhibition < 30 %) les CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4 dans les microsomes humains à des concentrations allant jusqu'à 5 µM. La quinidine inhibait le CYP2D6 à une concentration inhibitrice maximale à 50 % (IC50) de moins de 0,05 µM. Ni le dextrométhorphan ni la quinidine n'induisait les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 dans des hépatocytes humains à des concentrations allant jusqu'à 4,8 µM.

Études *in vitro* des interactions avec des transporteurs

Sur la base des résultats d'études de l'inhibition de transporteurs, des interactions médicamenteuses associées à l'inhibition par le dextrométhorphan des transporteurs P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ou BSEP ne sont pas attendues pendant le traitement par NUDEXTA. Il a été montré que le dextrométhorphan **est un inhibiteur léger/modéré du transporteur OCT1 *in vitro***. **L'importance clinique de cette observation pour les médicaments qui sont des substrats de l'OCT1, comme la metformine, n'est pas connue.**

Sur la base de références de la littérature, des interactions médicamenteuses résultant de l'inhibition par la quinidine des transporteurs OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 et MATE2-K ne sont pas attendues.

Populations spéciales

Patients âgés

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine n'ont pas été étudiées systématiquement chez les sujets âgés (de **65 ans** et plus), bien que des sujets de cet âge aient été inclus dans le programme clinique (14 % de sujets de 65 ans et plus, 2 % de sujets de 75 ans et plus).

Une analyse pharmacocinétique de population chez 170 sujets (148 sujets de moins de 65 ans et 22 sujets de 65 ans et plus) ayant reçu l'association dextrométhorphan 23 mg / quinidine 26 mg a donné des résultats pharmacocinétiques similaires chez des sujets de moins de 65 ans et des sujets âgés de 65 ans et plus.

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population sur la base de données de 109 sujets (75 hommes; 34 femmes) n'a pas montré de différences apparentes entre les sexes concernant les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine.

Race

Une analyse pharmacocinétique de population par race chez 109 sujets (21 caucasiens; 71 hispaniques; 18 noirs) n'a pas montré de différences raciales apparentes concernant les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine.

Insuffisance rénale

Dans l'étude d'une dose de l'association dextrométhorphan 23 mg / quinidine 26 mg administrée deux fois par jour à 12 sujets, présentant une insuffisance rénale légère (CLCR 50 à 80 mL/mn) ou

modérée (CLCR 30 à 50 mL/mn) (6 patients dans chaque groupe), comparés à 9 sujets sains (de même sexe, âge et fourchette de poids que les sujets insuffisants rénaux), les sujets présentaient peu de différence concernant les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan / quinidine par comparaison avec celles des sujets sains. Un ajustement de la dose n'est donc pas nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'association dextrométhorphan / quinidine n'a pas été étudiée chez des patients insuffisants rénaux sévères.

Insuffisance hépatique

Dans l'étude d'une dose de l'association dextrométhorphan 23 mg / quinidine 26 mg administrée deux fois par jour à 12 sujets, présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (comme indiqué par la méthode Child-Pugh; 6 patients dans chaque groupe) comparés à 9 sujets sains (de même sexe, âge et fourchette de poids que les sujets insuffisants hépatiques), les sujets insuffisants hépatiques modérés présentaient des valeurs d'ASC, de C_{max} et de clairance du dextrométhorphan similaires à celles des sujets sains. L'insuffisance hépatique légère à modérée avait peu d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la quinidine. La clairance de la quinidine reste inchangée, malgré une augmentation du volume de distribution qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination. Les patients insuffisants hépatiques modérés présentaient une fréquence accrue d'effets indésirables. Par conséquent, un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques légers et modérés, bien qu'une surveillance supplémentaire des effets indésirables doive être envisagée chez les patients insuffisants hépatiques modérés. Une augmentation de la dose, si elle est justifiée, doit être mise en place avec précaution chez ces patients. Ni le dextrométhorphan seul ni l'association dextrométhorphan/quinidine n'ont été évalués chez des patients insuffisants hépatiques sévères.

Caractéristiques pharmacogénomiques

Le composant quinidine est destiné à inhiber le CYP2D6, de façon à obtenir une exposition plus élevée au dextrométhorphan, par comparaison avec celle obtenue lorsque le dextrométhorphan est administré seul. Environ 7 à 8 % des personnes d'origine caucasienne, 3 à 6 % des personnes d'origine africaine noire, 2 à 3 % des personnes d'origine arabe et 1 à 2 % des personnes d'origine asiatique n'ont en général pas la capacité de métaboliser des substrats du CYP2D6 et sont classées comme métaboliseurs lents (ML). Il n'est pas attendu que le composant quinidine contribue à l'efficacité de NUEDEXTA chez les sujets ML, mais des effets indésirables du composant quinidine restent possibles.

Environ 1 à 10 % des personnes d'origine caucasienne, 5 à 30 % des personnes d'origine africaine noire, 12 à 40 % des personnes d'origine arabe et 1 % des personnes d'origine asiatique présentent une augmentation de l'activité métabolique pour les substrats du CYP2D6 et sont classées comme métaboliseurs ultra-rapides (MU). Chez ces patients MU, le dextrométhorphan est rapidement métabolisé, d'où des concentrations subthérapeutiques potentiellement plus faibles.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association dextrométhorphan/quinidine chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées (voir rubrique 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de danger particulier de génotoxicité ou de potentiel carcinogène, ni de baisse de la fertilité.

Dans des études de la toxicité embryofœtale et sur le développement (rats et lapins) menées avec l'association bromhydrate de dextrométhorphan/sulfate de quinidine, des anomalies ont été observées à des doses moyennes et élevées, avec une ossification réduite induite par la dose la plus faible chez les rats, qui correspond à environ 1 et 50 fois la dose utilisée chez l'homme, qui est de 30/18 mg/jour sur une base en mg/m², respectivement. La dose sans effet observé chez les lapins est de 2 et 60 fois plus élevée que la dose recommandée chez l'homme (DRH).

Dans l'étude du développement pré- et post-natal, un léger retard de développement a été observé chez les petits pour les doses moyennes et élevées. La survie et le poids des petits étaient légèrement diminués par la dose la plus faible, ce qui correspond à environ 1 et 50 fois la dose humaine de 30/18 mg/kg sur une base en mg/m², pour le dextrométhorphahe et la quinidine respectivement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

Croscarmellose de sodium
Cellulose, microcristalline
Silice, colloïdale anhydre
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Vernis shellac (estérifié à 20 %)
Propylène glycol
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant. Chaque flacon est conditionné dans une boîte en carton.
Taille de l'emballage: 60 gélules

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/833/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House
237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions de pharmacovigilance requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si la soumission d'un PSUR et de la mise à jour d'un PGR coïncident, ils peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement du médicament dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) conviendra d'un programme de formation avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, suite à la discussion et à l'accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre dans lequel NUEDEXTA est commercialisé, au moment du lancement et après celui-ci, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire NUEDEXTA aient reçu les articles suivants:

- Résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- Matériel de formation pour les professionnels de santé (PDS)
- Cartes d'alerte médicale

Le matériel de formation pour les PDS doit les aider à collecter et évaluer des détails pertinents sur le patient concernant les co-morbidités préexistantes et les traitements concomitants avant l'instauration du traitement par NUEDEXTA. De plus, le matériel de formation destiné aux PDS doit fournir les informations suivantes sur les problèmes de sécurité et les mesures nécessaires pour réduire les risques:

- Utilisation hors AMM
- Réactions allergiques
- Effets cardiaques (allongement de l'intervalle QT), y compris
- maladies cardiovasculaires préexistantes et déséquilibres électrolytiques cliniquement importants
- Interactions médicamenteuses, notamment celles avec des substrats et des inhibiteurs du CYP2D6
- Syndrome sérotoninergique
- Co-administration d'un puissant inhibiteur du CYP3A4
- Usage détourné et abusif du médicament

Le carte d'alerte médicale du patient doit être remise à tous les patients, avec pour instruction de la garder en permanence sur eux. La carte doit contenir des informations avertissant tout PDS amené à soigner les patients qu'ils sont sous traitement par NUEDEXTA.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON CONTENANT LE FLACON (60 gélules) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

dextrométhorpane / quinidine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorpane monohydraté, équivalent à 15,41 mg de dextrométhorpane et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/833/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON (60 gélules) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

dextrométhorphan / quinidine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté, équivalent à 15,41 mg de dextrométhorphan et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/833/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON CONTENANT LE FLACON (60 gélules) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg gélules****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg hard gélules

dextrométhorpane / quinidine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorpane monohydraté, équivalent à 23,11 mg de dextrométhorpane et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/833/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON (60 gélules) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg gélules****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg gélules

dextrométhorphan / quinidine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté, équivalent à 23,11 mg de dextrométhorphan et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/833/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR – NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules: BOÎTE DE 13 GÉLULES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

dextrométhorphan / quinidine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient du bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté, équivalent à 15,41 mg de dextrométhorphan et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

13 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage oral.

Pour sortir les gélules:

1. Presser et maintenir les languettes en haut et en bas (▼▲)
2. Sortir la carte en la tirant vers la droite (➤)

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/833/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDES**

POCHETTE DE LA PLAQUETTE (13 gélules) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

dextrométhorphan / quinidine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

JOURS 1 à 7

Jour 1

Jour 2

Jour 3

Jour 4

Jour 5

Jour 6

Jour 7

DÉBUT JOUR 8

Jour 8

Jour 9

Jour 10

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules

NUEDEXTA 23 mg/9 mg gélules

dextrométhorphan / quinidine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que NUEDEXTA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NUEDEXTA
3. Comment prendre NUEDEXTA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NUEDEXTA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NUEDEXTA et dans quel cas est-il utilisé?

NUEDEXTA est une association de deux principes actifs.

- le dextrométhorphan, qui agit sur le cerveau;
- la quinidine, qui augmente la quantité de dextrométhorphan dans votre corps, en bloquant la dégradation du dextrométhorphan par le foie.

NUEDEXTA est utilisé pour le traitement de la labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire (SPB) chez l'adulte. Le SPB est une maladie neurologique qui se caractérise par des épisodes involontaires et incontrôlables de rire et/ou de pleurs, qui ne correspondent pas à votre état émotionnel ou à votre humeur.

NUEDEXTA peut aider à réduire la fréquence de ces épisodes du SPB.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NUEDEXTA?

Ne prenez pas NUEDEXTA

- si vous êtes allergique au dextrométhorphan, à la quinidine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous avez des antécédents de diminution du nombre de cellules sanguines dus à la quinidine, la quinine ou la méfloquine (cela peut entraîner une tendance à saigner ou à avoir des bleus plus facilement qu'à la normale);
- si vous avez des antécédents de maladie du foie (hépatite) due à la quinidine
- si vous avez des antécédents d'une maladie appelée syndrome lupique, due à la quinidine (cela peut provoquer des douleurs articulaires, une éruption de la peau, une sensibilité excessive de la peau au soleil et une sensation générale de malaise);
- si vous prenez déjà des médicaments contenant de la quinidine, de la quinine ou de la méfloquine. Ce sont des médicaments utilisés pour le traitement de la malaria ou des problèmes de rythme cardiaque;
- si vous avez un problème cardiaque appelé «bloc cardiaque complet» ou «syndrome d'intervalle QT long» ou si vous avez eu un problème avec votre coeur appelé «torsades de pointes»;

- si vous prenez un médicament *appelé thioridazine*, qui est utilisé pour les maladies mentales, mais qui peut aussi agir sur le coeur;
- si vous prenez ou avez pris, pendant les deux dernières semaines, certains médicaments pour la dépression, appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), comme la phénelzine et le moclobémide.

Si vous avez des doutes, demandez à votre médecin si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin avant de prendre et après avoir pris NUEDEXTA si:

- vous-même ou un membre de votre famille avez actuellement ou avez déjà eu une maladie ou des problèmes cardiaques quelconques. Ce médicament peut modifier le rythme du coeur. Si vous avez certains problèmes cardiaques ou si vous prenez actuellement d'autres médicaments, NUEDEXTA peut ne pas vous convenir ou votre médecin peut vouloir surveiller votre activité cardiaque lorsque vous commencez le traitement par NUEDEXTA;
- vous présentez des symptômes tels que palpitations ou évanouissement, qui peuvent être des signes de problèmes cardiaques;
- vous développez des symptômes de réaction allergique, tels que gonflement de la gorge ou de la langue, difficulté à respirer, vertiges, fièvre, éruption ou urticaire après avoir pris ce médicament;
- vous avez des symptômes tels que des bleus, des saignements sous la peau, des saignements du nez et/ou des gencives, car cela peut être un signe d'une diminution du nombre de cellules dans le sang, appelées plaquettes (thrombocytopénie);
- vous développez des symptômes tels qu'un jaunissement de la peau ou des yeux, une couleur foncée des urines, des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, des douleurs abdominales et de la fièvre, car cela peut être un signe d'hépatite (inflammation du foie) induite par le médicament;
- vous avez une maladie appelée myasthenia gravis (une maladie neuromusculaire auto-immune provoquant une faiblesse des muscles et de la fatigabilité);
- vous avez des problèmes de foie ou de rein. Selon la gravité de vos problèmes, votre médecin jugera si ce médicament est adapté à votre cas et vous surveiller plus étroitement pour détecter des effets secondaires;
- vous avez tendance à tomber. Ce médicament peut provoquer des vertiges et votre médecin discutera des précautions appropriées pour diminuer le risque de chutes;
- vous avez eu un jour une maladie grave appelée «syndrome sérotoninergique», qui peut être provoquée par certains médicaments, par exemple des antidépresseurs. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent de l'agitation, une pression artérielle élevée, des spasmes musculaires et des contractions, une température corporelle élevée, une transpiration excessive, des frissons et des tremblements;
- vous avez des antécédents d'usage abusif de médicaments. Votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter des signes d'usage détourné ou abusif de NUEDEXTA.

Arrêtez de prendre NUEDEXTA et demandez immédiatement une consultation médicale si l'un des symptômes ci-dessus apparaît.

Enfants et adolescents

NUEDEXTA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et NUEDEXTA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est très important d'informer votre médecin si vous avez pris l'un des médicaments de la liste ci-dessous, car ces médicaments ne doivent jamais être pris pendant que vous prenez NUEDEXTA:

- médicaments contenant de la quinidine, quinine ou méfloquine. Ce sont des médicaments utilisés pour le traitement de la paludisme ou des problèmes de rythme cardiaque;

- la thioridazine, un médicament utilisé pour le traitement de la schizophrénie et la psychose, qui peut agir sur le cœur;
- certains médicaments pour la dépression, appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO, par exemple la phénelzine et le moclobémide). Ne prenez pas NUEDEXTA si vous avez pris ces antidépresseurs pendant les deux dernières semaines et attendez au moins 14 jours après avoir arrêté NUEDEXTA, avant de commander un IMAO.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter des effets indésirables:

- médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole;
- médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH et le SIDA, comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, l'amprenavir, le fosamprenavir;
- médicaments utilisés pour le traitement d'infections bactériennes, notamment la tuberculose, contenant de la clarithromycine, de la télithromycine, de l'érythromycine et de la rifampicine;
- médicaments utilisés pour le traitement de différentes maladies cardiaques, comme le diltiazem, le vérapamil, la digoxine, le flécaïnide et les bêta-bloquants (tels que le métoprolol);
- médicaments utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements pendant une chimiothérapie et après une chirurgie, comme l'aprépitant;
- certains médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, notamment la nortriptyline, la désipramine, la paroxétine, l'imipramine et l'amitriptyline, la néfazodone;
- **le millepertuis, un médicament à base de plante utilisé pour le traitement de la dépression;**
- médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques, comme l'halopéridol, la perphénazine, l'aripiprazole et la chlorpromazine;
- certains médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins chez les patients souffrant de maladies cardiaques et présentant un risque d'accident cérébro-vasculaire, comme le ticagrélor et le dabigatran-étexilate;
- le tamoxifène, utilisé pour le traitement **ou la prévention de certains cancers;**
- l'atomoxétine, utilisée pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH);
- médicaments pour réduire la douleur et/ou la toux, comme la codéine et l'hydrocodone;
- médicaments pour le traitement de l'épilepsie ou crises convulsives, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital.

Votre médecin vous surveillera étroitement pour détecter vos effets secondaires et/ou peut devoir ajuster la dose de l'autre médicament ou de NUEDEXTA.

NUEDEXTA pris avec des aliments, des boissons et de l'alcool

Vous ne devez pas boire du jus de pamplemousse ni manger du pamplemousse pendant que vous prenez NUEDEXTA, car il peut augmenter la probabilité d'effets secondaires graves.

Soyez prudent si vous consommez de l'alcool pendant que vous prenez NUEDEXTA, car cela peut augmenter le risque d'effets secondaires tels que les vertiges et la somnolence.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ou si vous n'utilisez pas de contraception fiable, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Comme NUEDEXTA peut être nocif pour votre enfant à naître, son utilisation n'est pas recommandée si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, n'utilisant pas de contraception. Votre médecin discutera avec vous des risques et des bénéfices de l'utilisation de ce médicament dans ces situations.

On ne sait pas si les principes actifs de NUEDEXTA sont excrétés dans le lait maternel. Votre médecin décidera si vous devez prendre ces médicaments pendant que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NUEDEXTA peut donner des vertiges. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines.

NUEDEXTA contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre NUEDEXTA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Début du traitement (4 premières semaines):

Votre médecin commencera votre traitement avec NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules, que vous devez prendre comme suit:

- pendant les sept premiers jours du traitement: une gélule par jour, à prendre le matin.
- pendant les huit jours de traitement suivants: deux gélules par jour, une le matin et une le soir, espacées de 12 heures.

Après 4 semaines:

Votre médecin vous évaluera en détail. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut décider:

- soit de continuer le traitement par NUEDEXTA 15 mg/9 mg gélules,
- soit de vous donner une dose plus élevée et de vous prescrire NUEDEXTA 23 mg/9 mg gélules.

Indépendamment du dosage de NUEDEXTA qui aura été prescrit:

- poursuivez le traitement avec: deux gélules par jour (une gélule toutes les 12 heures).

Utilisation chez les personnes âgées

Aucun ajustement de la dose de NUEDEXTA n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Comment prendre NUEDEXTA

La gélule doit être prise par voie orale (par la bouche) avec ou sans aliments, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque vous prenez deux gélules en 24 heures, vous devez espacer les doses de 12 heures environ.

Si vous avez pris plus de NUEDEXTA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû, demandez immédiatement conseil à votre médecin.

Les effets indésirables observés avec ce médicament peuvent survenir plus souvent ou peuvent s'aggraver et votre médecin peut faire réaliser des examens et vous surveiller plus étroitement.

Les symptômes du surdosage du dextrométhorphan sont les suivants: nausées, vomissements, stupeur, coma, dépression respiratoire, crises d'épilepsie, augmentation du rythme cardiaque, hyperexcitabilité et psychose toxique. D'autres effets peuvent être une perte de coordination des mouvements (ataxie), des mouvements involontaires des yeux (nystagmus), une contraction trop intense des muscles (dystonie), une vision trouble et des modifications des réflexes musculaires. Le dextrométhorphan peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique (*voir Avertissements et précautions et Effets indésirables éventuels*).

Les symptômes du surdosage de la quinidine sont des battements irréguliers du cœur et une pression artérielle faible et peuvent également inclure: vomissements, diarrhée, sifflement dans les oreilles, perte de l'audition des hautes fréquences, vertiges, vision trouble, vision double, augmentation de la

sensibilité de yeux à la lumière, maux de tête, confusion et délire (caractérisé par une perte d'attention, une perte de mémoire, une désorientation, une difficulté à parler).

Si vous oubliez de prendre NUEDEXTA

Si vous oubliez de prendre 1 gélule ou plus, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez votre prochaine dose au moment où vous la prenez d'habitude et assurez-vous que 12 heures environ se sont écoulées entre deux doses.

Si vous arrêtez de prendre NUEDEXTA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord avec votre médecin, même si vous commencez à vous sentir mieux. L'arrêt du traitement peut faire réapparaître les symptômes.

Si vous vous posez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables sont légers à modérés. Cependant, certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent un traitement.

Parlez-en immédiatement à votre médecin si vous ressentez des symptômes graves, notamment de l'agitation, une pression artérielle élevée, des spasmes et des contractions musculaires, une température corporelle élevée, une transpiration excessive, des frissons et des tremblements. Cela peut être un signe de maladie grave appelée «syndrome sérotoninergique».

Informez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des signes suivants:

- raideur excessive des muscles (spasticité)
- respiration excessivement lente ou courte (dépression respiratoire) et/ou si vous devenez bleu.

Les effets secondaires les plus couramment rapportés sont les suivants: troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhées, nausées), troubles du système nerveux (tels que vertiges, maux de tête, somnolence) et fatigue.

Si vous ressentez un des effets ci-dessus, arrêtez de prendre les gélules et parlez-en immédiatement à votre médecin.

Une liste de tous les autres effets indésirables est fournie ci-après:

Effets indésirables fréquents

(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhées, nausées
- vertiges, maux de tête, somnolence
- fatigue

Effets indésirables peu fréquents

(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- diminution de l'appétit
- anxiété
- modification du goût (dysgueusie), somnolence (hypersomnie), spasticité musculaire, évanouissement (syncope), chute
- mal des transports ou du mouvement, sifflement dans les oreilles (acouphène)
- problèmes cardiaques, tels que battements du cœur faibles, rapides ou irréguliers ou résultats modifiés à l'électrocardiogramme (ECG – allongement de l'intervalle QT)
- douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, gaz (flatulence), gêne gastrique, vomissements

- augmentations des enzymes du foie (GGT, ASAT, ALAT)
- éruption cutanée
- spasmes musculaires
- faiblesse (asthénie), irritabilité

Effets indésirables rares

(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- perte d'appétit (anorexie)
- grincement de dents (bruxisme), confusion, humeur déprimée, dépression, désorientation (p. ex. difficulté à percevoir le temps, la direction et à reconnaître les personnes et les lieux), éveil matinal précoce, expressivité émotionnelle réduite (affect abasé), hallucination, comportement impulsif, indifférence, insomnie, agitation, sommeil perturbé
- trouble de l'équilibre, coordination anormale, difficultés à parler (dysarthrie), troubles du mouvement, fourmillements et picotements / picotement ou engourdissements (paraesthésie), perte de sensation ou de la force dans les membres inférieurs (paraparésie), sédation
- vision double, vision trouble
- crise cardiaque (infarctus du myocarde), palpitations cardiaques
- saignements du nez, mal de gorge, respiration trop lente ou courte (dépression respiratoire), nez qui coule, bâillements
- selles anormales, indigestion, inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite), engourdissement et sensation anormale dans la bouche, douleur rectale, langue sèche
- calculs biliaires, augmentation des taux de bilirubine dans le sang, tests anormaux de la fonction du foie
- rougeur de la peau (érythème), transpiration excessive (hyperhidrose), perte de sensation ou engourdissement du visage, sueurs nocturnes
- raideur musculaire et articulaire, douleurs musculaires (myalgie), douleur dans le cou, douleurs dans les membres
- envie anormalement fréquente d'uriner le jour
- trouble sexuel
- gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine, frissons, sensation de chaleur, troubles de la démarche (difficulté à marcher), symptômes grippaux, fièvre, diminution des taux d'oxygène dans le sang
- fractures osseuses (lésion squelettique)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NUEDEXTA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon, la plaquette et le carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NUEDEXTA

- Les principes actifs sont les suivants:
chaque gélule de NUEDEXTA 15 mg/9 mg contient du bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté, équivalent à 15,41 mg de dextrométhorphan et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8,69 mg de quinidine.

Chaque gélule de NUEDEXTA 23 mg/9 mg contient du bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté, équivalent à 23.11 mg de dextrométhorphan et du sulfate de quinidine dihydraté, équivalent à 8.69 mg de quinidine.

- Les autres composants sont les suivants: croscarmellose de sodium, cellulose microcristalline, silice colloïdale, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge(E172), encre d'impression (vernis shellac, propylène glycol, dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que NUEDEXTA et contenu de l'emballage extérieur

Chaque flacon est composé de polyéthylène de haute densité (PED) et muni d'un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant et contient 60 gélules. Chaque flacon est conditionné dans une boîte en carton.

Seulement pour NUEDEXTA 15 mg/9 mg: boîtes de plaquettes constituées d'un film transparent à base de PVC, scellées par une feuille d'aluminium et contenant 13 gélules. Chaque plaquette est conditionnée dans une pochette. Cette plaquette est destinée à être utilisée pour les 10 premiers jours de traitement.

Description:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg est une gélule de gélatine de couleur rouge brique, de taille 1, avec «DMQ / 20-10» imprimé à l'encre blanche sur la gélule.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg est une gélule de gélatine de couleur rouge brique, de taille 1, avec «DMQ / 30-10» imprimé à l'encre blanche sur la gélule et trois bandes blanches autour de la circonférence.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road
N3 3LF London
Royaume-Uni

Dernière mise à jour la présente notice: {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>