

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula dura contém 119,1 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Cápsula de gelatina cor de tijolo vermelho, tamanho 1, com a indicação “DMQ / 20-10” impressa a tinta branca na cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O NUEDEXTA está indicado para o tratamento sintomático da labilidade pseudobulbar (LPB) em adultos (ver secção 4.4). A eficácia só foi estudada em doentes com esclerose lateral amiotrófica ou esclerose múltipla subjacente (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada é NUEDEXTA 15 mg/9 mg uma vez por dia. O calendário recomendado de titulação da dose é descrito abaixo:

- **Semana 1 (dia 1-7):**
O doente deve tomar uma cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, uma vez por dia, de manhã, nos 7 dias iniciais.
- **Semanas 2-4 (dia 8-28):**
O doente deve tomar uma cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, com 12 horas de intervalo, durante 21 dias.
- **A partir da Semana 4:**
Se a resposta clínica com NUEDEXTA 15 mg/9 mg for adequada, a dose tomada nas semanas 2-4 deve ser continuada.

Se a resposta clínica com NUEDEXTA 15 mg/9 mg for inadequada, o médico deve prescrever NUEDEXTA 23 mg/9 mg, a tomar duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, com 12 horas de intervalo.

A dose diária máxima a partir da semana 4 é NUEDEXTA 23 mg/9 mg, duas vezes por dia.

No caso de falhar a toma de uma dose, os doentes não devem tomar uma dose adicional, mas sim a dose seguinte prescrita, à hora habitual. Não podem ser tomadas mais de 2 cápsulas em qualquer período de 24 horas, com 12 horas entre cada dose.

Populações especiais

Doentes idosos

Os estudos clínicos não incluíram um número suficiente de doentes com ≥ 65 anos de idade que permitisse determinar de forma conclusiva se apresentam respostas diferentes em termos de eficácia e segurança. Uma análise farmacocinética da população revelou uma farmacocinética semelhante nos doentes < 65 anos de idade e nos doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ou hepático ligeira a moderada (ver secção 4.4). Contudo, na medida em que se observou uma tendência para uma incidência aumentada de reações adversas nos doentes com compromisso hepático moderado, mostra-se aconselhável proceder a uma monitorização adicional das reações adversas nestes doentes. Nos doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min/1,73 m²), é necessário avaliar os potenciais riscos associados à utilização deste medicamento com base na necessidade médica (ver secção 5.2).

Genótipo da CYP2D6

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com uma enzima CYP2D6 não funcional, conhecidos como metabolizadores fracos (MF). Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com uma atividade aumentada da CYP2D6, conhecidos como metabolizadores ultra rápidos (MU), ver secção 5.2. Na eventualidade de uma resposta clínica adequada, consulte o calendário recomendado de titulação da dose.

População pediátrica

Não existe utilização relevante do NUEDEXTA na população pediátrica para o tratamento sintomático da labilidade pseudobulbar.

Modo de administração

As cápsulas devem ser tomadas por via oral aproximadamente à mesma hora todos os dias. Quando se tomam duas cápsulas no espaço de 24 horas, o intervalo posológico recomendado é de 12 horas. As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com antecedentes de trombocitopenia induzida por quinidina, quinina ou mefloquina, hepatite, depressão da medula óssea ou síndrome do tipo lúpus (ver secção 4.4).

Doentes a receber tratamento concomitante com quinidina, quinina ou mefloquina (ver secção 4.5).

Doentes com um intervalo QT prolongado, síndrome congénita de QT longo ou antecedentes sugestivos de taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* (ver secção 4.4).

Doentes a receber tratamento concomitante com tioridazina, um medicamento que prolonga significativamente o intervalo QT e é metabolizado essencialmente pela CYP2D6. A interação com o NUEDEXTA pode resultar num efeito aumentado no intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5).

Doentes com bloqueio auriculoventricular (AV) completo sem *pacemakers* implantados ou em doentes em alto risco de bloqueio AV completo (ver secção 4.4).

Doentes a tomar inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou que tomaram IMAO nos 14 dias anteriores devido ao risco de interações medicamentosas graves e possivelmente fatais, incluindo síndrome da serotonina. O tratamento com um IMAO só deve ser iniciado pelo menos 14 dias após a suspensão da toma do NUEDEXTA (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Nuedexta é adequado apenas para o tratamento da LPB e não para outras causas de labilidade emocional. A LPB é uma consequência de doenças neurológicas que afetam o cérebro ou de lesão cerebral e é definida por episódios de expressões emocionais involuntárias e incontroáveis de riso e/ou choro que são incongruentes ou desproporcionais relativamente ao estado emocional ou estado de humor do doente. Antes do início do tratamento com o Nuedexta, os doentes devem ser avaliados na íntegra para confirmar o diagnóstico da LPB. É essencial para o diagnóstico a presença de uma patologia neurológica subjacente conhecida por causar LPB, e a confirmação de que os episódios de expressão emocional são incongruentes ou desproporcionais relativamente ao estado emocional ou estado de humor do doente.

Trombocitopenia

A quinidina em doses mais altas do que no NUEDEXTA pode causar trombocitopenia imunomediada que pode ser grave ou fatal. Desconhece-se o risco de trombocitopenia em associação com a dose mais baixa de quinidina do NUEDEXTA. Sintomas não específicos, como sensação de cabeça vazia, arrepios, febre, náuseas e vômitos, podem anteceder ou ocorrer com a trombocitopenia. O NUEDEXTA deve ser suspenso de imediato no caso da ocorrência de trombocitopenia, exceto se a trombocitopenia não estiver claramente relacionada com o medicamento. Do mesmo modo, este medicamento não deve ser reiniciado em doentes sensibilizados devido à possibilidade de ocorrência de trombocitopenia mais rápida e mais grave do que o episódio original. Não deve ser utilizado no caso de suspeita de trombocitopenia imunomediada provocada por substâncias ativas estruturalmente aparentadas, incluindo quinina e mefloquina, devido à possibilidade de ocorrência de sensibilidade cruzada. Habitualmente, mas nem sempre, observa-se uma resolução da trombocitopenia associada à quinidina no espaço de alguns dias após a suspensão do medicamento sensibilizador.

Outras reações de hipersensibilidade

A quinidina em doses mais altas tem também sido associada a uma síndrome do tipo lúpus que envolve poliartrite, por vezes com um teste positivo de anticorpos antinucleares. Outras associações incluem erupção na pele, broncospasmo, linfadenopatia, anemia hemolítica, vasculite, uveíte, angioedema, agranulocitose, a síndrome de sicca, mialgia, elevação dos níveis séricos das enzimas da musculatura esquelética e pneumonite. O dextrometorfano pode também estar associado a reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, angioedema e dispneia.

Hepatotoxicidade

Foi notificada a ocorrência de hepatite, incluindo hepatite granulomatosa, em doentes a receber quinidina, geralmente durante as primeiras semanas da terapêutica. A febre pode ser um sintoma, podendo também ocorrer trombocitopenia ou outros sinais de hipersensibilidade. Exceto se for claro que não está relacionado com o tratamento, o NUEDEXTA deve ser suspenso no caso da ocorrência de hepatite. Observa-se uma remissão da maioria dos casos quando a quinidina é retirada.

Efeitos cardíacos

O NUEDEXTA tem potencial para causar prolongamento do intervalo QTc e, por conseguinte, taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes*. É necessário corrigir a hipocalcemia e a

hipomagnesemia antes do início da terapêutica, e os níveis séricos de potássio e magnésio devem ser monitorizados durante o tratamento, se clinicamente indicado. Ao iniciar o tratamento com o NUEDEXTA em doentes com risco de prolongamento do intervalo QT, deve proceder-se a uma avaliação eletrocardiográfica (ECG) do intervalo QT no nível inicial e 2 horas após a administração da primeira dose em jejum (aproxima-se do T_{max} de quinidina). Isto inclui doentes com antecedentes familiares de anomalia do intervalo QT, medicamentos administrados de forma concomitante que prolongam o intervalo QT e doentes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e/ou disfunção ventricular esquerda (DVE). É maior a probabilidade de presença de HVE e DVE nos doentes com hipertensão crónica, doença arterial coronária conhecida ou antecedentes de AVC.

Os medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT e são essencialmente metabolizados pela CYP2D6 (ver abaixo) constituem uma potencial preocupação específica. A utilização concomitante de tioridazina está contraindicada (ver secção 4.3). É necessário tomar precauções ao administrar o NUEDEXTA em associação com flecainida, clorpromazina e haloperidol. É necessário avaliar o efeito da associação no intervalo QTc do doente por meio de ECG pré-dose e pós-dose.

O ECG deve ser reavaliado se os fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT mudarem significativamente durante o tratamento com o NUEDEXTA. Se os doentes sofrerem sintomas que possam ser indicativos da ocorrência de arritmias cardíacas (por exemplo, síncope ou palpitações), o NUEDEXTA deve ser suspenso enquanto se aguardar uma avaliação adicional do doente.

Utilização concomitante de substratos/inibidores da CYP2D6

A quinidina do NUEDEXTA inibe a CYP2D6 em doentes nos quais a CYP2D6 não está, de outra forma, geneticamente ausente ou com atividade fraca (“Metabolizadores fracos da CYP2D6”, ver “Farmacogenómica” na secção 5.2). Devido a este efeito na CYP2D6, a acumulação das substâncias ativas originais e/ou a não formação de metabolitos ativos podem afetar a segurança e/ou eficácia dos medicamentos utilizados de forma concomitante com o NUEDEXTA que são metabolizados pela CYP2D6 (ver secção 4.5). Os medicamentos que dependem do metabolismo da CYP2D6, sobretudo aqueles com um índice terapêutico relativamente estreito, devem, de um modo geral, ser evitados durante o tratamento com o NUEDEXTA, devendo os doentes ser informados desse facto. Quando é considerada necessária a utilização concomitante de um substrato da CYP2D6, a dose do substrato da CYP2D6 deve ser reduzida conforme adequado, de acordo com a farmacocinética do substrato envolvido (ver secção 4.5). Uma análise dos medicamentos atuais do doente constitui uma parte essencial da avaliação dos doentes para os quais o tratamento com o NUEDEXTA é proposto.

Síndrome da serotonina

Quando o NUEDEXTA é utilizado com outros medicamentos serotoninérgicos, o risco de “síndrome da serotonina” pode ser maior devido a interações farmacodinâmicas. Os sintomas da síndrome da serotonina incluem estado mental alterado, hipertensão, irrequietude, mioclonia, hipertermia, hiperreflexia, diáforese, arrepios e tremores. O tratamento deve ser suspenso no caso da ocorrência destes sintomas. A associação com IMAO está contraindicada (ver secção 4.3). Os antidepressivos tricíclicos (ATC, por exemplo, desipramina, nortriptilina, imipramina, amitriptilina) são metabolizados pela CYP2D6 e, por conseguinte, estão igualmente sujeitos a interações farmacocinéticas com a quinidina. Considerando as interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, não se recomenda a utilização concomitante do NUEDEXTA e de ATC devido ao risco elevado de síndrome da serotonina (ver secção 4.5). Devem ser tomadas precauções se os doentes forem tratados concomitantemente com inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).

Tonturas

O NUEDEXTA pode causar tonturas (ver secção 4.8). Devem ser tomadas precauções para reduzir o risco de quedas, sobretudo no caso dos doentes com deficiência motora que afeta a marcha ou um histórico de quedas.

Efeitos anticolinérgicos da quinidina

Os doentes devem ser monitorizados em termos de agravamento do estado clínico se tiverem miastenia grave ou outras patologias que possam ser afetadas de forma adversa pelos efeitos anticolinérgicos.

Abuso e dependência do fármaco

O dextrometorfano é um antagonista do NMDA não competitivo e de baixa afinidade e um agonista do recetor sigma-1 que não foi estudado de forma sistemática no animal ou no homem em termos de potencial de abuso, tolerância ou dependência física. Contudo, têm sido notificados casos de abuso do dextrometorfano, essencialmente em adolescentes.

Devido à possibilidade de abuso do dextrometorfano, os médicos devem avaliar os doentes em termos de antecedentes de abuso de fármacos, e observar esses doentes de perto para a deteção de sinais de uso incorreto ou abuso (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumentos da dose e comportamento dedicado à obtenção do fármaco).

Além disso, a manutenção do efeito clínico do NUEDEXTA no doente deve ser monitorizado de forma regular e a longo prazo relativamente à sua tolerabilidade, por forma a determinar o benefício continuado do medicamento.

Advertência relativamente à lactose

O NUEDEXTA contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

IMAO

O NUEDEXTA é contraindicado com inibidores da monoamina oxidase (IMAO), como fenelzina e moclobemida, ou em doentes que tomaram IMAO nos 14 dias anteriores devido ao risco de síndrome da serotonina (ver secção 4.3).

Inibidores da CYP3A4

A quinidina é metabolizada pela CYP3A4. É de esperar que a administração concomitante de medicamentos que inibem a CYP3A4 aumente os níveis plasmáticos da quinidina, o que pode aumentar o risco relativamente ao prolongamento do intervalo QTc. Durante o tratamento com o NUEDEXTA, os inibidores fortes e moderados da CYP3A4 devem ser evitados. Estes incluem, entre outros, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, su no de toranja e verapamil. Caso se considere necessário o tratamento concomitante com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4, recomenda-se que seja realizada uma avaliação eletrocardiográfica (ECG) do intervalo QT antes da administração do NUEDEXTA e, subsequentemente, num(em) ponto(s) temporal(is) adequado(s).

Indutores das enzimas hepáticas

A quinidina é metabolizada pela CYP3A4. Os indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipericão/*Hypericum perforatum*) poderão acelerar o metabolismo da quinidina, o que resulta em concentrações plasmáticas mais baixas e, por conseguinte, numa inibição diminuída da CYP2D6. Isto pode levar a concentrações plasmáticas mais baixas e potencialmente subterapêuticas do dextrometorfano e a uma eficácia diminuída do NUEDEXTA.

Substratos da CYP2D6

A quinidina é um inibidor potente da CYP2D6. Por conseguinte, o tratamento com o NUEDEXTA poderá resultar em níveis plasmáticos elevados e na acumulação de medicamentos administrados de

forma concomitante que são sujeitos a um metabolismo exaustivo pela CYP2D6. Os substratos da CYP2D6 incluem determinados bloqueadores beta, como metoprolol, antipsicóticos como haloperidol, perfenazina e aripiprazol, antidepressivos como nortriptilina, imipramina, amitriptilina e desipramina, o tamoxifeno quimioterapêutico e a atomoxetina, um inibidor da transportador da noradrenalina. A tioridazina, um substrato da CYP2D6 que prolonga igualmente o intervalo QT, está contraindicada (ver secção 4.3). A utilização concomitante da flecainida, cloropromazina ou haloperidol, substratos da CYP2D6 que também prolongam o intervalo QT, requer precaução (ver secção 4.4).

No caso de pró-fármacos cujas ações são mediadas pelos metabolitos produzidos pela CYP2D6 (por exemplo, codeína e hidrocodona, cujos efeitos analgésicos e antitússicos são aparentemente mediados pela morfina e hidromorfona, respetivamente), a eficácia pode ser substancialmente reduzida pelo NUEDEXTA devido à inibição da CYP2D6 e, por conseguinte, à formação deficiente do metabolito ativo.

As interações medicamentosas com a desipramina e a paroxetina foram estudadas em ensaios clínicos controlados com uma associação de doses mais altas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) do que as existentes neste medicamento. Os resultados do estudo são descritos abaixo. Nenhuma outra interação medicamentosa com substratos da CYP2D6 foi investigada de forma sistemática.

Desipramina (substrato da CYP2D6)

A desipramina, um antidepressivo tricíclico, é metabolizada essencialmente pela CYP2D6. Realizou-se um estudo sobre a interação medicamentosa entre uma dose de associação mais alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) e desipramina 25 mg. A dose de associação de dextrometorfano/quinidina aumentou em cerca de oito vezes os níveis de desipramina em estado estacionário. A utilização concomitante do NUEDEXTA e dos ATC não é recomendada (ver secção 4.4).

Paroxetina (inibidor e substrato da CYP2D6)

A paroxetina, um inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS), é metabolizada principalmente pela CYP2D6, sendo igualmente um inibidor potente da CYP2D6. Num estudo sobre a interação medicamentosa, adicionou-se uma dose de associação mais alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) à paroxetina em estado estacionário. A exposição à paroxetina (AUC_{0-24}) aumentou 1,7 vezes e a C_{max} aumentou 1,5 vezes. No caso da prescrição concomitante do NUEDEXTA e da paroxetina, a dose inicial da paroxetina deve ser reduzida. A dose da paroxetina pode, então, ser ajustada com base na resposta clínica. Contudo, não se recomenda uma dosagem superior a 35 mg/dia.

Antagonistas do recetor NMDA (memantina)

Tanto o dextrometorfano como a memantina são antagonistas do recetor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) o que, teoricamente, pode resultar num efeito aditivo nos recetores NMDA e, potencialmente, numa incidência aumentada de reações adversas. Realizou-se um estudo sobre a interação medicamentosa entre uma dose de associação mais alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) e memantina 20 mg/dia. Não se observou uma diferença significativa a nível das concentrações plasmáticas do dextrometorfano e do dextrometorfano antes e após a administração da memantina, não se tendo verificado qualquer efeito nas concentrações plasmáticas da memantina antes e depois da administração da associação dextrometorfano/quinidina. Quando a memantina foi adicionada, as concentrações plasmáticas de quinidina aumentaram entre 20 e 30%. Não se tornaram visíveis interações farmacodinâmicas.

Digoxina e outros substratos da glicoproteína P

A quinidina é um inibidor da glicoproteína P. A administração concomitante de quinidina com digoxina, um substrato da glicoproteína P, resulta em níveis séricos da digoxina que poderão chegar a atingir o dobro. As concentrações plasmáticas da digoxina devem ser monitorizadas de perto nos doentes que estiverem a tomar o NUEDEXTA de forma concomitante e a dose de digoxina deve ser

reduzida conforme necessário. O ticagrelor e o dabigatran-etexilato são outros substratos da glicoproteína P para os quais poderá ser considerada uma redução da dose.

Álcool

Devem ser tomadas precauções quando este medicamento é tomado em associação com álcool ou outros medicamentos de ação central passíveis de aumentar o risco de reações adversas, como sonolência e tonturas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de NUEDEXTA em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais (ratos e coelhos) revelaram toxicidade de desenvolvimento incluindo teratogenicidade e embrioletalidade (ver secção 5.3).

Na medida em que pode causar lesões fetais, este medicamento não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

A quinidina é excretada no leite humano e desconhece-se se o dextrometorfano é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com o NUEDEXTA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não se observou qualquer efeito na fertilidade em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de NUEDEXTA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser avisados sobre o potencial para efeitos relacionados com o SNC, como sonolência, tonturas e síncope ou deficiência visual (ver secção 4.8), e aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas no caso da ocorrência destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de NUEDEXTA foi investigada num estudo multicêntrico em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, ao longo de 12 semanas, em 326 doentes com LPB e ELA (60%) ou EM (40%) subjacentes e numa fase de extensão de acompanhamento sem ocultação com um subgrupo de doentes deste estudo (253 doentes), por um período adicional de 84 dias.

As reações adversas notificadas com mais frequência são doenças gastrointestinais (como diarreia e náuseas), doenças do sistema nervoso (como tonturas, dores de cabeça e sonolência) e fadiga.

Foram notificadas reações adversas graves com o NUEDEXTA: espasticidade muscular, depressão respiratória e diminuição da saturação de oxigénio no sangue.

Dez doentes abandonaram o tratamento do estudo devido a reações adversas medicamentosas (RAM), um dos quais devido a uma RAM grave (espasticidade muscular agravada).

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas consideradas como estando, pelo menos, possivelmente relacionadas com o tratamento com o NUEDEXTA na fase controlada por placebo e na fase de extensão sem ocultação do

estudo clínico supramencionado são enumeradas abaixo por classe de sistemas de órgãos e por frequência.

- muito frequentes ($\geq 1/10$)
- frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- muito raras ($< 1/10\ 000$)

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Redução do apetite
	Raras	Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Ansiedade
	Raras	Bruxismo, estado de confusão, humor deprimido, depressão, desorientação, despertar de madrugada, embotamento afetivo (expressividade emocional reduzida), alucinações, comportamento impulsivo, indiferença, insónias, irrequietude, perturbação do sono
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, dores de cabeça, sonolência
	Pouco frequentes	Disgeusia, hipersónia, espasticidade muscular, síncope, queda
	Raras	Perturbação do equilíbrio, coordenação anormal, disartria, distúrbio motora, parestesia, paraparesia, sedação
Afeções oculares	Raras	Diplopia, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Cineose, zumbidos
Cardiopatias	Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau, eletrocardiograma com intervalo QT prolongado
	Raras	Enfarte do miocárdio, palpitações, extrassístoles ventriculares
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raras	Epistaxe, dor faringolaríngea, depressão respiratória, rinorreia, bocejo
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas
	Pouco frequentes	Dor abdominal (de barriga), obstipação (prisão de ventre), boca seca, flatulência, desconforto na zona do estômago, vômitos
	Raras	Fezes anormais, dispepsia, gastrite, hipoestesia oral, parestesia oral, proctalgia, língua seca
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Enzimas hepáticas aumentadas (GGT, AST, ALT)
	Raras	Colelitíase, bilirrubina sanguínea aumentada, teste da função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção na pele
	Raras	Eritema, hiperhidrose, hipoestesia facial, suores noturnos
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Espasmos musculares
	Raras	Rigidez musculoesquelética, mialgia, dor cervical, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Raras	Polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama	Raras	Disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Astenia, irritabilidade
	Raras	Desconforto no peito, dor torácica, arrepios, sensação de calor, perturbações na marcha, doença do tipo gripal, pirexia, saturação de oxigénio diminuída
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Raras	Lesões esqueléticas

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A avaliação e tratamento da sobredosagem baseiam-se na experiência com os componentes individuais, dextrometorfano e quinidina. O metabolismo do dextrometorfano é inibido pela quinidina, de tal modo que as reações adversas da sobredosagem causadas pelo NUEDEXTA poderão ser mais graves ou mais persistentes em comparação com a sobredosagem do dextrometorfano em monoterapia.

Durante o desenvolvimento deste medicamento, foram estudadas as associações de dose de dextrometorfano/quinidina contendo uma dose de dextrometorfano até seis vezes mais alta e uma dose de quinidina até doze vezes mais alta. As reações adversas mais frequentes foram náuseas, tonturas e dores de cabeça ligeiras a moderadas.

Dextrometorfano

As reações adversas da sobredosagem com dextrometorfano incluem náuseas, vômitos, torpor, coma, depressão respiratória, convulsões, taquicardia, hiperexcitabilidade e psicose tóxica. Outras reações adversas incluem ataxia, nistagmo, distonia, visão turva e alterações dos reflexos musculares. O dextrometorfano pode aumentar o risco de síndrome da serotonina e este risco aumenta com sobredosagem, sobretudo se tomado com outros agentes serotoninérgicos, ISRS ou antidepressivos tricíclicos.

Quinidina

As arritmias ventriculares e a hipotensão são os efeitos mais importantes da sobredosagem aguda. Outros sinais e sintomas de sobredosagem podem incluir vômitos, diarreia, zumbidos, perda de audição de alta frequência, vertigens, visão turva, diplopia, fotofobia, dores de cabeça, confusão e delírios.

Ainda que doses terapêuticas de quinidina para o tratamento da arritmia cardíaca ou malária sejam geralmente ≥ 10 vezes mais altas do que a dose de quinidina deste medicamento, podem ocorrer arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo *torsades de pointes*, com exposições à quinidina que são possíveis a partir da sobredosagem com o NUEDEXTA.

Tratamento da sobredosagem

Quinidina

O tratamento dos efeitos cardíacos (taquicardia ventricular polimórfica hemodinamicamente instável, incluindo *torsades de pointes*) é a cardioversão imediata ou a estimulação excessiva imediata. Se

possível, devem ser evitados outros antiarrítmicos com atividades de Classe I (procainamida) ou de Classe III. O tratamento da hipotensão e de outros sinais e sintomas deve ser direcionado para medidas sintomáticas e de suporte. A administração de carvão ativado na dose convencional de 1 g/kg, todas as 2 a 6 horas como uma suspensão espessa com 8 mL/kg de água da torneira, pode aumentar a eliminação sistêmica da quinidina. Estas medidas devem ser evitadas no caso da presença de um íleo. Métodos como acidificar a urina e diálise não têm qualquer benefício demonstrado. Os fármacos que atrasam a eliminação da quinidina (cimetidina, inibidores da anidrase carbônica, diuréticos tiazídicos) devem ser retirados, exceto se forem absolutamente necessários.

Dextrometorfano

O tratamento da sobredosagem com dextrometorfano deve ser direcionado para medidas sintomáticas e de suporte. A lavagem gástrica pode ser útil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX59

O bromidrato de dextrometorfano é a substância farmacologicamente ativa que atua no sistema nervoso central (SNC). O sulfato de quinidina é um inibidor específico do metabolismo oxidativo dependente da CYP2D6 utilizado para aumentar a biodisponibilidade sistêmica do dextrometorfano.

Mecanismo de ação

Desconhece-se o mecanismo exato por meio do qual o dextrometorfano exerce os seus efeitos terapêuticos em doentes com labilidade pseudobulbar. A quinidina aumenta os níveis plasmáticos do dextrometorfano ao inibir de forma competitiva o citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que catalisa uma importante via de biotransformação do dextrometorfano.

Efeitos farmacodinâmicos

O dextrometorfano é um agonista do recetor sigma-1 e um antagonista não competitivo do recetor NMDA. Além disso, tem afinidade para o transportador da serotonina (SERT) e para o recetor 5-HT1B/D. Através da sua ligação aos recetores NMDA, sigma-1, SERT e 5-HT1B/D, pensa-se que o dextrometorfano tem um efeito modulador na neurotransmissão que envolve o glutamato, as monoaminas (incluindo serotonina), bem como a função dos canais de iões.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do dextrometorfano/quinidina para o tratamento da LPB foi demonstrada em três ensaios clínicos aleatorizados, controlados, em dupla ocultação e multicêntricos em doentes com LPB com esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou esclerose múltipla (EM) subjacente. Os doentes elegíveis tinham um diagnóstico de LPB definido por episódios de expressões emocionais involuntárias e incontroláveis de riso e/ou choro que são incongruentes ou desproporcionais relativamente ao estado emocional ou estado de humor do doente.

Em todos os estudos, os parâmetros de avaliação final de eficácia foram “Contagem de episódios de riso e choro” (episódios de LPB) e pontuações dos participantes na Escala de labilidade - centro para estudos neurológicos (CNS-LS - *Center for Neurologic Studies - Lability Scale*), um questionário validado autoadministrado de sete itens, que proporciona uma medida quantitativa da frequência e gravidade da LPB. As pontuações no CNS-LS variam entre um mínimo de 7 (ausência de sintomas) e um máximo de 35.

- *Estudo essencial (07-AVR-123)*

Neste estudo de 12 semanas controlado por placebo, 326 doentes com LPB com ELA ou EM subjacente foram distribuídos aleatoriamente para receber NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) ou placebo (n=109) durante 12 semanas.

Os participantes tinham idades compreendidas entre os 25 e os 80 anos, com uma média de idades aproximada de 51 anos. Cerca de 74% eram de origem caucasiana, 4% de origem africana, 1% de origem asiática e 19% de origem hispânica. 60% dos participantes tinham ELA subjacente e 40% tinham EM subjacente. Todos os participantes apresentavam sintomas de LPB clinicamente relevantes, quantificados como pontuação na CNS-LS de 13 ou mais.

As taxas médias de episódios diários de LPB de nível inicial (calculadas a partir do número total de episódios notificados durante até 7 dias pré-tratamento) foram de 4,7 no grupo de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 no grupo de NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 4,5 no grupo do placebo.

As pontuações médias na CNS-LS de nível inicial foram de 19,8 no grupo de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 no grupo de NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 19,9 no grupo do placebo.

Para avaliar os dados a longo prazo, foi dada a 253 participantes que concluíram a fase do estudo em dupla ocultação a opção de entrarem numa fase de extensão sem ocultação, recebendo NUEDEXTA 23 mg/9 mg por 84 dias adicionais.

A frequência dos episódios de LPB medida pela “Contagem de Episódios” em ambos os grupos de tratamento do NUEDEXTA diminuiu significativamente ao longo do estudo por uma redução incremental de 47% e 49% relativamente ao placebo, respetivamente ($p < 0,0001$ no caso de ambas as comparações).

As pontuações médias na CNS-LS pelo método dos mínimos quadrados apresentaram-se significativamente reduzidas no final do tratamento em ambos os grupos de tratamento, em comparação com placebo (redução de 8,2 pontos para NUEDEXTA 23 mg/9 mg, redução de 7,5 pontos para NUEDEXTA 15 mg/9 mg e redução de 5,7 pontos para o placebo). O valor p para NUEDEXTA 23 mg/9 mg *versus* placebo correspondeu a $p=0,0002$ e, para NUEDEXTA 15 mg/9 mg *versus* placebo correspondeu a $p=0,008$.

A fase do estudo sem ocultação com a duração de 12 semanas (durante a qual todos os participantes receberam NUEDEXTA 23 mg/9 mg) demonstrou persistência do efeito observado no período controlado por placebo.

- Estudos com associações de dose mais alta de dextrometorfano/quinidina

Foram realizados dois estudos de fase III adicionais utilizando uma associação de dose mais alta de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg. A dose mais alta de quinidina utilizada nestes estudos teria resultado numa exposição cerca de 1,6 vezes mais elevada ao dextrometorfano, em comparação com NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

O primeiro foi um estudo de 4 semanas em doentes com LPB com ELA subjacente e o segundo foi um estudo de 12 semanas em doentes com EM subjacente. Em ambos os estudos, a medida de resultado primário, CNS-LS, e a medida de resultado secundário, “contagem de episódios de riso e choro”, diminuíram de forma estatisticamente significativa com a associação de dextrometorfano/quinidina.

Um estudo de segurança de 12 meses sem ocultação, utilizando também a associação de dose mais alta de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg, incluiu 553 doentes com LPB associada a trinta e quatro patologias neurológicas diferentes. Cerca de 30% dos participantes do estudo apresentavam diagnósticos diferentes de ELA e de EM, incluindo AVC, lesão cerebral traumática, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e outras demências, esclerose lateral primária, paralisia bulbar

progressiva e paralisia supranuclear progressiva. Neste estudo, só foram recolhidos dados de segurança; não foram identificados novos sinais de segurança.

- Estudos para avaliação dos efeitos cardíacos

O efeito de NUEDEXTA 23 mg/9 mg (durante 7 doses consecutivas) no prolongamento do intervalo QTc foi avaliado num estudo metódico do intervalo QT cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação (exceto no caso da moxifloxacina), controlado por placebo e controlo positivo (400 mg de moxifloxacina) em 50 homens e mulheres saudáveis e normais em jejum, com genótipo de metabolizador extenso (ME) da CYP2D6. As alterações médias do intervalo QTcF corresponderam a 6,8 ms com NUEDEXTA 23 mg/9 mg e a 9,1 ms com o controlo positivo de referência (moxifloxacina). A diferença média máxima (limite de confiança superior de 95%) relativamente ao placebo após a correção em relação ao nível inicial foi de 10,2 (12,6) ms. Esta dose de teste é adequada para representar a exposição em estado estacionário em doentes com fenótipo de metabolizador extenso da CYP2D6.

Os efeitos das doses supratrapéuticas da associação dextrometorfano/quinidina (23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, durante 7 dias consecutivos) no prolongamento do intervalo QTc foram avaliados num desenho aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, cruzado, com um braço adicional de controlo positivo sem ocultação (400 mg de moxifloxacina) em 36 voluntários saudáveis. As diferenças médias máximas (limite de confiança superior de 95%) relativamente ao placebo após correção em relação ao nível inicial corresponderam a 10,2 (14,6) e 18,4 (22,7) ms após doses de dextrometorfano/quinidina de 23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, respetivamente. As doses supratrapéuticas são adequadas para representar aumentos da exposição à quinidina causados por interações medicamentosas e disfunções orgânicas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com NUEDEXTA em todos os subgrupos da população pediátrica na LPB (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após doses de associação únicas e repetidas de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, os participantes apresentaram um aumento aproximado de 20 vezes na exposição ao dextrometorfano, em comparação com os participantes que receberam o dextrometorfano sem quinidina.

Após doses repetidas de NUEDEXTA 23 mg/9 mg e NUEDEXTA 15 mg/9 mg, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de dextrometorfano são atingidas no espaço de cerca de 3 a 4 horas após a dosagem e as concentrações plasmáticas máximas de quinidina são atingidas no espaço de cerca de 2 horas após a dosagem.

Nos metabolizadores extensos, os valores médios de C_{max} e AUC_{0-12} do dextrometorfano e dextrometorfano aumentaram na medida em que as doses de dextrometorfano aumentaram de 15 mg para 23 mg e os valores médios de C_{max} e AUC_{0-12} da quinidina foram semelhantes.

A C_{max} plasmática média de quinidina após NUEDEXTA 15 mg/9 mg duas vezes por dia em doentes com LPB correspondeu a 1-3% das concentrações terapêuticas associadas à eficácia antiarrítmica (2 a 5 µg/mL).

O NUEDEXTA pode ser tomado sem ter em conta as refeições, porque os alimentos não afetam significativamente a exposição ao dextrometorfano e à quinidina.

Distribuição

Após a administração do medicamento de associação, a ligação às proteínas mantém-se essencialmente idêntica à que se observa após a administração dos componentes individuais; o dextrometorfano liga-se em cerca de 60-70% às proteínas e a quinidina liga-se em cerca de 80-89% às proteínas.

Biotransformação e eliminação

O dextrometorfano é rapidamente metabolizado pela CYP2D6 no seu metabolito primário, o dextrorfano, o qual é rapidamente glicuronidado e eliminado por via renal. O componente quinidina do NUEDEXTA destina-se a inibir seletivamente o metabolismo oxidativo do dextrometorfano dependente da CYP2D6, aumentando desta forma as concentrações plasmáticas do dextrometorfano. Na presença de quinidina, pensa-se que o metabolismo oxidativo dependente da CYP3A4 desempenha um papel maior na eliminação do dextrometorfano.

Após a administração de NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 14 metabolizadores extensos, a semivida de eliminação do dextrometorfano foi de 18,8 horas e a semivida de eliminação da quinidina foi de 9,6 horas.

A quinidina é metabolizada pela CYP3A4. Existem diversos metabolitos hidroxilados da quinidina. O metabolito principal é a 3-hidroxiquinidina e, no que respeita aos efeitos cardíacos, como o prolongamento do intervalo QT, considera-se que a sua atividade farmacológica é pelo menos metade da da quinidina. Atualmente, existem dados limitados quanto à magnitude do efeito dos inibidores da CYP3A4 a nível dos parâmetros farmacocinéticos da quinidina e respectivos metabolitos, incluindo o potencial para acumulação em estado estacionário.

Quando o pH da urina é inferior a 7, cerca de 20% da quinidina administrada surge inalterada na urina, mas esta fração diminui para um valor tão baixo quanto 5% quando a urina é mais alcalina. A depuração renal envolve filtração glomerular e secreção tubular ativa, moderadas pela reabsorção tubular (dependente do pH).

Linearidade/não linearidade

As concentrações plasmáticas do dextrometorfano e do dextrorfano são proporcionais à dose do dextrometorfano na presença de uma dose fixa de quinidina, como a que está contida no NUEDEXTA. As concentrações plasmáticas da quinidina são proporcionais à dose de quinidina.

Estudos *in vitro* de interação com CYP P450

O potencial para o dextrometorfano e a quinidina inibirem ou induzirem o citocromo P450 *in vitro* foi avaliado em microsomas humanos. O dextrometorfano não inibiu (<20% de inibição) qualquer uma das isoenzimas testadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 em microsomas hepáticos humanos, em concentrações até 5 µM. A quinidina não inibiu (<30% de inibição) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4 em microsomas humanos, em concentrações até 5 µM. A quinidina inibiu a CYP2D6, com uma semiconcentração inibitória máxima (CI50) inferior a 0,05 µM. Nem o dextrometorfano nem a quinidina induziram a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 em hepatócitos humanos em concentrações até 4,8 µM.

Estudos *in vitro* de interação com o transportador

Com base nos resultados dos estudos de inibição do transportador, não se esperam interações medicamentosas relacionadas com a inibição por dextrometorfano da glicoproteína P, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ou BSEP durante o tratamento com o NUEDEXTA. Foi demonstrado que o dextrometorfano é um inibidor ligeiro/moderado do transportador OCT1 *in vitro*. Desconhece-se a relevância clínica desta observação para fármacos que são substratos do OCT1, como a metformina.

Com base em citações da literatura, não se esperam interações medicamentosas relacionadas em resultado da inibição pela quinidina de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 e MATE2-K.

Populações especiais

Doentes idosos

A farmacocinética da associação dextrometorfano/quinidina não foi investigada de forma sistemática nos doentes idosos (idade > 65 anos), apesar de esses participantes terem sido incluídos no programa clínico (14% ≥ 65 anos, 2% ≥ 75 anos).

Uma análise farmacocinética da população de 170 participantes (148 participantes < 65 anos de idade e 22 participantes ≥ 65 anos de idade) que receberam dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg revelou uma farmacocinética semelhante nos participantes < 65 anos de idade e ≥ 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população baseada em dados de 109 participantes (75 do sexo masculino; 34 do sexo feminino) não mostrou quaisquer diferenças manifestas entre os sexos no que respeita à farmacocinética de dextrometorfano/quinidina.

Raça

Uma análise farmacocinética da população relativamente à raça com 109 participantes (21 caucasianos; 71 hispânicos; 18 negros) não revelou quaisquer diferenças raciais manifestas no que respeita à farmacocinética do dextrometorfano/quinidina.

Compromisso renal

Num estudo de uma dose de associação de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg duas vezes por dia em 12 doentes com compromisso renal ligeiro (CLCR 50-80 mL/min) ou moderado (CLCR 30-50 mL/min) (6 cada), em comparação com 9 participantes saudáveis (com correspondência em termos de sexo, idade e peso aos participantes doentes), apenas se verificou uma pequena diferença a nível da farmacocinética da quinidina ou do dextrometorfano, em comparação com os participantes saudáveis. Por conseguinte, não é necessário um ajuste de dose na compromisso renal ligeiro ou moderado. A associação dextrometorfano/quinidina não foi estudada nos doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Num estudo de uma dose de associação de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg duas vezes por dia em 12 doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (conforme indicado pelo método de Child-Pugh; 6 cada), em comparação com 9 participantes saudáveis (com correspondência em termos de sexo, idade e peso aos participantes doentes), os participantes com compromisso hepático moderado apresentaram uma AUC, uma C_{max} e uma depuração semelhante à dos participantes saudáveis. O compromisso hepático ligeiro a moderado teve um efeito reduzido na farmacocinética da quinidina. A depuração da quinidina não é afetada, apesar de se observar um volume de distribuição aumentado que conduz a um aumento da semivida de eliminação. Os doentes com compromisso hepático moderado apresentaram uma frequência aumentada de reações adversas. Por conseguinte, o ajuste da dosagem não é necessário nos doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, ainda que se deva considerar monitorização adicional para a ocorrência de reações adversas nos doentes com compromisso hepático moderado. Caso se justifique, o aumento da dose deve ser levado a cabo com precaução nestes doentes. Nem o dextrometorfano em monoterapia, nem a associação dextrometorfano/quinidina foram avaliados em doentes com compromisso hepático grave.

Farmacogenómica

O componente quinidina destina-se a inibir a CYP2D6 para que se possa conseguir uma exposição mais elevada ao dextrometorfano, em comparação com a administração do dextrometorfano em monoterapia. Geralmente, cerca de 7-8% dos indivíduos de ascendência caucasiana, 3-6% de ascendência africana negra, 2-3% de ascendência árabe e 1-2% de ascendência asiática não são capazes de metabolizar os substratos da CYP2D6, sendo classificados como Metabolizadores Fracos

(MF). Não se espera que o componente quinidina contribua para a eficácia do NUEDEXTA nos MF, mas as reações adversas do componente quinidina continuam a ser possíveis.

Cerca de 1-10% dos indivíduos de ascendência caucasiana, 5-30% de ascendência africana negra, 12-40% de ascendência árabe e 1% de ascendência asiática apresentam uma atividade metabólica aumentada para os substratos da CYP2D6 e são classificados como Metabolizadores Ultra Rápidos (MU). Em tais doentes MU, o dextrometorfano é rapidamente metabolizado, o que conduz a concentrações mais baixas, potencialmente subterapêuticas.

População pediátrica

A farmacocinética da associação dextrometorfano/quinidina em doentes pediátricos não foi estudada (ver secção 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em termos de genotoxicidade, potencial carcinogénico ou diminuição da fertilidade.

Em estudos de toxicidade embriofetal e de desenvolvimento (ratos e coelhos) com bromidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina, observaram-se anomalias na dose média e na dose alta, com uma ossificação reduzida a partir da dose mais baixa nos ratos, o que corresponde a cerca de 1 e 50 vezes a dose humana de 30/18 mg/dia, numa base de mg/m², respetivamente. A dose sem efeito nos coelhos é 2 e 60 vezes mais alta do que a dose recomendada em seres humanos (RHD).

No estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal, observou-se um ligeiro atraso no desenvolvimento da descendência com as doses média e alta. Para o bromidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina, a sobrevivência das crias e o peso das crias diminuíram ligeiramente a partir da dose mais baixa, correspondendo a cerca de 1 e 50 vezes a dose humana de 30/18 mg/kg, numa base de mg/m², respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Croscarmelose sódica
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Lactose sob a forma monohidratada
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Verniz Shellac (20% esterificado)
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de polipropileno resistente à abertura por crianças. Cada frasco apresenta-se acondicionado numa embalagem.

Embalagem: 60 cápsulas

Blister de uma película transparente à base de PVC com selo em folha de alumínio. Cada blister apresenta-se acondicionado numa manga.

Embalagem: 13 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula dura contém 109,2 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Cápsula de gelatina cor de tijolo (vermelho), tamanho 1, com a indicação “DMQ / 30-10” impressa a tinta branca na cápsula e três faixas brancas à volta da circunferência.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O NUEDEXTA está indicado para o tratamento sintomático da labilidade pseudobulbar (LPB) em adultos (ver secção 4.4). A eficácia só foi estudada em doentes com esclerose lateral amiotrófica ou esclerose múltipla subiacente (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada é NUEDEXTA 15 mg/9 mg uma vez por dia. O calendário recomendado de titulação da dose é descrito abaixo:

- Semana 1 (dia 1-7):
O doente deve tomar uma cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, uma vez por dia, de manhã, nos 7 dias iniciais.
- Semanas 2-4 (dia 8-28):
O doente deve tomar uma cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg, duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, com 12 horas de intervalo, durante 21 dias.
- A partir da Semana 4:

Se a resposta clínica com NUEDEXTA 15 mg/9 mg for adequada, a dose tomada nas semanas 2-4 deve ser continuada.

Se a resposta clínica com NUEDEXTA 15 mg/9 mg for inadequada, o médico deve prescrever NUEDEXTA 23 mg/9 mg, a tomar duas vezes por dia, uma de manhã e outra à noite, com 12 horas de intervalo.

A dose diária máxima a partir da semana 4 é NUEDEXTA 23 mg/9 mg, duas vezes por dia.

No caso de falhar a toma de uma dose, os doentes não devem tomar uma dose adicional, mas sim a dose seguinte prescrita, à hora habitual. Não podem ser tomadas mais de 2 cápsulas em qualquer período de 24 horas, com 12 horas entre cada dose.

Populações especiais

Doentes idosos

Os estudos clínicos não incluíram um número suficiente de doentes com ≥ 65 anos de idade que permitisse determinar de forma conclusiva se apresentam respostas diferentes em termos de eficácia e segurança. Uma análise farmacocinética da população revelou uma farmacocinética semelhante nos doentes < 65 anos de idade e nos doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal e hepático

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ou hepático ligeira a moderada (ver secção 4.4). Contudo, na medida em que se observou uma tendência para uma incidência aumentada de reações adversas nos doentes com compromisso hepático moderado, mostra-se aconselhável proceder a uma monitorização adicional das reações adversas nestes doentes. Nos doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) ou compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min/1,73 m²), é necessário avaliar os potenciais riscos associados à utilização deste medicamento com base na necessidade médica (ver secção 5.2).

Genótipo da CYP2D6

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com uma enzima CYP2D6 não funcional, conhecidos como metabolizadores fracos (MF). Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com uma atividade aumentada da CYP2D6, conhecidos como metabolizadores ultra rápidos (MU), ver secção 5.2. Na eventualidade de uma resposta clínica adequada, consulte o calendário recomendado de titulação da dose.

População pediátrica

Não existe utilização relevante do NUEDEXTA na população pediátrica para o tratamento sintomático da labilidade pseudotumoral.

Modo de administração

As cápsulas devem ser tomadas por via oral aproximadamente à mesma hora todos os dias. Quando se tomam duas cápsulas no espaço de 24 horas, o intervalo posológico recomendado é de 12 horas. As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com antecedentes de trombocitopenia induzida por quinidina, quinina ou mefloquina, hepatite, depressão da medula óssea ou síndrome do tipo lúpus (ver secção 4.4).

Doentes a receber tratamento concomitante com quinidina, quinina ou mefloquina (ver secção 4.5).

Doentes com um intervalo QT prolongado, síndrome congénita de QT longo ou antecedentes sugestivos de taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes* (ver secção 4.4).

Doentes a receber tratamento concomitante com tioridazina, um medicamento que prolonga significativamente o intervalo QT e é metabolizado essencialmente pela CYP2D6. A interação com o NUEDEXTA pode resultar num efeito aumentado no intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5).

Doentes com bloqueio auriculoventricular (AV) completo sem *pacemakers* implantados ou em doentes em alto risco de bloqueio AV completo (ver secção 4.4).

Doentes a tomar inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou que tomaram IMAO nos 14 dias anteriores devido ao risco de interações medicamentosas graves e possivelmente fatais, incluindo síndrome da serotonina. O tratamento com um IMAO só deve ser iniciado pelo menos 14 dias após a suspensão da toma do NUEDEXTA (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Nuedexta é adequado apenas para o tratamento da LPB e não para outras causas de labilidade emocional. A LPB é uma consequência de doenças neurológicas que afetam o cérebro ou de lesão cerebral e é definida por episódios de expressões emocionais involuntárias e incontrolláveis de riso e/ou choro que são incongruentes ou desproporcionais relativamente ao estado emocional ou estado de humor do doente. Antes do início do tratamento com o Nuedexta, os doentes devem ser avaliados na íntegra para confirmar o diagnóstico da LPB. É essencial para o diagnóstico a presença de uma patologia neurológica subjacente conhecida por causar LPB, e a confirmação de que os episódios de expressão emocional são incongruentes ou desproporcionais relativamente ao estado emocional ou estado de humor do doente.

Trombocitopenia

A quinidina em doses mais altas do que no NUEDEXTA pode causar trombocitopenia imunomediada que pode ser grave ou fatal. Desconhece-se o risco de trombocitopenia em associação com a dose mais baixa de quinidina do NUEDEXTA. Sintomas não específicos, como sensação de cabeça vazia, arrepios, febre, náuseas e vômitos, podem anteceder ou ocorrer com a trombocitopenia. O NUEDEXTA deve ser suspenso de imediato no caso da ocorrência de trombocitopenia, exceto se a trombocitopenia não estiver claramente relacionada com o medicamento. Do mesmo modo, este medicamento não deve ser reiniciado em doentes sensibilizados devido à possibilidade de ocorrência de trombocitopenia mais rápida e mais grave do que o episódio original. Não deve ser utilizado no caso de suspeita de trombocitopenia imunomediada provocada por substâncias ativas estruturalmente aparentadas, incluindo quinina e mefloquina, devido à possibilidade de ocorrência de sensibilidade cruzada. Habitualmente, mas nem sempre, observa-se uma resolução da trombocitopenia associada à quinidina no espaço de alguns dias após a suspensão do medicamento sensibilizador.

Outras reações de hipersensibilidade

A quinidina em doses mais altas tem também sido associada a uma síndrome do tipo lúpus que envolve poliartrite, por vezes com um teste positivo de anticorpos antinucleares. Outras associações incluem erupção na pele, broncospasmo, linfadenopatia, anemia hemolítica, vasculite, uveíte, angioedema, agranulocitose, a síndrome de sicca, mialgia, elevação dos níveis séricos das enzimas da musculatura esquelética e pneumonite. O dextrometorfano pode também estar associado a reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, angioedema e dispneia.

Hepatotoxicidade

Foi notificada a ocorrência de hepatite, incluindo hepatite granulomatosa, em doentes a receber quinidina, geralmente durante as primeiras semanas da terapêutica. A febre pode ser um sintoma, podendo também ocorrer trombocitopenia ou outros sinais de hipersensibilidade. Exceto se for claro que não está relacionado com o tratamento, o NUEDEXTA deve ser suspenso no caso da ocorrência de hepatite. Observa-se uma remissão da maioria dos casos quando a quinidina é retirada.

Efeitos cardíacos

O NUEDEXTA tem potencial para causar prolongamento do intervalo QTc e, por conseguinte, taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes*. É necessário corrigir a hipocalcemia e a hipomagnesemia antes do início da terapêutica, e os níveis séricos de potássio e magnésio devem ser monitorizados durante o tratamento, se clinicamente indicado. Ao iniciar o tratamento com o NUEDEXTA em doentes com risco de prolongamento do intervalo QT, deve proceder-se a uma avaliação eletrocardiográfica (ECG) do intervalo QT no nível inicial e 2 horas após a administração da primeira dose em jejum (aproxima-se do T_{max} de quinidina). Isto inclui doentes com antecedentes familiares de anomalia do intervalo QT, medicamentos administrados de forma concomitante que prolongam o intervalo QT e doentes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e/ou disfunção ventricular esquerda (DVE). É maior a probabilidade de presença de HVE e DVE nos doentes com hipertensão crónica, doença arterial coronária conhecida ou antecedentes de AVC.

Os medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT e são essencialmente metabolizados pela CYP2D6 (ver abaixo) constituem uma potencial preocupação específica. A utilização concomitante de tioridazina está contraindicada (ver secção 4.3). É necessário tomar precauções ao administrar o NUEDEXTA em associação com flecainida, clorpromazina e haloperidol. É necessário avaliar o efeito da associação no intervalo QTc do doente por meio de ECG pré-dose e pós-dose.

O ECG deve ser reavaliado se os fatores de risco para o prolongamento do intervalo QTc mudarem significativamente durante o tratamento com o NUEDEXTA. Se os doentes sofrerem sintomas que possam ser indicativos da ocorrência de arritmias cardíacas (por exemplo síncope ou palpitações), o NUEDEXTA deve ser suspenso enquanto se aguardar uma avaliação adicional do doente.

Utilização concomitante de substratos/inibidores da CYP2D6

A quinidina do NUEDEXTA inibe a CYP2D6 em doentes nos quais a CYP2D6 não está, de outra forma, geneticamente ausente ou com atividade fraca (“Metabolizadores fracos da CYP2D6”, ver “Farmacogenómica” na secção 5.2). Devido a este efeito na CYP2D6, a acumulação das substâncias ativas originais e/ou a não formação de metabólitos ativos podem afetar a segurança e/ou eficácia dos medicamentos utilizados de forma concomitante com o NUEDEXTA que são metabolizados pela CYP2D6 (ver secção 4.5). Os medicamentos que dependem do metabolismo da CYP2D6, sobretudo aqueles com um índice terapêutico relativamente estreito, devem, de um modo geral, ser evitados durante o tratamento com o NUEDEXTA, devendo os doentes ser informados desse facto. Quando é considerada necessária a utilização concomitante de um substrato da CYP2D6, a dose do substrato da CYP2D6 deve ser reduzida conforme adequado, de acordo com a farmacocinética do substrato envolvido (ver secção 4.5). Uma análise dos medicamentos atuais do doente constitui uma parte essencial da avaliação dos doentes para os quais o tratamento com o NUEDEXTA é proposto.

Síndrome da serotonina

Quando o NUEDEXTA é utilizado com outros medicamentos serotoninérgicos, o risco de “síndrome da serotonina” pode ser maior devido a interações farmacodinâmicas. Os sintomas da síndrome da serotonina incluem estado mental alterado, hipertensão, irrequietude, mioclonia, hipertermia, hiperreflexia, diaforese, arrepios e tremores. O tratamento deve ser suspenso no caso da ocorrência destes sintomas. A associação com IMAO está contraindicada (ver secção 4.3). Os antidepressivos tricíclicos (ATC, por exemplo, desipramina, nortriptilina, imipramina, amitriptilina) são metabolizados pela CYP2D6 e, por conseguinte, estão igualmente sujeitos a interações farmacocinéticas com a quinidina. Considerando as interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, não se recomenda a utilização concomitante do NUEDEXTA e de ATC devido ao risco elevado de síndrome da serotonina (ver secção 4.5). Devem ser tomadas precauções se os doentes forem tratados concomitantemente com inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).

Tonturas

O NUEDEXTA pode causar tonturas (ver secção 4.8). Devem ser tomadas precauções para reduzir o risco de quedas, sobretudo no caso dos doentes com deficiência motora que afeta a marcha ou um histórico de quedas.

Efeitos anticolinérgicos da quinidina

Os doentes devem ser monitorizados em termos de agravamento do estado clínico se tiverem miastenia grave ou outras patologias que possam ser afetadas de forma adversa pelos efeitos anticolinérgicos.

Abuso e dependência do fármaco

O dextrometorfano é um antagonista do NMDA não competitivo e de baixa afinidade e um agonista do recetor sigma-1 que não foi estudado de forma sistemática no animal ou no homem em termos de potencial de abuso, tolerância ou dependência física. Contudo, têm sido notificados casos de abuso do dextrometorfano, essencialmente em adolescentes.

Devido à possibilidade de abuso do dextrometorfano, os médicos devem avaliar os doentes em termos de antecedentes de abuso de fármacos, e observar esses doentes de perto para a deteção de sinais de uso incorreto ou abuso (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumentos da dose e comportamento dedicado à obtenção do fármaco).

Além disso, a manutenção do efeito clínico do NUEDEXTA no doente deve ser monitorizado de forma regular e a longo prazo relativamente à sua tolerabilidade, por forma a determinar o benefício continuado do medicamento.

Advertência relativamente à lactose

O NUEDEXTA contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

IMAO

O NUEDEXTA é contraindicado com inibidores da monoamina oxidase (IMAO), como fenelzina e moclobemida, ou em doentes que tomaram IMAO nos 14 dias anteriores devido ao risco de síndrome da serotonina (ver secção 4.3).

Inibidores da CYP3A4

A quinidina é metabolizada pela CYP3A4. É de esperar que a administração concomitante de medicamentos que inibem a CYP3A4 aumente os níveis plasmáticos da quinidina, o que pode aumentar o risco relativamente ao prolongamento do intervalo QTc. Durante o tratamento com o NUEDEXTA, os inibidores fortes e moderados da CYP3A4 devem ser evitados. Estes incluem, entre outros, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, sumo de toranja e verapamilo. Caso se considere necessário o tratamento concomitante com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4, recomenda-se que seja realizada uma avaliação eletrocardiográfica (ECG) do intervalo QT antes da administração do NUEDEXTA e, subsequentemente, num(em) ponto(s) temporal(is) adequado(s).

Indutores das enzimas hepáticas

A quinidina é metabolizada pela CYP3A4. Os indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipericão/*Hypericum perforatum*) poderão acelerar o metabolismo da quinidina, o que resulta em concentrações plasmáticas mais baixas e, por conseguinte, numa inibição diminuída da CYP2D6. Isto pode levar a concentrações plasmáticas mais baixas e potencialmente subterapêuticas do dextrometorfano e a uma eficácia diminuída do NUEDEXTA.

Substratos da CYP2D6

A quinidina é um inibidor potente da CYP2D6. Por conseguinte, o tratamento com o NUEDEXTA poderá resultar em níveis plasmáticos elevados e na acumulação de medicamentos administrados de forma concomitante que são sujeitos a um metabolismo exaustivo pela CYP2D6. Os substratos da CYP2D6 incluem determinados bloqueadores beta, como metoprolol, antipsicóticos como haloperidol, perfenazina e aripiprazol, antidepressivos como nortriptilina, imipramina, amitriptilina e desipramina, o tamoxifeno quimioterapêutico e a atomoxetina, um inibidor da transportador da noradrenalina. A tioridazina, um substrato da CYP2D6 que prolonga igualmente o intervalo QT, está contraindicada (ver secção 4.3). A utilização concomitante da flecainida, cloropromazina ou haloperidol, substratos da CYP2D6 que também prolongam o intervalo QT, requer precaução (ver secção 4.4).

No caso de pró-fármacos cujas ações são mediadas pelos metabolitos produzidos pela CYP2D6 (por exemplo, codeína e hidrocodona, cujos efeitos analgésicos e antitússicos são aparentemente mediados pela morfina e hidromorfona, respetivamente), a eficácia pode ser substancialmente reduzida pelo NUEDEXTA devido à inibição da CYP2D6 e, por conseguinte, à formação deficiente do metabolito ativo.

As interações medicamentosas com a desipramina e a paroxetina foram estudadas em ensaios clínicos controlados com uma associação de doses mais altas de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) do que as existentes neste medicamento. Os resultados do estudo são descritos abaixo. Nenhuma outra interação medicamentosa com substratos da CYP2D6 foi investigada de forma sistemática.

Desipramina (substrato da CYP2D6)

A desipramina, um antidepressivo tricíclico, é metabolizada essencialmente pela CYP2D6. Realizou-se um estudo sobre a interação medicamentosa entre uma dose de associação mais alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) e desipramina 25 mg. A dose de associação de dextrometorfano/quinidina aumentou em cerca de oito vezes os níveis de desipramina em estado estacionário. A utilização concomitante do NUEDEXTA e dos ATC não é recomendada (ver secção 4.4).

Paroxetina (inibidor e substrato da CYP2D6)

A paroxetina, um inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS), é metabolizada principalmente pela CYP2D6, sendo igualmente um inibidor potente da CYP2D6. Num estudo sobre a interação medicamentosa, adicionou-se uma dose de associação mais alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) à paroxetina em estado estacionário. A exposição à paroxetina (AUC_{0-24}) aumentou 1,7 vezes e a C_{max} aumentou 1,5 vezes. No caso da prescrição concomitante do NUEDEXTA e da paroxetina, a dose inicial da paroxetina deve ser reduzida. A dose da paroxetina pode, então, ser ajustada com base na resposta clínica. Contudo, não se recomenda uma dosagem superior a 35 mg/dia.

Antagonistas do recetor NMDA (memantina)

Tanto o dextrometorfano como a memantina são antagonistas do recetor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) o que, teoricamente, pode resultar num efeito aditivo nos recetores NMDA e, potencialmente, numa incidência aumentada de reações adversas. Realizou-se um estudo sobre a interação medicamentosa entre uma dose de associação mais alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg) e memantina 20 mg/dia. Não se observou uma diferença significativa a nível das concentrações plasmáticas do dextrometorfano e do dextrometorfano antes e após a administração da memantina, não se tendo verificado qualquer efeito nas concentrações plasmáticas da memantina antes e depois da administração da associação dextrometorfano/quinidina. Quando a memantina foi adicionada, as concentrações plasmáticas de quinidina aumentaram entre 20 e 30%. Não se tornaram visíveis interações farmacodinâmicas.

Digoxina e outros substratos da glicoproteína P

A quinidina é um inibidor da glicoproteína P. A administração concomitante de quinidina com digoxina, um substrato da glicoproteína P, resulta em níveis séricos da digoxina que poderão chegar a atingir o dobro. As concentrações plasmáticas da digoxina devem ser monitorizadas de perto nos

doentes que estiverem a tomar o NUEDEXTA de forma concomitante e a dose de digoxina deve ser reduzida conforme necessário. O ticagrelor e o dabigatran-etexilato são outros substratos da glicoproteína P para os quais poderá ser considerada uma redução da dose.

Álcool

Devem ser tomadas precauções quando este medicamento é tomado em associação com álcool ou outros medicamentos de ação central passíveis de aumentar o risco de reações adversas, como sonolência e tonturas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de NUEDEXTA em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais (ratos e coelhos) revelaram toxicidade de desenvolvimento incluindo teratogenicidade e embrioletalidade (ver secção 5.3).

Na medida em que pode causar lesões fetais, este medicamento não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

A quinidina é excretada no leite humano e desconhece-se se o dextrometorfano é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com o NUEDEXTA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não se observou qualquer efeito na fertilidade em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de NUEDEXTA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser avisados sobre o potencial para efeitos relacionados com o SNC, como sonolência, tonturas e síncope ou deficiência visual (ver secção 4.8), e aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas no caso da ocorrência destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do NUEDEXTA foi investigada num estudo multicêntrico em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, ao longo de 12 semanas, em 326 doentes com LPB e ELA (60%) ou EM (40%) subjacentes e numa fase de extensão de acompanhamento sem ocultação com um subgrupo de doentes deste estudo (253 doentes), por um período adicional de 84 dias.

As reações adversas notificadas com mais frequência são doenças gastrointestinais (como diarreia e náuseas), doenças do sistema nervoso (como tonturas, dores de cabeça e sonolência) e fadiga.

Foram notificadas reações adversas graves com o NUEDEXTA: espasticidade muscular, depressão respiratória e diminuição da saturação de oxigénio no sangue.

Dez doentes abandonaram o tratamento do estudo devido a reações adversas medicamentosas (RAM), um dos quais devido a uma RAM grave (espasticidade muscular agravada).

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas consideradas como estando, pelo menos, possivelmente relacionadas com o tratamento com o NUEDEXTA na fase controlada por placebo e na fase de extensão sem ocultação do estudo clínico supramencionado são enumeradas abaixo por classe de sistemas de órgãos e por frequência.

- muito frequentes ($\geq 1/10$)
- frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- muito raras ($< 1/10\ 000$)

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Redução do apetite
	Raras	Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Ansiedade
	Raras	Bruxismo, estado de confusão, humor deprimido, depressão, desorientação, despertar de madrugada, embotamento afetivo (expressividade emocional reduzida), alucinações, comportamento impulsivo, indiferença, insónias, inquietude, perturbação do sono
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, dores de cabeça, sonolência
	Pouco frequentes	Disgeusia, hipersonia, espasticidade muscular, síncope, queda
	Raras	Perturbação do equilíbrio, coordenação anormal, disartria, disfunção motora, parestesia, paraparesia, sedação
Afeções oculares	Raras	Diplopia, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Cinetose, zumbidos
Cardiopatias	Pouco frequentes	Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau, eletrocardiograma com intervalo QT prolongado
	Raras	Enfarte do miocárdio, palpitações, extrassístoles ventriculares
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raras	Epistaxe, dor faringolaríngea, depressão respiratória, rinorreia, bocejo
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas
	Pouco frequentes	Dor abdominal (de barriga), obstipação (prisão de ventre), boca seca, flatulência, desconforto na zona do estômago, vômitos
	Raras	Fezes anormais, dispepsia, gastrite, hipoestesia oral, parestesia oral, proctalgia, língua seca
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Enzimas hepáticas aumentadas (GGT, AST, ALT)
	Raras	Colelitíase, bilirrubina sanguínea aumentada, teste da função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção na pele
	Raras	Eritema, hiperhidrose, hipoestesia facial, suores noturnos
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Espasmos musculares
	Raras	Rigidez musculoesquelética, mialgia, dor cervical, dor

		nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Raras	Polaquiúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Raras	Disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Astenia, irritabilidade
	Raras	Desconforto no peito, dor torácica, arrepios, sensação de calor, perturbações na marcha, doença do tipo gripal, pirexia, saturação de oxigénio diminuída
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Raras	Lesões esqueléticas

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A avaliação e tratamento da sobredosagem baseiam-se na experiência com os componentes individuais, dextrometorfano e quinidina. O metabolismo do dextrometorfano é inibido pela quinidina, de tal modo que as reações adversas da sobredosagem causadas pelo NUEDEXTA poderão ser mais graves ou mais persistentes em comparação com a sobredosagem do dextrometorfano em monoterapia.

Durante o desenvolvimento deste medicamento, foram estudadas as associações de dose de dextrometorfano/quinidina contendo uma dose de dextrometorfano até seis vezes mais alta e uma dose de quinidina até doze vezes mais alta. As reações adversas mais frequentes foram náuseas, tonturas e dores de cabeça ligeiras a moderadas.

Dextrometorfano

As reações adversas da sobredosagem com dextrometorfano incluem náuseas, vômitos, torpor, coma, depressão respiratória, convulsões, taquicardia, hiperexcitabilidade e psicose tóxica. Outras reações adversas incluem ataxia, nistagmo, distonia, visão turva e alterações dos reflexos musculares. O dextrometorfano pode aumentar o risco de síndrome da serotonina e este risco aumenta com sobredosagem, sobretudo se tomado com outros agentes serotoninérgicos, ISRS ou antidepressivos tricíclicos.

Quinidina

As arritmias ventriculares e a hipotensão são os efeitos mais importantes da sobredosagem aguda. Outros sinais e sintomas de sobredosagem podem incluir vômitos, diarreia, zumbidos, perda de audição de alta frequência, vertigens, visão turva, diplopia, fotofobia, dores de cabeça, confusão e delírios.

Ainda que doses terapêuticas de quinidina para o tratamento da arritmia cardíaca ou malária sejam geralmente ≥ 10 vezes mais altas do que a dose de quinidina deste medicamento, podem ocorrer arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo *torsades de pointes*, com exposições à quinidina que são possíveis a partir da sobredosagem com o NUEDEXTA.

Tratamento da sobredosagem

Quinidina

O tratamento dos efeitos cardíacos (taquicardia ventricular polimórfica hemodinamicamente instável, incluindo *torsades de pointes*) é a cardioversão imediata ou a estimulação excessiva imediata. Se possível, devem ser evitados outros antiarrítmicos com atividades de Classe I (procainamida) ou de Classe III. O tratamento da hipotensão e de outros sinais e sintomas deve ser direcionado para medidas sintomáticas e de suporte. A administração de carvão ativado na dose convencional de 1 g/kg, todas as 2 a 6 horas como uma suspensão espessa com 8 mL/kg de água da torneira, pode aumentar a eliminação sistêmica da quinidina. Estas medidas devem ser evitadas no caso da presença de um íleo. Métodos como acidificar a urina e diálise não têm qualquer benefício demonstrado. Os fármacos que atrasam a eliminação da quinidina (cimetidina, inibidores da anidrase carbônica, diuréticos tiazídicos) devem ser retirados, exceto se forem absolutamente necessários.

Dextrometorfano

O tratamento da sobredosagem com dextrometorfano deve ser direcionado para medidas sintomáticas e de suporte. A lavagem gástrica pode ser útil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso; código ATC: N07XX59

O bromidrato de dextrometorfano é a substância farmacologicamente ativa que atua no sistema nervoso central (SNC). O sulfato de quinidina é um inibidor específico do metabolismo oxidativo dependente da CYP2D6 utilizado para aumentar a biodisponibilidade sistêmica do dextrometorfano.

Mecanismo de ação

Desconhece-se o mecanismo exato por meio do qual o dextrometorfano exerce os seus efeitos terapêuticos em doentes com labilidade pseudobulbar. A quinidina aumenta os níveis plasmáticos do dextrometorfano ao inibir de forma competitiva o citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que catalisa uma importante via de biotransformação do dextrometorfano.

Efeitos farmacodinâmicos

O dextrometorfano é um agonista do recetor sigma-1 e um antagonista não competitivo do recetor NMDA. Além disso, tem afinidade para o transportador da serotonina (SERT) e para o recetor 5-HT1B/D. Através da sua ligação aos recetores NMDA, sigma-1, SERT e 5-HT1B/D, pensa-se que o dextrometorfano tem um efeito modulador na neurotransmissão que envolve o glutamato, as monoaminas (incluindo serotonina), bem como a função dos canais de iões.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do dextrometorfano/quinidina para o tratamento da LPB foi demonstrada em três ensaios clínicos aleatorizados, controlados, em dupla ocultação e multicêntricos em doentes com LPB com esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou esclerose múltipla (EM) subjacente. Os doentes elegíveis tinham um diagnóstico de LPB definido por episódios de expressões emocionais involuntárias e incontroláveis de riso e/ou choro que são incongruentes ou desproporcionais relativamente ao estado emocional ou estado de humor do doente.

Em todos os estudos, os parâmetros de avaliação final de eficácia foram “Contagem de episódios de riso e choro” (episódios de LPB) e pontuações dos participantes na Escala de labilidade - centro para estudos neurológicos (CNS-LS - *Center for Neurologic Studies - Lability Scale*), um questionário validado autoadministrado de sete itens, que proporciona uma medida quantitativa da frequência e gravidade da LPB. As pontuações no CNS-LS variam entre um mínimo de 7 (ausência de sintomas) e um máximo de 35.

- Estudo essencial (07-AVR-123)

Neste estudo de 12 semanas controlado por placebo, 326 doentes com LPB com ELA ou EM subjacente foram distribuídos aleatoriamente para receber NUEDEXTA 15 mg/9 mg, (n=107), NUEDEXTA 23 mg/9 mg (n=110) ou placebo (n=109) durante 12 semanas.

Os participantes tinham idades compreendidas entre os 25 e os 80 anos, com uma média de idades aproximada de 51 anos. Cerca de 74% eram de origem caucasiana, 4% de origem africana, 1% de origem asiática e 19% de origem hispânica. 60% dos participantes tinham ELA subjacente e 40% tinham EM subjacente. Todos os participantes apresentavam sintomas de LPB clinicamente relevantes, quantificados como pontuação na CNS-LS de 13 ou mais.

As taxas médias de episódios diários de LPB de nível inicial (calculadas a partir do número total de episódios notificados durante até 7 dias pré-tratamento) foram de 4,7 no grupo de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 6,8 no grupo de NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 4,5 no grupo do placebo.

As pontuações médias na CNS-LS de nível inicial foram de 19,8 no grupo de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, 21,0 no grupo de NUEDEXTA 15 mg/9 mg e 19,9 no grupo do placebo.

Para avaliar os dados a longo prazo, foi dada a 253 participantes que concluíam a fase do estudo em dupla ocultação a opção de entrarem numa fase de extensão sem ocultação, recebendo NUEDEXTA 23 mg/9 mg por 84 dias adicionais.

A frequência dos episódios de LPB medida pela “Contagem de Episódios” em ambos os grupos de tratamento do NUEDEXTA diminuiu significativamente ao longo do estudo por uma redução incremental de 47% e 49% relativamente ao placebo, respetivamente ($p < 0,0001$ no caso de ambas as comparações).

As pontuações médias na CNS-LS pelo método dos mínimos quadrados apresentaram-se significativamente reduzidas no final do tratamento em ambos os grupos de tratamento, em comparação com placebo (redução de 8,2 pontos para NUEDEXTA 23 mg/9 mg, redução de 7,5 pontos para NUEDEXTA 15 mg/9 mg e redução de 5,7 pontos para o placebo). O valor p para NUEDEXTA 23 mg/9 mg *versus* placebo correspondeu a $p=0,0002$ e, para NUEDEXTA 15 mg/9 mg *versus* placebo correspondeu a $p=0,008$.

A fase do estudo sem ocultação com a duração de 12 semanas (durante a qual todos os participantes receberam NUEDEXTA 23 mg/9 mg) demonstrou persistência do efeito observado no período controlado por placebo.

- Estudos com associações de dose mais alta de dextrometorfano/quinidina

Foram realizados dois estudos de fase III adicionais utilizando uma associação de dose mais alta de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg. A dose mais alta de quinidina utilizada nestes estudos teria resultado numa exposição cerca de 1,6 vezes mais elevada ao dextrometorfano, em comparação com NUEDEXTA 23 mg/9 mg.

O primeiro foi um estudo de 4 semanas em doentes com LPB com ELA subjacente e o segundo foi um estudo de 12 semanas em doentes com EM subjacente. Em ambos os estudos, a medida de resultado primário, CNS-LS, e a medida de resultado secundário, “contagem de episódios de riso e choro”, diminuíram de forma estatisticamente significativa com a associação de dextrometorfano/quinidina.

Um estudo de segurança de 12 meses sem ocultação, utilizando também a associação de dose mais alta de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg, incluiu 553 doentes com LPB associada a trinta e quatro patologias neurológicas diferentes. Cerca de 30% dos participantes do estudo apresentavam diagnósticos diferentes de ELA e de EM, incluindo AVC, lesão cerebral traumática, doença de

Parkinson, doença de Alzheimer e outras demências, esclerose lateral primária, paralisia bulbar progressiva e paralisia supranuclear progressiva. Neste estudo, só foram recolhidos dados de segurança; não foram identificados novos sinais de segurança.

- Estudos para avaliação dos efeitos cardíacos

O efeito de NUEDEXTA 23 mg/9 mg (durante 7 doses consecutivas) no prolongamento do intervalo QTc foi avaliado num estudo metódico do intervalo QT cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação (exceto no caso da moxifloxacina), controlado por placebo e controlo positivo (400 mg de moxifloxacina) em 50 homens e mulheres saudáveis e normais em jejum, com genótipo de metabolizador extenso (ME) da CYP2D6. As alterações médias do intervalo QTcF corresponderam a 6,8 ms com NUEDEXTA 23 mg/9 mg e a 9,1 ms com o controlo positivo de referência (moxifloxacina). A diferença média máxima (limite de confiança superior de 95%) relativamente ao placebo após a correção em relação ao nível inicial foi de 10,2 (12,6) ms. Esta dose de teste é adequada para representar a exposição em estado estacionário em doentes com fenótipo de metabolizador extenso da CYP2D6.

Os efeitos das doses supratrapêuticas da associação dextrometorfano/quinidina (23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, durante 7 dias consecutivos) no prolongamento do intervalo QTc foram avaliados num desenho aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, cruzado, com um braço adicional de controlo positivo sem ocultação (400 mg de moxifloxacina) em 36 voluntários saudáveis. As diferenças médias máximas (limite de confiança superior de 95%) relativamente ao placebo após correção em relação ao nível inicial corresponderam a 10,2 (14,6) e 18,4 (22,7) ms após doses de dextrometorfano/quinidina de 23 mg/26 mg e 46 mg/53 mg, respetivamente. As doses supratrapêuticas são adequadas para representar aumentos da exposição à quinidina causados por interações medicamentosas e disfunções orgânicas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com NUEDEXTA em todos os subgrupos da população pediátrica na LPB (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após doses de associação única e repetidas de NUEDEXTA 23 mg/9 mg, os participantes apresentaram um aumento aproximado de 20 vezes na exposição ao dextrometorfano, em comparação com os participantes que receberam o dextrometorfano sem quinidina.

Após doses repetidas de NUEDEXTA 23 mg/9 mg e NUEDEXTA 15 mg/9 mg, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de dextrometorfano são atingidas no espaço de cerca de 3 a 4 horas após a dosagem e as concentrações plasmáticas máximas de quinidina são atingidas no espaço de cerca de 2 horas após a dosagem.

Nos metabolizadores extensos, os valores médios de C_{max} e AUC_{0-12} do dextrometorfano e dextrometorfano aumentaram na medida em que as doses de dextrometorfano aumentaram de 15 mg para 23 mg e os valores médios de C_{max} e AUC_{0-12} da quinidina foram semelhantes.

A C_{max} plasmática média de quinidina após NUEDEXTA 15 mg/9 mg duas vezes por dia em doentes com LPB correspondeu a 1-3% das concentrações terapêuticas associadas à eficácia antiarrítmica (2 a 5 µg/mL).

O NUEDEXTA pode ser tomado sem ter em conta as refeições, porque os alimentos não afetam significativamente a exposição ao dextrometorfano e à quinidina.

Distribuição

Após a administração do medicamento de associação, a ligação às proteínas mantém-se essencialmente idêntica à que se observa após a administração dos componentes individuais; o dextrometorfano liga-se em cerca de 60-70% às proteínas e a quinidina liga-se em cerca de 80-89% às proteínas.

Biotransformação e eliminação

O dextrometorfano é rapidamente metabolizado pela CYP2D6 no seu metabolito primário, o dextrorfano, o qual é rapidamente glicuronidado e eliminado por via renal. O componente quinidina do NUEDEXTA destina-se a inibir seletivamente o metabolismo oxidativo do dextrometorfano dependente da CYP2D6, aumentando desta forma as concentrações plasmáticas do dextrometorfano. Na presença de quinidina, pensa-se que o metabolismo oxidativo dependente da CYP3A4 desempenha um papel maior na eliminação do dextrometorfano.

Após a administração de NUEDEXTA 23 mg/9 mg a 14 metabolizadores extensos, a semivida de eliminação do dextrometorfano foi de 18,8 horas e a semivida de eliminação da quinidina foi de 9,6 horas.

A quinidina é metabolizada pela CYP3A4. Existem diversos metabolitos hidroxilados da quinidina. O metabolito principal é a 3-hidroxiquinidina e, no que respeita aos efeitos cardíacos, como o prolongamento do intervalo QT, considera-se que a sua atividade farmacológica é pelo menos metade da da quinidina. Atualmente, existem dados limitados quanto à magnitude do efeito dos inibidores da CYP3A4 a nível dos parâmetros farmacocinéticos da quinidina e respectivos metabolitos, incluindo o potencial para acumulação em estado estacionário.

Quando o pH da urina é inferior a 7, cerca de 20% da quinidina administrada surge inalterada na urina, mas esta fração diminui para um valor tão baixo quanto 5% quando a urina é mais alcalina. A depuração renal envolve filtração glomerular e secreção tubular ativa, moderadas pela reabsorção tubular (dependente do pH).

Linearidade/não linearidade

As concentrações plasmáticas do dextrometorfano e do dextrorfano são proporcionais à dose do dextrometorfano na presença de uma dose fixa de quinidina, como a que está contida no NUEDEXTA. As concentrações plasmáticas da quinidina são proporcionais à dose de quinidina.

Estudos *in vitro* de interação com CYP P450

O potencial para o dextrometorfano e a quinidina inibirem ou induzirem o citocromo P450 *in vitro* foi avaliado em microsomas humanos. O dextrometorfano não inibiu (<20% de inibição) qualquer uma das isoenzimas testadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 em microsomas hepáticos humanos, em concentrações até 5 µM. A quinidina não inibiu (<30% de inibição) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4 em microsomas humanos, em concentrações até 5 µM. A quinidina inibiu a CYP2D6, com uma semiconcentração inibitória máxima (CI50) inferior a 0,05 µM. Nem o dextrometorfano nem a quinidina induziram a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 em hepatócitos humanos em concentrações até 4,8 µM.

Estudos *in vitro* de interação com o transportador

Com base nos resultados dos estudos de inibição do transportador, não se esperam interações medicamentosas relacionadas com a inibição por dextrometorfano da glicoproteína P, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ou BSEP durante o tratamento com o NUEDEXTA. Foi demonstrado que o dextrometorfano é um inibidor ligeiro/moderado do transportador OCT1 *in vitro*. Desconhece-se a relevância clínica desta observação para fármacos que são substratos do OCT1, como a metformina.

Com base em citações da literatura, não se esperam interações medicamentosas relacionadas em resultado da inibição pela quinidina de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 e MATE2-K.

Populações especiais

Doentes idosos

A farmacocinética da associação dextrometorfano/quinidina não foi investigada de forma sistemática nos doentes idosos (idade > 65 anos), apesar de esses participantes terem sido incluídos no programa clínico (14% ≥ 65 anos, 2% ≥ 75 anos).

Uma análise farmacocinética da população de 170 participantes (148 participantes < 65 anos de idade e 22 participantes ≥ 65 anos de idade) que receberam dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg revelou uma farmacocinética semelhante nos participantes < 65 anos de idade e ≥ 65 anos de idade.

Sexo

Uma análise farmacocinética da população baseada em dados de 109 participantes (75 do sexo masculino; 34 do sexo feminino) não mostrou quaisquer diferenças manifestas entre os sexos no que respeita à farmacocinética de dextrometorfano/quinidina.

Raça

Uma análise farmacocinética da população relativamente à raça com 109 participantes (21 caucasianos; 71 hispânicos; 18 negros) não revelou quaisquer diferenças raciais manifestas no que respeita à farmacocinética do dextrometorfano/quinidina.

Compromisso renal

Num estudo de uma dose de associação de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg duas vezes por dia em 12 doentes com compromisso renal ligeiro (CLCR 50-80 mL/min) ou moderado (CLCR 30-50 mL/min) (6 cada), em comparação com 9 participantes saudáveis (com correspondência em termos de sexo, idade e peso aos participantes doentes), apenas se verificou uma pequena diferença a nível da farmacocinética da quinidina ou do dextrometorfano, em comparação com os participantes saudáveis. Por conseguinte, não é necessário um ajuste de dose na compromisso renal ligeiro ou moderado. A associação dextrometorfano/quinidina não foi estudada nos doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Num estudo de uma dose de associação de dextrometorfano 23 mg/quinidina 26 mg duas vezes por dia em 12 doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (conforme indicado pelo método de Child-Pugh; 6 cada), em comparação com 9 participantes saudáveis (com correspondência em termos de sexo, idade e peso aos participantes doentes), os participantes com compromisso hepático moderado apresentaram uma AUC, uma C_{max} e uma depuração semelhante à dos participantes saudáveis. O compromisso hepático ligeiro a moderado teve um efeito reduzido na farmacocinética da quinidina. A depuração da quinidina não é afetada, apesar de se observar um volume de distribuição aumentado que conduz a um aumento da semivida de eliminação. Os doentes com compromisso hepático moderado apresentaram uma frequência aumentada de reações adversas. Por conseguinte, o ajuste da dosagem não é necessário nos doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, ainda que se deva considerar monitorização adicional para a ocorrência de reações adversas nos doentes com compromisso hepático moderado. Caso se justifique, o aumento da dose deve ser levado a cabo com precaução nestes doentes. Nem o dextrometorfano em monoterapia, nem a associação dextrometorfano/quinidina foram avaliados em doentes com compromisso hepático grave.

Farmacogenómica

O componente quinidina destina-se a inibir a CYP2D6 para que se possa conseguir uma exposição mais elevada ao dextrometorfano, em comparação com a administração do dextrometorfano em monoterapia. Geralmente, cerca de 7-8% dos indivíduos de ascendência caucasiana, 3-6% de ascendência africana negra, 2-3% de ascendência árabe e 1-2% de ascendência asiática não são capazes de metabolizar os substratos da CYP2D6, sendo classificados como Metabolizadores Fracos

(MF). Não se espera que o componente quinidina contribua para a eficácia do NUEDEXTA nos MF, mas as reações adversas do componente quinidina continuam a ser possíveis.

Cerca de 1-10% dos indivíduos de ascendência caucasiana, 5-30% de ascendência africana negra, 12-40% de ascendência árabe e 1% de ascendência asiática apresentam uma atividade metabólica aumentada para os substratos da CYP2D6 e são classificados como Metabolizadores Ultra Rápidos (MU). Em tais doentes MU, o dextrometorfano é rapidamente metabolizado, o que conduz a concentrações mais baixas, potencialmente subterapêuticas.

População pediátrica

A farmacocinética da associação dextrometorfano/quinidina em doentes pediátricos não foi estudada (ver secção 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em termos de genotoxicidade, potencial carcinogénico ou diminuição da fertilidade.

Em estudos de toxicidade embriofetal e de desenvolvimento (ratos e coelhos) com bromidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina, observaram-se anomalias na dose média e na dose alta, com uma ossificação reduzida a partir da dose mais baixa nos ratos, o que corresponde a cerca de 1 e 50 vezes a dose humana de 30/18 mg/dia, numa base de mg/m², respetivamente. A dose sem efeito nos coelhos é 2 e 60 vezes mais alta do que a dose recomendada em seres humanos (RHD).

No estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal, observou-se um ligeiro atraso no desenvolvimento da descendência com as doses média e alta. Para o bromidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina, a sobrevivência das crias e o peso das crias diminuíram ligeiramente a partir da dose mais baixa, correspondendo a cerca de 1 e 50 vezes a dose humana de 30/18 mg/kg, numa base de mg/m², respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Croscarmellose sódica
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Lactose sob a forma monohidratada
Estearato de magnésio

Revestimento da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Verniz Shellac (20% esterificado)
Propilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de polipropileno resistente à abertura por crianças. Cada frasco apresenta-se acondicionado numa embalagem.

Embalagem: 60 cápsulas

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com as autoridades nacionais competentes um programa educacional.

O Titular da AIM deve garantir que, na sequência da discussão e acordo com as autoridades nacionais competentes em cada Estado-Membro onde o Nuedexta é comercializado, no momento do lançamento

e após o mesmo, todos os profissionais de saúde que se prevê que venham a prescrever o Nuedexta receberão os seguintes elementos:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM)
- Material educacional para profissionais de saúde (PS)
- Cartões de alerta dos doentes

O material educacional para PS deve auxiliá-los na recolha e avaliação de detalhes relevantes do doente em termos de comorbilidades preexistentes e medicações concomitantes antes do início da terapêutica com o Nuedexta. Além disso, o material educacional para PS deve fornecer informações sobre as seguintes preocupações de segurança e sobre as ações necessárias para reduzir os riscos:

- Utilização fora da indicação terapêutica aprovada (*Off-label use*)
- Reações alérgicas
- Efeitos cardíacos (prolongamento do intervalo QT), nomeadamente patologias cardiovasculares preexistentes e desequilíbrios dos eletrólitos clinicamente significativos
- Interações medicamentosas, incluindo o envolvimento dos substratos e inibidores da CYP2D6
- Síndrome da serotonina
- Administração concomitante de um forte inibidor da CYP3A4
- Uso incorreto e abuso do fármaco

O cartão de alerta do doente deve ser fornecido a todos os doentes com instruções para o levarem com eles em todas as ocasiões. O cartão deve incluir detalhes para informar qualquer PS que trate o doente de que este está a receber Nuedexta e do potencial de interação quando um doente se encontra em tratamento com o Nuedexta e é adicionado outro tratamento.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DO FRASCO (60 cápsulas) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

dextrometorfano/quinidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO (60 cápsulas) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

dextrometorfano/quinidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DO FRASCO (60 cápsulas) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas

dextrometorfano/quinidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NUEDEXTA 23 mg/9 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO (60 cápsulas) – NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas

dextrometorfano/quinidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas: EMBALAGEM DE 13 CÁPSULAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

dextrometorfano/quinidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

13 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Para aceder às cápsulas:

1. Aperte e segure nas patilhas acima e abaixo (▼▲)
2. Puxe o cartão para fora, para a direita (➤)

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/833/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

MANGA DO BLISTER (13 cápsulas) – NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

1. NOME DO MEDICAMENTO

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas

dextrometorfano/quinidina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jenson Pharmaceutical Services Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

DIAS 1-7

Dia 1

Dia 2

Dia 3

Dia 4

Dia 5

Dia 6

Dia 7

DIA DE INÍCIO 8

Dia 8

Dia 9

Dia 10

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas
NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas
dextrometorfano/quinidina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é NUEDEXTA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar NUEDEXTA
3. Como tomar NUEDEXTA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar NUEDEXTA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NUEDEXTA e para que é utilizado

O NUEDEXTA é uma associação de duas substâncias ativas:

- O dextrometorfano, com ação no cérebro.
- A quinidina, que aumenta a quantidade do dextrometorfano no organismo, ao bloquear a decomposição do dextrometorfano pelo fígado.

O NUEDEXTA é utilizado para o tratamento da labilidade pseudobulbar (LPB) em adultos. A LPB é uma doença neurológica que se caracteriza por episódios involuntários e incontroláveis de riso e/ou choro, que não correspondem ao seu estado emocional ou estado de humor.

O NUEDEXTA pode ajudar a reduzir a frequência dos seus episódios de LPB.

2. O que precisa de saber antes de tomar NUEDEXTA

Não tome NUEDEXTA

- se tem alergia ao dextrometorfano, quinidina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem antecedentes de níveis baixos de células sanguíneas causados por quinidina, quinina ou mefloquina (o que pode causar uma tendência para sofrer hemorragias ou hematomas (nódos negros) mais facilmente do que o normal).
- se tem antecedentes de uma doença do fígado (hepatite) causada por quinidina.
- se tem antecedentes de uma patologia denominada síndrome do tipo lúpus causada por quinidina (pode causar dores nas articulações, erupção na pele, sensibilidade excessiva da pele ao sol e sensação de mal-estar geral).
- se já toma medicamentos contendo quinidina, quinina ou mefloquina. Estes são medicamentos utilizados para o tratamento da malária ou de problemas do ritmo do coração.
- se tem um problema cardíaco chamado “bloqueio cardíaco completo” ou “síndrome do intervalo QT longo” ou se teve um problema com o coração chamado “torsades de pointes”.
- se toma um medicamento chamado tioridazina, utilizado para doenças mentais mas que pode também afetar o coração.

- se está a tomar, ou tiver tomado nas duas últimas semanas, determinados medicamentos para a depressão chamados inibidores da monoamina oxidase (IMAO), como fenelzina e moclobemida.

Fale com o seu médico se lhe surgirem dúvidas sobre se alguma das situações acima referidas se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes e depois de tomar o NUEDEXTA se:

- você ou um membro da sua família tem no momento presente ou alguma vez teve alguma doença cardíaca ou problemas cardíacos. Este medicamento pode causar alterações do ritmo do coração. Se tem determinados problemas cardíacos ou se está atualmente a tomar determinados medicamentos, é possível que o NUEDEXTA não seja adequado para si, ou o seu médico pode desejar monitorizar a atividade do seu coração quando iniciar a toma do NUEDEXTA.
- apresenta sintomas como palpitações ou desmaios, o que pode ser um sinal de problemas cardíacos.
- desenvolve sintomas de uma reação alérgica, como inchaço da garganta ou da língua, dificuldade em respirar, tonturas, febre, erupção na pele ou urticária depois de tomar este medicamento.
- apresenta sintomas como hematomas (nódos negros), hemorragias sob a pele, hemorragias nasais e/ou gengivas propensas a hemorragias, dado que isto pode ser um sinal de níveis baixos das células sanguíneas conhecidas por plaquetas (trombocitopenia).
- apresenta sintomas como amarelecimento da pele ou dos olhos, urina escura, náuseas ou vômitos, perda de apetite, dor abdominal (de barriga) e febre, dado que estes podem ser sinais de hepatite induzida por fármacos (inflamação do fígado).
- tem uma doença chamada miastenia grave (uma doença neuromuscular autoimune que causa fraqueza muscular e fadiga).
- tem problemas no fígado ou nos rins. Dependendo da gravidade dos problemas, o seu médico poderá ponderar cuidadosamente se este medicamento é adequado para si e vigiá-lo mais de perto para detetar potenciais efeitos secundários.
- tem tendência para sofrer quedas. Este medicamento pode causar tonturas e o seu médico poderá ter de falar consigo sobre precauções adequadas para reduzir o risco de quedas.
- alguma vez teve uma doença grave conhecida por “síndrome da serotonina”, a qual pode ser causada por determinados medicamentos como, por exemplo, antidepressivos. Os sintomas da síndrome da serotonina incluem irrequietude, tensão arterial alta, agitação, espasmos e contrações musculares, temperatura corporal alta, sudção excessiva, arrepios e tremores.
- tem antecedentes de abuso de fármacos. O seu médico irá vigiá-lo de perto para a deteção de uso incorreto ou abuso de NUEDEXTA.

Deixe de tomar o NUEDEXTA e consulte de imediato um médico no caso da ocorrência de algum dos sintomas supramencionados.

Crianças e adolescentes

O NUEDEXTA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e NUEDEXTA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É muito importante que informe o seu médico se está a tomar alguns dos medicamentos indicados abaixo, na medida em que estes medicamentos nunca devem ser tomados quando estiver a tomar o NUEDEXTA:

- medicamentos contendo quinidina, quinina ou mefloquina. Estes são medicamentos utilizados para o tratamento da malária ou de problemas do ritmo do coração,
- tioridazina, um medicamento utilizado no tratamento da esquizofrenia e psicose, que poderá afetar o coração,
- determinados medicamentos para a depressão, denominados inibidores da monoamina oxidase (IMAO – por exemplo, fenelzina e moclobemida). Não tome o NUEDEXTA se tiver tomado estes

antidepressivos nas últimas duas semanas e deixe um intervalo mínimo de 14 dias após a paragem do NUEDEXTA antes de iniciar a toma de um IMAO.

Informe o seu médico se está a tomar alguns dos medicamentos seguintes, dado que o seu médico irá vigiá-lo de perto para a deteção de efeitos secundários:

- medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol e fluconazol
- medicamentos utilizados no tratamento de infeção pelo VIH e SIDA, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir
- medicamentos utilizados no tratamento de infeções bacterianas, incluindo tuberculose, contendo claritromicina, telitromicina, eritromicina e rifampicina
- medicamentos utilizados no tratamento de diversas doenças do coração, como diltiazem, verapamilo, digoxina, flecainida e bloqueadores beta (como metoprolol)
- medicamentos utilizados na prevenção das náuseas e dos vómitos durante a quimioterapia e após a cirurgia, como aprepitante
- determinados medicamentos utilizados no tratamento de depressão, incluindo nortriptilina, desipramina, paroxetina, imipramina e amitriptilina, nefazodona
- hipericão, um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão
- medicamentos utilizados no tratamento da esquizofrenia e outras perturbações psíquicas, como haloperidol, perfenazina, aripiprazol e clorpromazina
- determinados medicamentos utilizados na prevenção de coágulos sanguíneos em doentes com cardiopatias e em risco de AVC, como ticagrelor e dabigatrano-etexilato
- tamoxifeno, utilizado no tratamento ou prevenção de determinados cânceros
- atomoxetina, utilizada no tratamento do défice de atenção e hiperatividade (DAH)
- medicamentos para reduzir dor e/ou tosse, como codeína e hidrocodona
- medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia ou de convulsões, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital

O seu médico irá vigiá-lo de perto para a deteção de efeitos secundários e/ou poderá ter de ajustar a dose do outro medicamento ou do NUEDEXTA.

NUEDEXTA com alimentos, bebidas e álcool

Não deve beber sumo de toranja nem comer toranjas enquanto estiver a tomar o NUEDEXTA, dado que esta fruta pode aumentar a probabilidade de efeitos secundários graves.

Tome precaução se consumir álcool enquanto estiver a tomar o NUEDEXTA, dado que pode aumentar o risco de efeitos secundários, como tonturas e sonolência.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, ou se não utiliza métodos contraceptivos fiáveis, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Na medida em que o NUEDEXTA pode causar lesões no feto, a sua utilização não é recomendada quando está grávida ou se for uma mulher em idade fértil que não utiliza métodos contraceptivos. O seu médico falará consigo sobre os riscos e benefícios da utilização deste medicamento nestas situações.

Não se sabe se as substâncias ativas do NUEDEXTA são excretadas no leite humano. O seu médico decidirá de deve tomar este medicamento enquanto amamenta.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O NUEDEXTA pode causar tonturas. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

O NUEDEXTA contém lactose

Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a algum açúcar, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar NUEDEXTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Início do tratamento (primeiras 4 semanas):

O seu médico irá iniciar o tratamento com NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas, as quais devem ser tomadas por si do seguinte modo:

- Nos primeiros sete dias do tratamento: uma cápsula por dia, tomada de manhã.
- A partir do oitavo dia de tratamento: duas cápsulas por dia, uma de manhã e a outra à noite, com 12 horas de intervalo.

Passadas 4 semanas:

O seu médico irá avaliá-lo cuidadosamente. Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá decidir:

- continuar o tratamento com NUEDEXTA 15 mg/9 mg cápsulas, ou
- dar-lhe uma dose mais alta e prescrever-lhe NUEDEXTA 23 mg/9 mg cápsulas.

Independentemente da dosagem do NUEDEXTA que lhe foi prescrita:

- continue o tratamento com: duas cápsulas por dia (uma cápsula de 12 em 12 horas).

Utilização em idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose especial do NUEDEXTA nos doentes idosos.

Como tomar NUEDEXTA

A cápsula deve ser tomada por via oral (pela boca), com ou sem alimentos, por volta da mesma hora todos os dias. Quando tomar duas cápsulas no espaço de 24 horas, deve deixar um intervalo de 12 horas entre as doses.

Se tomar mais NUEDEXTA do que deveria

Se tiver tomado mais cápsulas do que deveria, fale de imediato com o seu médico.

As reações adversas observadas com este medicamento poderão ocorrer com maior frequência ou poderão sofrer um agravamento e o seu médico poderá realizar algum exame e vigiá-lo mais de perto.

Os sintomas de sobredosagem do dextrometorfano incluem náuseas, vômitos, torpor, coma, depressão respiratória, convulsões, frequência cardíaca aumentada, hiperexcitabilidade e psicose tóxica. Outros efeitos incluem perda de movimento coordenado (ataxia), movimentos oculares involuntários (nistagmo), contração excessiva dos músculos (dystonia), visão turva e alterações nos reflexos musculares. O dextrometorfano poderá aumentar o risco de síndrome da serotonina (*ver Advertências e precauções e Efeitos secundários possíveis*).

Os sintomas de sobredosagem da quinidina incluem batimentos cardíacos irregulares e tensão arterial baixa, e podem também incluir vômitos, diarreia, zumbidos nos ouvidos, perda de audição de alta frequência, vertigens, visão turva, visão dupla, sensibilidade aumentada dos olhos à luz, dores de cabeça, confusão e delírios (caracterizados por perda de atenção, memória fraca, desorientação e dificuldades de fala).

Caso se tenha esquecido de tomar NUEDEXTA

Caso se esqueça de tomar uma ou mais cápsulas, não tome uma dose a dobrar para compensar as doses que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual e certifique-se de que decorrem cerca de 12 horas entre duas doses.

Se parar de tomar NUEDEXTA

Não deixe de tomar este medicamento sem falar antes com o seu médico, mesmo que comece a sentir-se melhor. A paragem do tratamento pode fazer com que os sintomas reapareçam.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. Contudo, alguns dos efeitos secundários podem ser graves e implicar tratamento.

Informe o seu médico imediatamente se apresentar sintomas graves, incluindo agitação, tensão arterial alta, irrequietude, espasmos e contrações musculares, temperatura corporal alta, sudção excessiva, arrepios e tremores. Estes poderão ser sinais de uma doença grave denominada “síndrome da serotonina”.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas:

- rigidez muscular excessiva (espasticidade)
- respiração excessivamente lenta ou superficial (depressão respiratória) e/ou se ficar com um tom azulado

Os efeitos secundários notificados com mais frequência são doenças gastrointestinais (como diarreia e náuseas), doenças do sistema nervoso (como tonturas, dores de cabeça e sonolência) e fadiga.

No caso da ocorrência de algum dos efeitos acima referidos, deixe de tomar as cápsulas e informe o seu médico imediatamente

É fornecida abaixo uma lista de todos os outros efeitos secundários:

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 doente em cada 10)

- diarreia, náuseas
- tonturas, dores de cabeça, sonolência
- fadiga

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 doente em cada 100)

- falta de apetite
- ansiedade
- sentido do paladar alterado (disgeusia), sonolência (hipersónia), espasticidade muscular, desmaio (síncope), queda
- enjoo por movimento ou viagem, zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- problemas cardíacos, como batimentos cardíacos lentos, rápidos ou irregulares, ou resultados alterados durante um eletrocardiograma (ECG – prolongamento do intervalo QT)
- dor abdominal (de barriga), obstipação (prisão de ventre), boca seca, flatulência (gases), desconforto na zona do estômago, vômitos
- enzimas hepáticas aumentadas (GGT, AST, ALT)
- erupção na pele
- espasmos musculares
- fraqueza (astenia), irritabilidade

Raros

(podem afetar até 1 doente em cada 1000)

- perda de apetite (anorexia)
- ranger os dentes (bruxismo), confusão, humor deprimido, depressão, desorientação (por exemplo, dificuldade em perceber as horas, a direção e no reconhecimento das pessoas e locais), despertar de

- madrugada, expressividade emocional reduzida (embotamento afetivo), alucinações, comportamento impulsivo, indiferença, insónias, inquietude, perturbação do sono
- perturbação do equilíbrio, coordenação anormal, dificuldades na fala (disartria), disfunção do movimento, sensação de formigamento/dormência ou entorpecimento (parestesia), perda de sensação ou função nos membros inferiores (paraparesia), sedação
 - visão dupla, visão turva
 - ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), palpitações cardíacas
 - hemorragias nasais, dor na garganta, respiração excessivamente lenta ou superficial (depressão respiratória), corrimento nasal, bocejos
 - fezes anormais, indigestão, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), entorpecimento e sensação anormal na boca, dor retal, língua seca
 - cálculos biliares, níveis aumentados de bilirrubina no sangue, teste anormal da função hepática
 - vermelhidão da pele (eritema), sudorese excessiva (hiperhidrose), perda de sensação ou entorpecimento do rosto, suores noturnos
 - rigidez musculoesquelética, dor muscular (mialgia), dor no pescoço, dor nas extremidades
 - urinar com frequência anormal durante o dia
 - disfunção sexual
 - desconforto torácico (no peito), dor torácica, arrepios, sensação de calor, perturbações na marcha (dificuldade em andar), doença do tipo gripal, febre, níveis reduzidos de oxigénio no sangue
 - fraturas ósseas (lesões esqueléticas)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NUEDEXTA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco, blister e embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NUEDEXTA

- As substâncias ativas são:
Cada cápsula de NUEDEXTA 15 mg/9 mg contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 15,41 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

Cada cápsula de NUEDEXTA 23 mg/9 mg contém bromidrato de dextrometorfano monohidratado, equivalente a 23,11 mg de dextrometorfano e sulfato de quinidina dihidratado, equivalente a 8,69 mg de quinidina.

- Os outros componentes são croscarmelose sódica, celulose microcristalina, sílica coloidal, lactose sob a forma monohidratada, estearato de magnésio e gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), tinta de impressão (verniz Shellac , propilenoglicol, dióxido de titânio (E171)).

Qual o aspeto de NUEDEXTA e conteúdo da embalagem

Cada frasco é fabricado em polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa em polipropileno resistente à abertura por crianças e contém 60 cápsulas. Cada frasco será acondicionado numa embalagem de cartão.

Apenas para NUEDEXTA 15 mg/9 mg: O blister é fabricado numa película transparente à base de PVC com selo em folha de alumínio e contém 13 cápsulas. Cada blister apresenta-se acondicionado numa manga. Esta apresentação destina-se a ser utilizada nos 10 primeiros dias de tratamento.

Descrição:

- NUEDEXTA 15 mg/9 mg é uma cápsula de gelatina cor de tijolo (vermelho), tamanho 1, com a indicação “DMQ / 20-10” impressa a tinta branca na cápsula.
- NUEDEXTA 23 mg/9 mg é uma cápsula de gelatina cor de tijolo (vermelho), tamanho 1, com a indicação “DMQ / 30-10” impressa a tinta branca na cápsula e três faixas brancas à volta da circunferência.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>