

Ravimil on müügiluba lõppenud

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg, kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 15,41 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

Teadavaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks kõvakapsel sisaldab 119,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Telliskivipunane želatiinkapsel, suurus 1, millele on valge tindiga trükitud „DMQ / 20-10”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

NUEDEXTA on näidustatud pseudobulbaarse afekti (PBA) sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Efektiivsust on uuritud ainult patsientidel, kellel kaasneb amüotroofiline lateraalskleroos või hulgiskleroos (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

NUEDEXTA soovitatav algannus on 15 mg / 9 mg üks kord ööpäevas. Soovitatav annuse kohandamise kava on esitatud allpool.

- 1. nädal (1.–7. päev)  
Patsient peab esimesel 7 päeval võtma ühe NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapsli üks kord ööpäevas hommikul.
- 2.–4. nädal (8.–28. päev)  
Patsient peab 21 päeva võtma ühe NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapsli kaks korda ööpäevas 12-tunnise vahega, üks hommikul ja teine õhtul.
- Alates 4. nädalast  
Kui NUEDEXTAga 15 mg / 9 mg saavutatakse rahuldav kliiniline vastus, siis jätkatakse 2.–4. nädalal võetud annusega.

Kui NUEDEXTAga 15 mg / 9 mg saavutatakse ebarahuldav kliiniline vastus, määratakse NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, mida võetakse kaks korda ööpäevas 12-tunnise vahega, üks kapsel hommikul ja teine õhtul.

Alates 4. nädalast on NUEDEXTA maksimaalne annus 23 mg / 9 mg kaks korda ööpäevas.

Kui annus jääb vahele, ei tohi patsiendid võtta lisaannust, vaid peavad järgmise ettenähtud annuse võtma tavalisel ajal. 24 tunni jooksul ei tohi võtta üle 2 kapsli, mille võtmise vahele peab jääma 12 tundi.

### Patsientide eripopulatsioonid

#### *Eakad*

Kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval hulgal 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et teha järeldusi nende ravivastuse efektiivsuse ja ohutuse kohta. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kinnitas ühesugust farmakokineetikat < 65-aastastel ja ≥ 65-aastastel patsientidel (vt lõik 5.2).

#### *Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.4). Samas on soovitatav kõrvaltoimete täiendav jälgimine patsientidel, kellel mõõduka maksakahjustuse tõttu täheldati kalduvust kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisele. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) peab hindama selle ravimi kasutamise seotud riske ja ravivastadust (vt lõik 5.2).

#### *CYP2D6 genotüüp*

Aeglase metaboliseerijatena tuntud mittefunktsionaalse CYP2D6 ensüümiga patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Ülikiirete metaboliseerijatena tuntud CYP2D6 suurenenud aktiivsusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Sobimatu kliinilise vastuse korral vaadake soovitatavat annuse kohandamise skeemi.

#### *Lapsed*

Puudub NUEDEXTA asjakohane kasutus lastel pseudoepulbaarse afekti sümptomaatiliseks ravimiseks.

### Manustamisviis

Kapsleid võetakse suu kaudu iga päev umbes samal ajal. Kui võetakse kaks kapslit 24 tunni jooksul, on soovitatav jätta annuste vahele 12 tundi. Kapsleid tohib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või loigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Patsiendid, kellel on anamneesis kinidiinist, kiniinist või meflokiinist põhjustatud trombotsütopeenia, hepatiit, luuüdi depressioon või luupuselaadne sündroom (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes kasutavad samal ajal kinidiini, kiniini või meflokiini (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel on QT-intervalli pikenemine, kaasasündinud pika QT sündroom või kellel on anamneesis viiteid *torsade de pointes*'i ventrikulaarsele tahhükardiale (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes saavad samal ajal tiordasiini, mis pikendab oluliselt QT-intervalli ja mida metaboliseerib peamiselt CYP2D6. Koostoimel NUEDEXTAga võib esineda tugevam toime QT-intervallile (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Täieliku atrioventrikulaarse blokaadiga patsiendid, kellele ei ole paigaldatud südamestimulaatorit, või patsiendid, kellel on suur risk täieliku atrioventrikulaarse blokaadi tekkeks (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes võtavad monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid või kes on eelneva 14 päeva jooksul võtnud monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid, sest esineb raskete ja surmaga lõppeda võivate koostoimete, sealhulgas serotoniinisündroomi, risk. Ravi monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega ei tohi alustada enne, kui ravist NUEDEXTAga on möödunud vähemalt 14 päeva (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nuedexta sobib ainult pseudobulbaarse afekti, mitte emotsionaalse labiilsuse muude põhjuste raviks. Pseudobulbaarne afekt tuleneb neuroloogilistest haigustest, mis mõjutavad aju, või ajuvigastusest. Seda iseloomustavad tahtmatud, kontrollimatu naeru ja/või nutuga kulgevad emotsionaalsed tundepursked, mis ei ole kooskõlas ega vastavuses patsiendi emotsionaalse seisundi või meeleoluga. Enne ravi alustamist Nuedextaga peab patsiente pseudobulbaarse afekti diagnoosi kinnitamiseks põhjalikult uurima. Diagnoosimisel on kesksel kohal teadaolevalt pseudobulbaarset afekti tekitava neuroloogilise haiguse olemasolu ja kinnitus, et emotsioonide väljendamine ei ole kooskõlas ega vastavuses patsiendi emotsionaalse seisundi või meeleoluga.

##### Trombotsütopeenia

Kinidiin suuremates annustes kui NUEDEXTAs võib põhjustada immunoloogiliselt vahendatud trombotsütopeeniat, mis võib olla raskekujuline või lõppeda surmaga. Trombotsütopeenia esinemise risk NUEDEXTAs sisalduva kinidiini väiksemate annustega ei ole teada. Trombotsütopeeniale võivad eelneeda või sellega kaasneeda mittespetsiifilised haigusnähud, nagu minestamistunne, külmavärinad, palavik, iiveldus ja oksendamine. Trombotsütopeenia tekkimisel tuleb NUEDEXTA võtmine kohe lõpetada, kui trombotsütopeenia ei ole selgelt tekkinud ravimiga mitteseotud põhjustel. Samuti ei tohi seda ravimit uuesti võtta sensibiliseerunud patsiendid, sest võib tekkida esialgselt episoodist palju kiirem ja oluliselt raskem trombotsütopeenia. Ravimit ei tohi kasutada, kui kahtlustatakse immunoloogiliselt vahendatud trombotsütopeenia teket struktuurilt samaste toimeainete, sealhulgas kinidiini ja meflokiini tõttu, sest tekkida võib risttundlikkus. Kinidiiniga seotud trombotsütopeenia möödub harilikult mõni päev pärast sensibiliseeriva ravimi võtmise lõpetamist, aga mitte alati.

##### Muud ülitundlikkusreaktsioonid

Suurtes annustes kinidiini seostatakse ka luupuselaadse sündroomiga, sealhulgas polüartriidiga, vahel ka positiivse tuumavastase antikeha testiga. Muude nähtude hulka kuuluvad lööve, bronhospasm, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia, vaskuliit, urveit, angioödem, agranulotsütoos, kuiv sündroom, lihasvalu, skeletilihassensüümide sisalduse suurenemine seerumis ja pneumoniit. Dekstrometorfaani võib seostada ka ülitundlikkusreaktsioonidega, sealhulgas nõgestõve, angioödeemi ja hingeldusega.

##### Hepatotoksilisus

Hepatiiti, sealhulgas granulomatooset hepatiiti, on registreeritud kinidiini saavatel patsientidel üldiselt esimeste ravinädalate jooksul. Avalduda võivad palavik või trombotsütopeenia või muud ülitundlikkusega seotud nähud. Hepatiidi tekkimisel peab ravi NUEDEXTAga lõpetama, v.a kui ravim ei ole selgelt haigusega seotud. Enamik juhtudest möödub kinidiini võtmise lõpetamisel.

##### Toimed südamele

NUEDEXTA võib tekitada QTc-intervalli pikendamist ja seega *torsades de pointes*'i tüüpi ventrikulaarset tahhükardiat. Enne ravi alustamist tuleb korrigeerida hüpokaleemia ja hüpomagneesemia ning kliinilise näidustuse korral peab ravi ajal jälgima seerumi kaaliumi- ja magneesiumisisaldust. Ravi alustamisel NUEDEXTAga peab QT-intervalli pikendamise riskiga patsientidel elektrokardiograafiliselt (EKG) hindama QT-intervalli nii algtasemel kui ka 2 tundi pärast esimese annuse manustamist tühja kõhuga (vastab ligikaudu kinidiini  $T_{max}$ -le). See hõlmab patsiente, kellel esineb perekondlikus anamneesis QT patoloogia, ja neid, kes võtavad samal ajal QT-intervalli pikendavaid ravimeid, samuti patsiente, kellel on vasaku vatsakese hüpertroofia (LVH) ja/või vasaku vatsakese düsfunktsioon (LVD). Vasaku vatsakese hüpertroofia ja vasaku vatsakese düsfunktsioon esinevad kõige tõenäolisemalt patsientidel, kellel on krooniline hüpertensioon, teadaolev pärgarterite haigus või insult anamneesis.

Eriti ohtlikud võivad olla ravimid, mis pikendavad QT-intervalli ja mida peamiselt metaboliseerib CYP2D6 (vt allpool). Tioridasiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). NUEDEXTA tuleb ettevaatlikult manustada kombinatsioonis flekainiidi, kloorpromasiini ja

haloperidooliga. Kombinatsiooni toimet patsiendi QTc-intervallile tuleb hinnata annuseelse ja -järgse EKGga.

EKGd peab uuesti hindama, kui ravi ajal NUEDEXTAga muutuvad oluliselt QTc-intervalli pikenedamisega seotud riskitegurid. Kui patsientidel tekivad haigusnähtud, mis võivad viidata südame rütmihäirele, nt minestamine või südamepekslemine, siis peab ravi NUEDEXTAga lõpetama, kuni patsienti täiendavalt uuritakse.

#### CYP2D6 substraatide/inhibiitorite samaaegne kasutamine

NUEDEXTAs sisalduv kinidiin inhibeerib CYP2D6 patsientidel, kellel CYP2D6 geneetiliselt ei puudu või ei ole madala aktiivsusega (CYP2D6 aeglased metaboliseerijad vt alalõik 5.2 „Farmakogenoomika”). Sellest CYP2D6 toimest tingituna võivad CYP2D6 kaudu metaboliseeritavate ravimite toimeained kuhjuda ja/või aktiivsete metaboliitide moodustumine häiruda ning seetõttu võib nende ravimite ohutus ja/või efektiivsus muutuda, kui neid manustatakse koos NUEDEXTAga (vt lõik 4.5). CYP2D6 kaudu metaboliseerivate, eriti suhteliselt kitsa terapeutilise laiussega ravimite võtmist NUEDEXTAga samal ajal peab üldiselt vältima ja patsiente peab vastavalt juhendama. Kui CYP2D6 substraatravi samaaegne kasutamine on vajalik, peab CYP2D6 substraadi annust vastaval määral vähendama, lähtudes substraadi farmakokineetikast (vt lõik 4.5). Patsientide kasutatavate ravimite ülevaatamine on oluline osa nende patsientide uurimisest, kellele soovitatakse ravi NUEDEXTAga.

#### Serotoniinisündroom

Kui NUEDEXTA kasutatakse koos teiste serotoninergiliste ravimitega, võib serotoniinisündroomi risk farmakodünaamilise koostoime tõttu suurened. Serotoniinisündroomi haigusnähtud hõlmavad vaimse seisundi häireid, kõrget vererõhku, rahutust, müokloonust, hüpertermiat, hüperrefleksiast, higistamist, külmavärinaid ja treemorit. Nende haigusnähtude tekkimisel peab ravi katkestama. Kombineerimine monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). CYP2D6 metaboliseerib tritsüklilisi antidepressante (TTAd, nt desipramiini, nortriptüliini, imipramiini, amitriptüliini) ja seega võivad need anda farmakokineetilisi koostoimeid kinidiiniga. Lähtudes farmakodünaamilistest ja farmakokineetilistest koostoimetest, ei ole NUEDEXTA ja tritsükliliste antidepressantide samaaegne kasutamine soovitatav, sest esineb serotoniinisündroomi tekkerisk (vt lõik 4.5). Patsientide samaaegsel ravimisel selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) tuleb olla ettevaatlik.

#### Pearinglus

NUEDEXTA võib tekitada pearinglust (vt lõik 4.8). Kukkumisohu vältimiseks peab tarvitusele võtma ettevaatusabinõud, eriti koordineerimise häiriva motoorse kahjustuse või kukkumiste anamneesiga patsientide puhul.

#### Kinidiini antikolinergilised toimed

Patsiente tuleb jälgida *myasthenia gravis*'e halveneva kliinilise seisundi ja teiste seisundite suhtes, mida antikolinergilised toimed võivad negatiivselt mõjutada.

#### Ravimite liigtarvitamine ja sõltuvus

Dekstrometorfaan on vähese afiinsusega mitte-konkureeriv NMDA antagonist ja sigma-1 retseptori agonist, ravimit ei ole selle võimaliku kuritarvitamise, taluvuse või füüsilise sõltuvuse tekkimise tõttu süsteemselt uuritud loomadel ega inimestel. Samas on peamiselt teismelistel teatatud deksametorfaani kuritarvitamise juhtumitest.

Dekstrometorfaani kuritarvitamise võimaluse tõttu peavad arstid hindama patsientide anamneesi narkootikumide kuritarvitamise osas ja jälgima selliseid patsiente hoolikalt väärkasutamise või kuritarvitamise suhtes (nt tolerantsuse teke, annuse suurendamine, sõltuvuskäitumine).

Et tagada NUEDEXTA jätkuv toime, peab pikaajaliselt pidevalt jälgima, kas ravimi kliiniline toime on patsiendil säilinud või on ravimi suhtes tekkinud taluvus.

### Laktoosisalduse hoiatus

NUEDEXTA sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on sellised harvaesinevad pärilikud haigused nagu galaktoosi talumatus, Lapi laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid

NUEDEXTA ei tohi kasutada koos monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega, nagu fenelsiin ja moklobemiid, ega patsientidel, kes on võtnud monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid eelmise 14 päeva jooksul, sest võib tekkida serotoniinisündroom (vt lõik 4.3).

### CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 metaboliseerib kinidiini. CYP3A4 inhibeerivate ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada kinidiinisaldust plasmas, mis võib suurendada QTc-intervalli pikenemisega seotud riski. Tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite võtmist tuleb ravi ajal NUEDEXTAga vältida. Nende hulka kuuluvad, aga mitte ainult, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nefinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, fosamprenaviir, greibimahl ja verapamiil. Kui ravi tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega peetakse vajalikuks, siis on soovitatav enne NUEDEXTA manustamist ja järgnevalt korduvalt hinnata elektrokardiograafiliselt QT-intervalli.

### Maksaensüümide indutseerijad

CYP3A4 metaboliseerib kinidiini. Tugevad CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepunaürt ehk *Hypericum perforatum*) võivad kinidiini metabolismi kiirendada, mille tulemuseks on väiksemad plasmakontsentratsioonid ja seetõttu ka vähenenud CYP2D6 inhibeerimine. See võib viia dekstrometorfaani väiksemate, võimalike subterapeutiliste plasmakontsentratsioonideni ja NUEDEXTA vähenenud efektiivsuseni.

### CYP2D6 substraadid

Kinidiin on tugev CYP2D6 inhibiitor. Seega võib ravi NUEDEXTAga põhjustada nende samal ajal kasutatud ravimite suurenenud plasmakontsentratsiooni ja kuhjumist, mis läbivad enamjaolt CYP2D6 metabolismi. CYP2D6 substraatide hulka kuuluvad mõned beetablokaatorid, nagu metoprolol; antipsühhootikumid, nagu haloperidool, perfenasiin ja aripiprasool; antidepressandid, nagu nortriptüliin, imipramiin, amitriptüliin ja desipramiin; keemiaravim tamoksifeen ning noradrenaliini transporteri inhibiitor atomoksetiin. CYP2D6 substraat tiordasiin, mis samuti pikendab QT-intervalli, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). QT-intervall pikendavate CYP2D6 substraatide flekainiidi, kloorpromasiini või haloperidooli samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Eelravimite kasutamisel, mille toimet vahendavad CYP2D6 abil moodustunud metaboliidid (nt kodeiin või hüdrokodoon, mille valuvaigistavat ja kõhuvastast toimet vahendavad vastavalt morfiin ja hüdmorfoon), võib nende toime NUEDEXTA tõttu oluliselt nõrgeneda, sest CYP2D6 inhibeeritakse ja seega häirub aktiivsete metaboliitide moodustumine.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes on uuritud koostoimet desipramiini ja paroksetiini, kasutades suuremaid dekstrometorfaani/kinidiini annuseid (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg), kui NUEDEXTA sisaldab. Uuringu tulemusi kirjeldatakse allpool. Teisi ravimite koostoimeid CYP2D6 substraatidega ei ole süsteemselt uuritud.

### *Desipramiin (CYP2D6 substraat)*

Tritsüklilist antidepressanti desipramiini metaboliseerib peamiselt CYP2D6. Ravimite koostoimeuuringus uuriti dekstrometorfaani/kinidiini suuremaid kombineeritud annuseid (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg) ja desipramiini 25 mg. Dekstrometorfaani/kinidiini

kombineeritud annus suurendas desipramiini tasakaalukontsentratsiooni 8 korda. NUEDEXTA ja tritsükliliste antidepressantide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Paroksetiin (CYP2D6 inhibiitor ja substraat)*

Selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit paroksetiini metaboliseerib peamiselt CYP2D6 ja see on ka tugev CYP2D6 inhibiitor. Ravimite koostoimeuuringus lisati dekstrometorfaani/kinidiini kombineeritud annus (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg) paroksetiinile (tasakaalukontsentratsioonid). Paroksetiini plasmakontsentratsioon ( $AUC_{0-24}$ ) suurenes 1,7 korda ja  $C_{max}$  suurenes 1,5 korda. Kui NUEDEXTA ja paroksetiin määratakse korraga, peab paroksetiini algannust vähendama. Seejärel võib paroksetiini annust kohandada kliinilise toime alusel, kuid annus üle 35 mg ööpäevas ei ole soovitatav.

#### *NMDA retseptori antagonistid (memantiin)*

Dekstrometorfaan ja memantiin on mõlemad N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptori antagonistid, mis teoreetiliselt põhjustavad lisatoime NMDA retseptoritele. Võimalik on kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemine. Ravimite koostoimeuuringus uuriti dekstrometorfaani/kinidiini suuremaid kombineeritud annuseid (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg) ja memantiini 20 mg ööpäevas. Dekstrometorfaani ja dekstrometorfaani plasmakontsentratsioonid ei erinenud oluliselt enne ega pärast memantiini manustamist ning memantiini plasmakontsentratsioon ei muutunud enne ega pärast dekstrometorfaani/kinidiini manustamist. Memantiini lisamisel suurenesid kinidiini plasmakontsentratsioonid 20...30%. Mingeid farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.

#### Digoksiin ja teised P-glükoproteiini substraadid

Kinidiin on P-glükoproteiini inhibiitor. Kinidiini ja P-glükoproteiini substraadi digoksiini samaaegne kasutamine võib põhjustada digoksiinisalduse kahekordse tõusu seerumis. Patsientidel, kes kasutavad koos NUEDEXTAga digoksiini, peab digoksiinkontsentratsiooni hoolikalt jälgima ja vajaduse korral digoksiini annust vähendama. Teised P-gp substraadid, mille puhul peab kaaluma annuste vähendamist, on tikagreloor ja dabigatraaneteksilaat.

#### Alkohol

Selle ravimi võtmisel koos alkoholi või teiste tsentraalse toimega ravimitega peab olema ettevaatlik, sest võib suureneda selliste kõrvaltoimete tekkerisk nagu unisus ja pearinglus.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

NUEDEXTA kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid või need puuduvad. Loomkatsetes (rottidel ja küülikutel) on täheldatud arengutoksilisust, sealhulgas teratogeensust ja embrüode letaalsust (vt lõik 5.3).

Et ravim võib kahjustada loodet, siis ei soovitata seda kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Imetamine

Kinidiin eritub inimese rinnapiima, kuid ei ole teada, kas dekstrometorfaan eritub inimese rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine, hoiduda ravist NUEDEXTAga või see üldse lõpetada, tuleb teha, arvestades imetamise kasulikkude mõju lapsele ja ravi kasulikkude toimet naisele.

#### Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud toimet isaste ja emaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

NUEDEXTA-l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb hoiatada, et esineda võivad kesknärvisüsteemiga seotud toimed, nagu unisus, pearinglus ja

minestamine või ähmane nägemine (vt lõik 4.8). Neile peab soovitama, et nad ei juhiks mootorsõidukeid ega töötaks masinatega, kui tekivad sellised haigusnähud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

NUEDEXTA ohutust uuriti 12-nädalases topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus, milles osales 326 pseudobulbaarse afektiga patsienti, kellel põhihaigusena oli amüotroofiline lateraalskeroos (60%) või hulgiskleroos (40%), ja 84-päevases avatud jätku-uuringus, milles osales selle uuringu patsientide alarühm (253 patsienti).

Kõige sagedamad registreeritud kõrvaltoimed on seedetrakti häired (nt kõhulahtisus, iiveldus), närvisüsteemi häired (nt pearinglus, peavalu, unisus) ja väsimus.

NUEDEXTA kasutamise seoses on teatatud rasketest kõrvaltoimetest, nagu lihaste spastilisus, hingamise aeglustumine ja vere hapnikusisalduse vähenemine.

10 patsienti lõpetas kõrvaltoimete tõttu uuringu, 1 neist raske kõrvaltoime tõttu (süvenev lihaste spastilisus).

##### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Allpool on organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi esitatud kõrvaltoimed, mille puhul esines kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele NUEDEXTAga ülalnimetatud kliinilise uuringu platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus.

- väga sage ( $\geq 1/10$ )
- sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
	Harv	Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus
	Harv	Bruksism, segasusseisund, depressiivne meeleolu, depressioon, desorientatsioon, varane hommikune ärkamine, emotsionaalne nüristumine, hallutsinatsioonid, impulsiivne käitumine, ükskõiksus, unetus, rahutus, unehäired
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu, unisus
	Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse häired, hüpersomnia, lihaste spastilisus, minestamine, kukkumine
	Harv	Tasakaaluhäired, ebanormaalne koordinatsioon, düsartria, motoorne düsfunktsioon, paresteesia, paraparees, sedatsioon
Silma kahjustused	Harv	Kahelinägemine, ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Merehaigus, tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Esimese astme atriuventrikulaarne blokaad, pikenenud QT-intervalliga elektrokardiogramm
	Harv	Müokardiinfarkt, südamepekslemine, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Ninaverejooks, farüngolarüngaalne valu, hingamise aeglustumine, rinorröa, haigutamine

Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõhupuhitus, ebamugavustunne maos, oksendamine
	Harv	Ebanormaalne roe, düspepsia, gastriit, suu hüpesteesia, suu paresteesia, proktalgia, keele kuivus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (GGT, ASAT, ALAT)
	Harv	Sapikivitõbi, vere bilirubiinisalduse suurenemine, kõrvalekalded maksatalitluse analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
	Harv	Nahapunetus, liighigistamine, näo hüpesteesia, öine higistamine
Skeletilihaste ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
	Harv	Skeletilihaste jäikus, lihasvalu, kaelavalu, jäsemevalu
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Seksuaalfunktsiooni häire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Asteenia, ärrituvus
	Harv	Ebamugavustunne rinnus, valu rinnus, külmavärinad, kuumatunne, koordinatsioonihäired, gripilaadne haigus, püreeksia, vähenenud hapnikusaturatsioon
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Harv	Skeletivigastus

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#).

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise hindamine ja ravi põhineb kogemusel üksikkomponentide dekstrometorfaani ja kinidiiniga. Kinidiin inhibeerib dekstrometorfaani metabolismi, nii et NUEDEXTA üleannustamisest tingitud kõrvaltoimed võivad olla raskemad või püsivamad võrreldes ainult dekstrometorfaani üleannustamisega.

Ravimi väljatöötamise ajal uuriti dekstrometorfaani/kinidiini kombineeritud annuseid, milles dekstrometorfaani annus oli 6 korda suurem ja kinidiini annus 12 korda suurem. Kõige levinumad kõrvaltoimed olid kerge kuni mõõdukas iiveldus, pearinglus ja peavalu.

#### Dekstrometorfaan

Dekstrometorfaani üleannustamise kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, stuupor, kooma, hingamise aeglustumine, krampihood, tahhükardia, üleerutuvus ja toksiline psühhoos. Teised kõrvaltoimed on ataksia, nüstagmid, düstoonia, ähmane nägemine ja lihasreflekside muutused. Dekstrometorfaan võib suurendada serotoniinisündroomi tekkeriski, mis suureneb ka üleannustamisega, eriti juhul, kui ravimit võetakse koos teiste serotoninergiliste ravimite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega.

## Kinidiin

Kõige olulisemad ägeda üleannustamise nähud on ventrikulaarsed rütmihäired ja vererõhu alanemine. Muud üleannustamise nähud ja sümptomid võivad olla oksendamine, kõhulahtisus, tinnitus, kõrgsageduslike helide kuulmise kaotus, peapööritus, ähmane nägemine, kahelinägemine, valguskartus, peavalu, segasus ja deliirium.

Kuigi südame rütmihäirete või malaaria ravimiseks kasutatakse  $\geq 10$  korra suuremaid kinidiini annuseid võrreldes kinidiini annusega selles ravimis, võib NUEDEXTA üleannustamisest tingitud kinidiinikogus põhjustada ohtlikke surmaga lõppevaid rütmihäireid, sealhulgas *torsade de pointes*'i.

## Üleannustamise ravi

### *Kinidiin*

Kardiaalsete nähtude ravi (hemodünaamiliselt ebastabiilne polümorfne ventrikulaarne tahhükardia, sh *torsades de pointes*) on kas viivitamatu kardioversioon või kohene elektriline ülestimuleerimine. Teisi I klassi (prokaiinamiid) või III klassi arütmikume peab (võimaluse korral) vältima. Madala vererõhu ja muude haigusnähtude ning sümptomite raviks peab kasutama sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Aktiivsõe tavalise annuse 1 g/kg segamisel 8 ml/kg kraaniveega saadud massi manustamine iga 2...6 tunni järel võib parandada kinidiini süsteemset eritumist. Soolesulgusega patsientidel peab neid ravimeetodeid vältima. Uriini happeliseks muutmine ja dialüüsi meetodid ei toimi. Kinidiini eritumist vähendavate ravimite (tsimetidiin, karboanhüdraasi inhibiitorid, tiasiiddiureetikumid) võtmine tuleb peatada, kui need ei ole tingimata vajalikud.

### *Dekstrometorfaan*

Dekstrometorfaani üleannustamise raviks peab kasutama sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Teha võib maoloputust.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemile toimivad ained; ATC-kood: N07XX59

Dekstrometorfaanvesinikbromiid on farmakoloogiliselt aktiivne aine, mis toimib kesknärvisüsteemile. Kinidiinsulfaat on CYP2D6-õlulise oksüdatiivse metabolismi spetsiifiline inhibiitor, mida kasutatakse deksstrometorfaani süsteemse biosaadavuse suurendamiseks.

### Toimemehhanism

Dekstrometorfaani täpne mehhanism ravitoime saavutamiseks pseudobulbaarse afektiga patsientidel on teadmata. Kinidiin suurendab deksstrometorfaani plasmakontsentratsioone, inhibeerides konkureerivalt tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6), mis katalüüsib deksstrometorfaani peamisi biotransformatsiooni radu.

### Farmakodünaamilised toimed

Dekstrometorfaan on sigma-1 retseptori agonist ja mitte-konkureeriv NMDA retseptori antagonist. Lisaks on kirjeldatud afiinsust serotoniini transporteri (SERT) ja 5-HT1B/D retseptori suhtes. Et deksstrometorfaan seondub NMDA, sigma-1, SERT ja 5-HT1B/D retseptoritega, arvatakse deksstrometorfaanil olevat moduleeriv toime närviimpulsiülekanetele, milles osalevad glutamaat, monoamiinid (sealhulgas serotoniin), aga ka ioonkanalite talitlusele.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pseudobulbaarse afekti ravi efektiivsust deksstrometorfaani/kinidiiniga näidati kolmes randomiseeritud kontrollitud topeltpimedas mitmekeskuselises kliinilises uuringus, kus osalesid pseudobulbaarse afektiga patsiendid, kellel kaasnes amüotroofiline lateraalskleroos või hulgiskleroos. Uuringusse valiti patsiendid, kellel diagnoositi pseudobulbaarne afekt, mida iseloomustavad tahtmatud, kontrollimatud,

naeru ja/või nutuga kulgevad emotsionaalsed seisundid, mis ei ole kooskõlas ega proportsioonis patsiendi emotsionaalse seisundi või meeoleuga.

Kõigis uuringutes olid efektiivsuse tulemusnäitajad naermise ja nutmise episoodide arv (pseudobulbaarse afekti episoodid) ja patsiendi punktisumma Neuroloogiliste Uuringute Keskuse labiilsusskaalal (Center for Neurologic Studies - Lability Scale, CNS-LS). See on valideeritud 7-osaline isetäidetav küsimustik, mis mõõdab kvantitatiivselt pseudobulbaarse afekti sagedust ja raskust. CNS-LSi punktiskaala ulatub 7st (nähtudeta) kuni maksimaalselt 35ni.

- Alusuuring (07-AVR-123)

Platseebokontrollitud 12-nädalasse uuringusse randomiseeriti 326 pseudobulbaarse afektiga patsienti, kellel põhihaigustena esinesid amüotroofiline lateraalskleroos või hulgiskleroos, ja neile manustati 12 nädala jooksul NUEDEXTA 15 mg / 9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) või platseebot (n=109).

Osalejad olid vanuses 25...80 eluaastat, keskmine vanus oli ligikaudu 51 aastat. Umbes 74% olid valged, 4% mustanahalised, 1% asiaadid ja 19% Hispaania päritolu. 60%-l patsientidest kaasnes amüotroofiline lateraalskleroos ja 40%-l patsientidest hulgiskleroos. Kõigil osalejatel esinesid kliiniliselt olulised pseudobulbaarse afekti haigusnähud, mille punktisumma CNS-LSi skaalal oli 13 või rohkem.

Keskmine pseudobulbaarse afekti episoodide arv päevas ravi alguses (arvutatud ravile eelneva 7 päeva jooksul esinenud episoodide koguarvu alusel) oli NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas 4,7, NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühmas 6,8 ja platseeborühmas 4,3.

CNS-LSi keskmine punktisumma ravi alguses oli NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas 19,8, NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühmas 21,0 ja platseeborühmas 19,9.

Pikaajaliste andmete hindamiseks oli 253 patsiendil võimalus pärast topeltpimedat uuringufaasi lõppu jätkata avatud jätku-uuringus, saades järgmise 84 päeva jooksul NUEDEXTA 23 mg / 9 mg.

Pseudobulbaarse afekti episoodide arv, mida mõõdeti „episoodide arvuna”, vähenes mõlemas NUEDEXTA ravirühmas kogu uuringu vältel oluliselt, vastavalt 47% ja 49% võrreldes platseeborühmaga ( $p < 0,0001$  mõlema võrdluse puhul).

CNS-LSi punktisummade vähenemise keskmine vähenes mõlemas ravirühmas võrreldes platseeborühmaga ravi lõpus oluliselt (8,2-punktiline vähenemine NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas, 7,5-punktiline vähenemine NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühmas, 5,7-punktiline vähenemine platseeborühmas). NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühma p-väärtus platseeborühmaga võrreldes oli  $p=0,0002$  ja NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühma p-väärtus platseeborühmaga võrreldes oli  $p=0,008$ .

Uuringu 12-nädalane avatud jätku-uuring (sel ajal said kõik uuritavad NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) näitas platseebokontrollitud faasis saavutatud toime püsivust.

- Uuringud dekstrometorfaani/kinidiini kombinatsiooni suuremate annustega

Kaks täiendavat III faasi uuringut tehti suurema kombineeritud annusega: dekstrometorfaani 23 mg ja kinidiini 26 mg. Nendes uuringutes kasutatud suurem kinidiini annus oleks andnud ligikaudu 1,6 korda suurema dekstrometorfaanisalduse võrreldes ravimiga NUEDEXTA 23 mg / 9 mg.

Esimene oli 4-nädalane uuring, kus osalesid pseudobulbaarse afektiga ja kaasneva amüotroofilise lateraalskleroosiga patsiendid, teine oli 12-nädalane uuring, kus osalesid kaasneva hulgiskleroosiga patsiendid. Mõlemas uuringus vähenesid nii esmane tulemusnäitaja (CNS-LS) kui ka teisene

tulemusnäitaja (naermise ja nutmise episoodide arv) dekstrometorfaani/kinidiini kombinatsiooni puhul statistiliselt oluliselt.

12-kuulises avatud ohutusuringus, milles samuti kasutati suures annuses dekstrometorfaani (23 mg) ja kinidiini (26 mg) kombinatsiooni, osales 553 patsienti, kellel pseudobulbaarne afekt oli seotud 34 erineva neuroloogilise seisundiga. Ligikaudu 30%-l uuringus osalejatest kaasus muu haigus kui amüotroofiline lateraalskeroos või hulgiskleroos, sealhulgas insult, traumaatiline ajuvigastus, Parkinsoni tõbi, Alzheimeri tõbi ja muu dementsus, primaarne lateraalne skleroos, progresseeruv bulbaarparalüüs ja progresseeruv supranukleaarparalüüs. Selles uuringus koguti ainult ohutusandmeid, kusjuures ühtegi uut ohutussignaali ei tuvastatud.

- Südamega seotud toimete hindamise uuringud

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (7 järjestikust annust) mõju QTc-intervalli pikenedamisele hinnati randomiseeritud topeltpimedas (välja arvatud moksifloksatsiini suhtes) platseebo- ja aktiivselt kontrollitud (400 mg moksifloksatsiini) ristuva disainiga QT uuringus, milles osales 50 tervet meest ja naist, kellel esines CYP2D6 kiire metaboliseerija genotüüp. QTcFi keskmine muutus oli 6,8 ms NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas ja 9,1 ms positiivse kontrolliga võrdlusrühmas (moksifloksatsiin). Maksimaalne keskmine (95% usaldusvahemiku ülempiir) erinevus platseebost oli pärast algtaseme suhtes korrigeerimist 10,2 (12,6) ms. Uuringus kasutatud annus kirjeldab ravimi püsikontsentratsioone CYP2D6 kiire metaboliseerija fenotüübiga patsientidel.

Raviannust ületavates annustes dekstrometorfaani/kinidiini (23 mg / 26 mg ja 46 mg / 53 mg, 7 järjestikust annust) mõju QTc-intervalli pikenedamisele hinnati randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedas ristuva disainiga uuringus koos täiendava avatud positiivse kontrollrühmaga (400 mg moksifloksatsiini), kuhu kuulus 36 tervet vabatahtlikku. Maksimaalne keskmine (95% usaldusvahemiku ülempiir) erinevus platseebost oli pärast algtaseme suhtes korrigeerimist 10,2 (14,6) ms ja 18,4 (22,7) ms pärast dekstrometorfaani/kinidiini annuseid vastavalt 23 mg / 26 mg ja 46 mg / 53 mg. Antud uuringus kasutatud terapeutilistest annustest suuremad annused kirjeldavad võimalikku QT-intervalli pikenedamist ka ravimite koostoimetest tingitud kinidiini plasmatasemete suurenemise korral või organpuudulikkusega patsientidel.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama NUEDEXTAga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pseudobulbaarse afekti puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg üksikute ja korduvate kombineeritud annuste võtmise järel suurenes dekstrometorfaani sisaldus plasmas ligikaudu 20 korda võrreldes patsientidega, kellele manustati dekstrometorfaani ilma kinidiinita.

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg ja NUEDEXTA 15 mg / 9 mg korduvate annuste manustamise järel saavutatakse dekstrometorfaani maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 3...4 tunni jooksul ning kinidiini maksimaalne plasmakontsentratsioon umbes 2 tunni jooksul.

Kiiretel metaboliseerijatel suurenes dekstrometorfaani ja dekstrorfaani keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-12}$  väärtus, kui dekstrorfaani annus suurenes 15...23 mg ning kinidiini keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-12}$  väärtused olid sarnased.

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg annuse võtmisel kaks korda ööpäevas oli pseudobulbaarse afektiga patsientidel kinidiini keskmine  $C_{max}$  1...3% kontsentratsioonist, mida seostatakse arütmiaavastase toimega (2...5 µg/ml).

NUEDEXTA võtmisel ei ole toidukorrad tähtsad, sest toit ei mõjuta oluliselt dekstrometorfaani- ja kinidiini imendumist.

#### Jaotumine

Pärast kombinatsioonravimi võtmist jääb seondumine valkudega sisuliselt samaks nagu pärast üksikute toimeainete võtmist, kusjuures dekstrometorfaan seondub umbes 60...70% ulatuses ja kinidiin ligikaudu 80...89% ulatuses valkudega.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

CYP2D6 metaboliseerib dekstrometorfaani kiiresti selle metaboliidiks dekstrorfaaniks, mis kiiresti glükuroonitakse ja eritatakse neerude kaudu. NUEDEXTA kinidiinkomponent inhibeerib valikuliselt dekstrometorfaani CYP2D6-sõltuvat oksüdatiivset metabolismi, suurendades seega dekstrometorfaani plasmakontsentratsiooni. Arvatakse, et kinidiini juuresolekul mängib CYP3A4-sõltuv oksüdatiivne metabolism dekstrometorfaani eritumisel suuremat osa.

Pärast NUEDEXTA 23 mg / 9 mg andmist 14 CYP2D6 kiirele metaboliseerijale oli dekstrometorfaani eritumise poolväärtusaeg 18,8 tundi ja kinidiini eritumise poolväärtusaeg 9,6 tundi.

CYP3A4 metaboliseerib kinidiini. Kinidiinil on mitu hüdroksüülitud metaboliiti. Olulisim metaboliit on 3-hüdroksükinidiin, mille farmakoloogiline aktiivsus arvatakse olevat südamega seotud toime puhul (nagu QT-intervalli pikendamine) kinidiiniga võrreldes vähemalt pool võrre väiksem. CYP3A4 inhibiitorite mõju kinidiini ja selle metaboliitide farmakokineetilistele parameetritele, sealhulgas võimalikku kuhjumist tasakaaluseisundis, on praegu veel vähe uuritud.

Kui uriini pH on alla 7, siis umbes 20% manustatud kinidiinist on uriinis muutumatul kujul, aga see fraktsioon langeb 5%-le, kui uriin on aluselisem. Neerukliinens hõlmab glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivset tubulaarsekretsiooni, mida moduleerib (pH-sõltuvalt) tubulaarne tagasiimendumine.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Dekstrometorfaani ja dekstrorfaani plasmakontsentratsioonid on proportsionaalsed dekstrometorfaani annusega, kui kinidiin on fikseeritud annuses nagu NUEDEXTAs. Kinidiini plasmakontsentratsioon sõltub annusest.

#### CYP P450 koostoime uuringud *in vitro*

Dekstrometorfaani ja kinidiini võimet inhibeerida või indutseerida P450 tsütokroomi *in vitro* hinnati inimese mikrosoomides. Dekstrometorfaan kontsentratsioonides kuni 5 µM ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides (inhibeerimine < 20%) ühtegi uuritud isoensüümi – CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kinidiin kontsentratsioonides kuni 5 µM ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides (inhibeerimine < 30%) ühtegi uuritud isoensüümi – CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 või CYP3A4. Kinidiin inhibeeris CYP2D6 kontsentratsioonis 0,05 µM, mis on pool maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (IC<sub>50</sub>). Dekstrometorfaan ja kinidiin kontsentratsioonides kuni 4,8 µM ei indutseerinud inimese maksarakkudes CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

#### Transporteri koostoime uuringud *in vitro*

Lähtudes vastavate uuringute tulemustest, ei ole alust eeldada ravi ajal NUEDEXTAgagi ravimitevahelisi koostoimeid, mis on seotud dekstrometorfaani inhibeeriva toimega P-gp-le, OATP1B1-le, OATP1B3-le, OCT2-le, OAT1-le, OAT3-le või BSEP-le. Dekstrometorfaan on osutunud transporteri OCT1 nõrga/mõõduka tugevusega inhibiitoriks *in vitro*. Selle leiu kliiniline olulisus seoses ravimitega, mis on OCT1 substraadid nagu metformiin, ei ole teada.

Kirjandusviidete alusel ei ole eeldada, et OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 ja MATE2-K inhibeerimine kinidiini poolt põhjustab ravimitevahelisi koostoimeid.

## Patsientide eripopulatsioonid

### *Eakad*

Dekstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikat ei ole eakatel (vähemalt 65-aastased) süstemaatilisel uuritud, kuigi sellised patsiendid osalesid kliinilises programmis (14%  $\geq$  65-aastaseid, 2%  $\geq$  75-aastased).

Dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg saanud 170 patsiendi populatsiooni farmakokineetiline analüüs (148 isikut < 65-aastased ja 22 isikut  $\geq$  65-aastased) kinnitas ühesugust farmakokineetikat < 65-aastastel ja  $\geq$  65-aastastel isikutel.

### *Sugu*

109 patsiendi andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs (75 meest, 34 naist) ei näidanud soolisi erinevusi deksstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikas.

### *Rass*

109 patsiendil põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs (21 valget ja 71 Hispaania päritolu, 18 mustanahalist) ei näidanud rassilisi erinevusi deksstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikas.

### *Neerukahjustus*

Kombineeritud annuses deksstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg kaks korda ööpäevas manustamise uuringus, kus osales 12 isikut, kellel oli kerge (CLCR 50...80 ml/min) või mõõdukas (CLCR 30...50 ml/min) neerukahjustus (6 mõlemas rühmas) ja keda võrreldi 9 terve isikuga (sobitatud soo, vanuse ja kaalu järgi), ilmnis neerukahjustusega isikutel võrreldes tervetega väike erinevus kinidiini deksstrometorfaani farmakokineetikas. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole seega vaja annust kohandada. Dekstrometorfaani/kinidiini ei ole raske neerukahjustusega patsientidel uuritud.

### *Maksakahjustus*

Kombineeritud annuses deksstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg kaks korda ööpäevas manustamise uuringus, kus osales 12 isikut, kellel oli kerge või mõõdukas maksakahjustus (hinnatud Childi-Pugh' skoori alusel, 6 mõlemas rühmas) ja keda võrreldi 9 terve isikuga (sobitatud soo, vanuse ja kaalu järgi), ilmnis mõõduka maksakahjustusega isikutel võrreldes tervetega samasugune deksstrometorfaani AUC,  $C_{max}$  ning kliirens. Kerge kuni mõõduka maksakahjustus avaldab nõrka mõju kinidiini farmakokineetikale. Kinidiini kliirensile mõju pole, kuigi esineb suurem jaotusruumala, mis põhjustab eritumise poolväärtusaja pikenedamist. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli suurem kõrvaltoimete sagedus. Seega ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada, kuigi mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab kaaluma kõrvaltoimete täiendavat jälgimist. Kui nendel patsientidel on annuse suurendamine vältimatu, peab seda tegema ettevaatlikult. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole deksstrometorfaani monoterapiat ega deksstrometorfaani/kinidiini toimet uuritud.

### *Farmakogenoomika*

NUEDEXTA kinidiinkomponent on ette nähtud CYP2D6 inhibeerimiseks, et saavutataks suurem deksstrometorfaani plasmakontsentratsioon võrreldes deksstrometorfaani monoterapiaga. Ligikaudu 7...8%-l valgetest Euroopa päritolu isikutest, 3...6%-l Aafrika päritolu isikutest, 2...3%-l Araabia päritolu isikutest ja 1...2%-l Aasia päritolu isikutest puudub tavaliselt võime metaboliseerida CYP2D6 substraate ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Eeldatavalt ei paranda kinidiin NUEDEXTA efektiivsust aeglastel metaboliseerijatel, aga kinidiiniga seotud kõrvaltoimed on siiski võimalikud.

Ligikaudu 1...10%-l valgetest, 5...30%-l Aafrika päritolu isikutest, 12...40%-l Araabia päritolu isikutest ja 1%-l Aasia päritolu isikutest esineb CYP2D6 substraatide osas suurenenud metaboolne aktiivsus ning neid nimetatakse ülikiireteks metaboliseerijateks. Sellistel patsientidel metaboliseeritakse deksstrometorfaan kiiresti, mis põhjustab väiksemaid, potentsiaalselt subterapeutilisi kontsentratsioone.

## Lapsed

Lastel ei ole dekstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikat uuritud (vt lõik 5.1).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakushäirete uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Dekstrometorfaanhüdrobromiidi/kinidiinsulfaadi embrüofetaalse ja arengutoksilisuse uuringutes (rottidel ja küülikutel) leiti rottidel keskmiste ning suurte annuste korral väärarenguid koos vähenenud luustumisega väikseima annuse korral, mis on vastavalt ligikaudu 1 ja 50 korda suurem inimannusest 30/18 mg päevas, arvatuna mg/m<sup>2</sup> kohta. Küülikutel on toimeteta annus 2 ja 60 korda suurem RHD-st.

Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus ilmnis keskmiste ning suurte annuste manustamisel järglaste nõrk arengu mahajäämus. Poegade elulemus ja kaal veidi vähenesid alates väikseimast annusest, mis oli vastavalt dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraadi ja kinidiinsulfaadi korral 1 ja 50 korda suurem inimestel kasutatavast annusest 30/18 mg päevas, arvatuna mg/m<sup>2</sup> kohta.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu:

naatriumkroskarmelloos  
mikrokristalliline tselluloos  
kolloidne ränidioksiid, veevaba  
laktoosmonohüdraat  
magneesiumstearaat

#### Kapsli kest:

želatiin  
titaandioksiid (E171)  
punane raudoksiid (E172)

#### Trükipärv:

šellaki glasuur (20% osatutes esterdatud)  
propüleenglükool  
titaandioksiid (E171)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenist kork. Iga pudel on pakitud pappkarpi.

Pakendi suurus: 60 kapslit

Alumiiniumfooliumkattega läbipaistva PVC-kilega blister. Iga blister on pakitud ümbrisesse.

Pakendi suurus: 13 kapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/001

EU/1/13/833/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK-AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 23,11 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks kõvakapsel sisaldab 109,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Telliskivipunane želatiinkapsel, suurus 1, millele on valge tindiga trükitud „DMQ / 30-10”, ümbritsetud kolme valge triibuga.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

NUEDEXTA on näidustatud pseudobulbaarse afekti (PBA) sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel (vt lõik 4.4). Efektiivsust on uuritud ainult patsientidel, kellel kaasneb amüotroofiline lateraalskleroos või hulgiskleroos (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

NUEDEXTA soovitatav algannus on 15 mg / 9 mg üks kord ööpäevas. Soovitatav annuse kohandamise kava on esitatud allpool.

- 1. nädal (1.–7. päev)  
Patsient peab esimesel 7 päeval võtma ühe NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapsli üks kord ööpäevas hommikul.
- 2.–4. nädal (8.–28. päev)  
Patsient peab 21 päeva võtma ühe NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapsli kaks korda ööpäevas 12-tunnise vahega, üks hommikul ja teine õhtul.
- Alates 4. nädalast  
Kui NUEDEXTAga 15 mg / 9 mg saavutatakse rahuldav kliiniline vastus, siis jätkatakse 2.–4. nädalal võetud annusega.

Kui NUEDEXTAga 15 mg / 9 mg saavutatakse ebarahuldav kliiniline vastus, määratakse NUEDEXTA 23 mg / 9 mg, mida võetakse kaks korda ööpäevas 12-tunnise vahega, üks kapsel hommikul ja teine õhtul.

Alates 4. nädalast on NUEDEXTA maksimaalne annus 23 mg / 9 mg kaks korda ööpäevas.

Kui annus jääb vahele, ei tohi patsiendid võtta lisaannust, vaid peavad järgmise ettenähtud annuse võtma tavalisel ajal. 24 tunni jooksul ei tohi võtta üle 2 kapsli, mille võtmise vahele peab jääma 12 tundi.

### Patsientide eripopulatsioonid

#### *Eakad*

Kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval hulgal 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et teha järeldusi nende ravivastuse efektiivsuse ja ohutuse kohta. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kinnitas ühesugust farmakokineetikat < 65-aastastel ja ≥ 65-aastastel patsientidel (vt lõik 5.2).

#### *Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.4). Samas on soovitatav kõrvaltoimete täiendav jälgimine patsientidel, kellel mõõduka maksakahjustuse tõttu täheldati kalduvust kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisele. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) peab hindama selle ravimi kasutamise seotud riske ja ravi vajadust (vt lõik 5.2).

#### *CYP2D6 genotüüp*

Aeglase metaboliseerijatena tuntud mittefunktsionaalse CYP2D6 ensüümiga patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Ülikiirete metaboliseerijatena tuntud CYP2D6 suurenenud aktiivsusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Sobimatu kliinilise vastuse korral vaadake soovitatavat annuse kohandamise skeemi.

#### *Lapsed*

Puudub NUEDEXTA asjakohane kasutus lastel pseudo-bulbaarset afekti sümptomaatiliseks ravimiseks.

### Manustamisviis

Kapsleid võetakse suu kaudu iga päev umbes samal ajal. Kui võetakse kaks kapslit 24 tunni jooksul, on soovitatav jätta annuste vahele 12 tundi. Kapsleid tohib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Patsiendid, kellel on anamneesis kinidiinist, kiniinist või meflokiinist põhjustatud trombotsütopeenia, hepatiit, luuüdi depressioon või luupuselaadne sündroom (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes kasutavad samal ajal kinidiini, kiniini või meflokiini (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel on QT-intervalli pikenemine, kaasasündinud pika QT sündroom või kellel on anamneesis viiteid *torsade de pointes*'i ventrikulaarsele tahhükardiaale (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes saavad samal ajal tiordasiini, mis pikendab oluliselt QT-intervalli ja mida metaboliseerib peamiselt CYP2D6. Koostoimel NUEDEXTAga võib esineda tugevam toime QT-intervallile (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Täieliku atrioventrikulaarse blokaadiga patsiendid, kellele ei ole paigaldatud südamestimulaatorit, või patsiendid, kellel on suur risk täieliku atrioventrikulaarse blokaadi tekkeks (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes võtavad monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid või kes on eelneva 14 päeva jooksul võtnud monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid, sest esineb raskete ja surmaga lõppeda võivate koostoimete,

sealhulgas serotoniinisündroomi, risk. Ravi monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega ei tohi alustada enne, kui ravist NUEDEXTAga on möödunud vähemalt 14 päeva (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nuedexta sobib ainult pseudobulbaarse afekti, mitte emotsionaalse labiilsuse muude põhjuste raviks. Pseudobulbaarne afekt tuleneb neuroloogilistest haigustest, mis mõjutavad aju, või ajuvigastusest. Seda iseloomustavad tahtmatud, kontrollimatu naeru ja/või nutuga kulgevad emotsionaalsed tundepursked, mis ei ole kooskõlas ega vastavuses patsiendi emotsionaalse seisundi või meeleoluga. Enne ravi alustamist Nuedextaga peab patsiente pseudobulbaarse afekti diagnoosi kinnitamiseks põhjalikult uurima. Diagnoosimisel on kesksel kohal teadaolevalt pseudobulbaarset afekti tekitava neuroloogilise haiguse olemasolu ja kinnitus, et emotsioonide väljendamine ei ole kooskõlas ega vastavuses patsiendi emotsionaalse seisundi või meeleoluga.

##### Trombotsütopeenia

Kinidiin suuremates annustes kui NUEDEXTAs võib põhjustada immunoloogiliselt vahendatud trombotsütopeeniat, mis võib olla raskekujuline või lõppeda surmaga. Trombotsütopeenia esinemise risk NUEDEXTAs sisalduva kinidiini väiksemate annustega ei ole teada. Trombotsütopeeniale võivad eelneeda või sellega kaasneeda mittespetsiifilised haigusnähud, nagu minestamistunne, külmavärinad, palavik, iiveldus ja oksendamine. Trombotsütopeenia tekkimisel tuleb NUEDEXTA võtmine kohe lõpetada, kui trombotsütopeenia ei ole selgelt tekkinud ravimiga mitteseotud põhjustel. Samuti ei tohi seda ravimit uuesti võtta sensibiliseerunud patsiendid, sest võib tekkida esialgsest episoodist palju kiirem ja oluliselt raskem trombotsütopeenia. Ravimit ei tohi kasutada, kui kahtlustatakse immunoloogiliselt vahendatud trombotsütopeenia teket struktuuriliste sarnaste toimeainete, sealhulgas kiniini ja meflokiini tõttu, sest tekkida võib risttundlikkus. Kinidiiniga seotud trombotsütopeenia möödub harilikult mõni päev pärast sensibiliseeriva ravimi võtmise lõpetamist, aga mitte alati.

##### Muud ülitundlikkusreaktsioonid

Suurtes annustes kinidiini seostatakse ka luupuselaadse sündroomiga, sealhulgas polüartriidiga, vahel ka positiivse tuumavastase antikeha testiga. Muude nähtude hulka kuuluvad lööve, bronhospasm, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia, raskuliit, uveiid, angioödeem, agranulotsütoos, kuiv sündroom, lihasvalu, skeletilihassensüümide sisalduse suurenemine seerumis ja pneumoniit. Dekstrometorfaani võib seostada ka ülitundlikkusreaktsioonidega, sealhulgas nõgestõve, angioödeemi ja hingeldusega.

##### Hepatotoksilisus

Hepatiiti, sealhulgas granulomatoosset hepatiiti, on registreeritud kinidiini saavatel patsientidel üldiselt esimeste ravinäidatate jooksul. Avalduda võivad palavik või trombotsütopeenia või muud ülitundlikkusega seotud nähud. Hepatiidi tekkimisel peab ravi NUEDEXTAga lõpetama, v.a kui ravim ei ole selgelt haigusega seotud. Enamik juhtudest möödub kinidiini võtmise lõpetamisel.

##### Toimed südamele

NUEDEXTA võib tekitada QTc-intervalli pikenemist ja seega *torsades de pointes*'i tüüpi ventrikulaarset tahhükardiat. Enne ravi alustamist tuleb korrigeerida hüpokaleemia ja hüpomagneesemia ning kliinilise näidustuse korral peab ravi ajal jälgima seerumi kaaliumi- ja magneesiumisisaldust. Ravi alustamisel NUEDEXTAga peab QT-intervalli pikenemise riskiga patsientidel elektrokardiograafiliselt (EKG) hindama QT-intervalli nii algtasemel kui ka 2 tundi pärast esimese annuse manustamist tühja kõhuga (vastab ligikaudu kinidiini  $T_{max}$ -le). See hõlmab patsiente, kellel esineb perekondlikus anamneesis QT patoloogia, ja neid, kes võtavad samal ajal QT-intervalli pikendavaid ravimeid, samuti patsiente, kellel on vasaku vatsakese hüpertroofia (LVH) ja/või vasaku vatsakese düsfunktsioon (LVD). Vasaku vatsakese hüpertroofia ja vasaku vatsakese düsfunktsioon esinevad kõige tõenäolisemalt patsientidel, kellel on krooniline hüpertensioon, teadaolev pärgarterite haigus või insult anamneesis.

Eriti ohtlikud võivad olla ravimid, mis pikendavad QT-intervalli ja mida peamiselt metaboliseerib CYP2D6 (vt allpool). Tioridasiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

NUEDEXTA tuleb ettevaatlikult manustada kombinatsioonis flekainiidi, kloorpromasiini ja haloperidooliga. Kombinatsiooni toimet patsiendi QTc-intervallile tuleb hinnata annuseelse ja -järgse EKGga.

EKGd peab uuesti hindama, kui ravi ajal NUEDEXTAga muutuvad oluliselt QTc-intervalli pikenedamisega seotud riskitegurid. Kui patsientidel tekivad haigusnähud, mis võivad viidata südame rütmihäirele, nt minestamine või südamepekslemine, siis peab ravi NUEDEXTAga lõpetama, kuni patsienti täiendavalt uuritakse.

#### CYP2D6 substraatide/inhibiitorite samaaegne kasutamine

NUEDEXTAs sisalduv kinidiin inhibeerib CYP2D6 patsientidel, kellel CYP2D6 geneetiliselt ei puudu või ei ole madala aktiivsusega (CYP2D6 aeglased metaboliseerijad vt alalõik 5.2 „Farmakogenoomika”). Sellest CYP2D6 toimest tingituna võivad CYP2D6 kaudu metaboliseeritavate ravimite toimeained kuhjuda ja/või aktiivsete metaboliitide moodustumine häiruda ning seetõttu võib nende ravimite ohutus ja/või efektiivsus muutuda, kui neid manustatakse koos NUEDEXTAga (vt lõik 4.5). CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate, eriti suhteliselt kitsa terapeutilise laiausega ravimite võtmist NUEDEXTAga samal ajal peab üldiselt vältima ja patsiente peab vastavalt juhendama. Kui CYP2D6 substraatravi samaaegne kasutamine on vajalik, peab CYP2D6 substraadi annust vastaval määral vähendama, lähtudes substraadi farmakokineetikast (vt lõik 4.5). Patsientide kasutatavate ravimite ülevaatamine on oluline osa nende patsientide uurimisest, kellele soovitatakse ravi NUEDEXTAga.

#### Serotoniinisündroom

Kui NUEDEXTA kasutatakse koos teiste serotoninergiliste ravimitega, võib serotoniinisündroomi risk farmakodünaamilise koostoime tõttu suurened. Serotoniinisündroomi haigusnähud hõlmavad vaimse seisundi häireid, kõrget vererõhku, rahutust, müoklonust, hüpertermiat, hüperrefleksiat, higistamist, külmavärinaid ja treemorit. Nende haigusnähtude tekkimisel peab ravi katkestama. Kombineerimine monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). CYP2D6 metaboliseerib tritsüklilisi antidepressante (TTAd, nt desipramiini, nortriptüliini, imipramiini, amitriptüliini) ja seega võivad need anda farmakokineetilisi koostoimeid kinidiiniga. Lähtudes farmakodünaamilistest ja farmakokineetilistest koostoimetest, ei ole NUEDEXTA ja tritsükliliste antidepressantide samaaegne kasutamine soovitatav, sest esineb serotoniinisündroomi tekkerisk (vt lõik 4.5). Patsientide samaaegsel ravimisel selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) tuleb olla ettevaatlik.

#### Pearinglus

NUEDEXTA võib tekitada pearinglust (vt lõik 4.8). Kukkumisohu vältimiseks peab tarvitusele võtma ettevaatusabinõud, eriti koordineerimise häiriva motoorse kahjustuse või kukkumiste anamneesiga patsientide puhul.

#### Kinidiini antikolinergilised toimed

Patsiente tuleb jälgida *myasthenia gravis*'e halveneva kliinilise seisundi ja teiste seisundite suhtes, mida antikolinergilised toimed võivad negatiivselt mõjutada.

#### Ravimite liigtarvitamine ja sõltuvus

Dekstrometorfaan on vähesel määral afiinsusega mitte-konkureeriv NMDA antagonist ja sigma-1 retseptori agonist, ravimit ei ole selle võimaliku kuritarvitamise, taluvuse või füüsilise sõltuvuse tekkimise tõttu süsteemselt uuritud loomadel ega inimestel. Samas on peamiselt teismelistel teatatud deksametorfaani kuritarvitamise juhtumitest.

Dekstrometorfaani kuritarvitamise võimaluse tõttu peavad arstid hindama patsientide anamneesi narkootikumide kuritarvitamise osas ja jälgima selliseid patsiente hoolikalt väärkasutamise või kuritarvitamise suhtes (nt tolerantsuse teke, annuse suurendamine, sõltuvuskäitumine).

Et tagada NUEDEXTA jätkuv toime, peab pikaajaliselt pidevalt jälgima, kas ravimi kliiniline toime on patsiendil säilinud või on ravimi suhtes tekkinud taluvus.

### Laktoosisisalduse hoiatus

NUEDEXTA sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on sellised harvaesinevad pärilikud haigused nagu galaktoosi talumatus, Lapi laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid

NUEDEXTA ei tohi kasutada koos monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega, nagu fenelsiin ja moklobemiid, ega patsientidel, kes on võtnud monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid eelmise 14 päeva jooksul, sest võib tekkida serotoniinisündroom (vt lõik 4.3).

### CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 metaboliseerib kinidiini. CYP3A4 inhibeervate ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada kinidiinisaldust plasmas, mis võib suurendada QTc-intervalli pikene misega seotud riski. Tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite võtmist tuleb ravi ajal NUEDEXTAga vältida. Nende hulka kuuluvad, aga mitte ainult, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, fosamprenaviir, greibimahl ja verapamiil. Kui ravi tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega peetakse vajalikuks, siis on soovitatav enne NUEDEXTA manustamist ja järgnevalt korduvalt hinnata elektrokardiograafiliselt QT-intervalli.

### Maksaensüümide indutseerijad

CYP3A4 metaboliseerib kinidiini. Tugevad CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepunaürt ehk *Hypericum perforatum*) võivad kinidiini metabolismi kiirendada, mille tulemuseks on väiksemad plasmakontsentratsioonid ja seetõttu ka vähenenud CYP2D6 inhibeermine. See võib viia dekstrometorfaani väiksemate, võimalike subterapeutiliste plasmakontsentratsioonideni ja NUEDEXTA vähenenud efektiivsuseni.

### CYP2D6 substraadid

Kinidiin on tugev CYP2D6 inhibiitor. Seega võib ravi NUEDEXTAga põhjustada nende samal ajal kasutatud ravimite suurenenud plasmakontsentratsiooni ja kuhjumist, mis läbivad enamjaolt CYP2D6 metabolismi. CYP2D6 substraadide hulka kuuluvad mõned beetablokaatorid, nagu metoprolool; antipsühhootikumid, nagu haloperidool, perfenasiin ja aripiprasool; antidepressandid, nagu nortriptüliin, imipramiin, amitriptüliin ja desipramiin; keemiaravim tamoksifeen ning noradrenaliini transporteri inhibiitor atomoksetiin. CYP2D6 substraat tiordasiin, mis samuti pikendab QT-intervalli, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). QT-intervall pikendavate CYP2D6 substraadide flekainiidi, kloorpromasiini või haloperidooli samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Eelravimite kasutamisel, mille toimet vahendavad CYP2D6 abil moodustunud metaboliidid (nt kodeiin või hüdrokodoon, mille valuvaigistavat ja kõhuvastast toimet vahendavad vastavalt morfiin ja hüdmorfoon), võib nende toime NUEDEXTA tõttu oluliselt nõrgeneda, sest CYP2D6 inhibeeritakse ja seega häirub aktiivsete metaboliitide moodustumine.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes on uuritud koostoimet desipramiini ja paroksetiiniga, kasutades suuremaid dekstrometorfaani/kinidiini annuseid (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg), kui NUEDEXTA sisaldab. Uuringu tulemusi kirjeldatakse allpool. Teisi ravimite koostoimeid CYP2D6 substraadidega ei ole süsteemselt uuritud.

### *Desipramiin (CYP2D6 substraat)*

Tritsüklist antidepressanti desipramiini metaboliseerib peamiselt CYP2D6. Ravimite koostoimeuuringus uuriti dekstrometorfaani/kinidiini suuremaid kombineeritud annuseid (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg) ja desipramiini 25 mg. Dekstrometorfaani/kinidiini

kombineeritud annus suurendas desipramiini tasakaalukontsentratsiooni 8 korda. NUEDEXTA ja tritsükliliste antidepressantide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Paroksetiin (CYP2D6 inhibiitor ja substraat)*

Selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit paroksetiini metaboliseerib peamiselt CYP2D6 ja see on ka tugev CYP2D6 inhibiitor. Ravimite koostoimeuuringus lisati dekstrometorfaani/kinidiini kombineeritud annus (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg) paroksetiinile (tasakaalukontsentratsioonid). Paroksetiini plasmakontsentratsioon ( $AUC_{0-24}$ ) suurenes 1,7 korda ja  $C_{max}$  suurenes 1,5 korda. Kui NUEDEXTA ja paroksetiin määratakse korraga, peab paroksetiini algannust vähendama. Seejärel võib paroksetiini annust kohandada kliinilise toime alusel, kuid annus üle 35 mg ööpäevas ei ole soovitatav.

#### *NMDA retseptori antagonistid (memantiin)*

Dekstrometorfaan ja memantiin on mõlemad N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptori antagonistid, mis teoreetiliselt põhjustavad lisatoime NMDA retseptoritele. Võimalik on kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemine. Ravimite koostoimeuuringus uuriti dekstrometorfaani/kinidiini suuremaid kombineeritud annuseid (dekstrometorfaan 23 mg / kinidiin 26 mg) ja memantiini 20 mg ööpäevas. Dekstrometorfaani ja dekstrometorfaani plasmakontsentratsioonid ei erinenud oluliselt enne ega pärast memantiini manustamist ning memantiini plasmakontsentratsioon ei muutunud enne ega pärast dekstrometorfaani/kinidiini manustamist. Memantiini lisamisel suurenesid kinidiini plasmakontsentratsioonid 20...30%. Mingeid farmakodünaamilisi koostoimeid ei täheldatud.

#### Digoksiin ja teised P-glükoproteiini substraadid

Kinidiin on P-glükoproteiini inhibiitor. Kinidiini ja P-glükoproteiini substraadi digoksiini samaaegne kasutamine võib põhjustada digoksiinisalduse kahekordse tõusu seerumis. Patsientidel, kes kasutavad koos NUEDEXTAga digoksiini, peab digoksiini kontsentratsiooni hoolikalt jälgima ja vajaduse korral digoksiini annust vähendama. Teised P-gp substraadid, mille puhul peab kaaluma annuste vähendamist, on tikagreloor ja dabigatraneteksilaat.

#### Alkohol

Selle ravimi võtmisel koos alkoholi või teiste tsentraalse toimega ravimitega peab olema ettevaatlik, sest võib suurenedada selliste kõrvaltoimete tekkerisk nagu unisus ja pearinglus.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

NUEDEXTA kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid või need puuduvad. Loomkatsetes (rottidel ja küülikutel) on täheldatud arengutoksilisust, sealhulgas teratogeensust ja embrüode letaalsust (vt lõik 5.3).

Et ravim võib kahjustada loodet, siis ei soovitata seda kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Imetamine

Kinidiin eritub inimese rinnapiima, kuid ei ole teada, kas dekstrometorfaan eritub inimese rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine, hoiduda ravist NUEDEXTAga või see üldse lõpetada, tuleb teha, arvestades imetamise kasulikkude mõju lapsele ja ravi kasulikkude toimet naisele.

#### Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud toimet isaste ja emaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

NUEDEXTA-l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb hoiatada, et esineda võivad kesknärvisüsteemiga seotud toimed, nagu unisus, pearinglus ja

minestamine või ähmane nägemine (vt lõik 4.8). Neile peab soovitama, et nad ei juhiks mootorsõidukeid ega töötaks masinatega, kui tekivad sellised haigusnähud.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

NUEDEXTA ohutust uuriti 12-nädalases topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus, milles osales 326 pseudobulbaarse afektiga patsienti, kellel põhihaigusena oli amüotroofiline lateraalskeroos (60%) või hulgiskeroos (40%), ja 84-päevases avatud jätku-uuringus, milles osales selle uuringu patsientide alarühm (253 patsienti).

Kõige sagedamad registreeritud kõrvaltoimed on seedetrakti häired (nt kõhulahtisus, iiveldus), närvisüsteemi häired (nt pearinglus, peavalu, unisus) ja väsimus.

NUEDEXTA kasutamise seoses on teatatud rasketest kõrvaltoimetest, nagu lihaste spastilisus, hingamise aeglustumine ja vere hapnikusisalduse vähenemine.

10 patsienti lõpetas kõrvaltoimete tõttu uuringu, 1 neist raske kõrvaltoime tõttu (süvenev lihaste spastilisus).

##### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Allpool on organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi esitatud kõrvaltoimed, mille puhul esines kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele NUEDEXTAga üldnimetatud kliinilise uuringu platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringus.

- väga sage ( $\geq 1/10$ )
- sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
	Harv	Anoreksia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Ärevus
	Harv	Bruksism, segasusseisund, depressiivne meeleolu, depressioon, desorientatsioon, varane hommikune ärkamine, emotsionaalne nüristumine, hallutsinatsioonid, impulsiivne käitumine, ükskõiksus, unetus, rahutus, unehäired
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu, unisus
	Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse häired, hüpersomnia, lihaste spastilisus, minestamine, kukkumine
	Harv	Tasakaaluhäired, ebanormaalne koordinatsioon, düsartria, motoorne düsfunktsioon, paresteesia, paraparees, sedatsioon
Silma kahjustused	Harv	Kahelinägemine, ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Merehaigus, tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Esimese astme atriuventrikulaarne blokaad, pikenenud QT-intervalliga elektrokardiogramm
	Harv	Müokardiinfarkt, südamepekslemine, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Ninaverejooks, farüngolarüngaalne valu, hingamise aeglustumine, rinorröa, haigutamine

Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõhupuhitus, ebamugavustunne maos, oksendamine
	Harv	Ebanormaalne roe, düspepsia, gastriit, suu hüpesteesia, suu paresteesia, proktalgia, keele kuivus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (GGT, ASAT, ALAT)
	Harv	Sapikivitõbi, vere bilirubiinisalduse suurenemine, kõrvalekalded maksatalitluse analüüsid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
	Harv	Nahapunetus, liighigistamine, näo hüpesteesia, öine higistamine
Skeletilihaste ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
	Harv	Skeletilihaste jäikus, lihasvalu, kaelavalu, jäsemevalu
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Harv	Seksuaalfunktsiooni häire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus
	Aeg-ajalt	Asteenia, ärrituvus
	Harv	Ebamugavustunne rinnus, valu rinnus, külmavärinad, kuumatunne, koordinatsioonihäired, gripilaadne haigus, püreeksia, vähenenud hapnikusaturatsioon
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Harv	Skeletivigastus

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#).

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise hindamine ja ravi põhineb kogemusel üksikkomponentide dekstrometorfaani ja kinidiiniga. Kinidiin inhibeerib dekstrometorfaani metabolismi, nii et NUEDEXTA üleannustamisest tingitud kõrvaltoimed võivad olla raskemad või püsivamad võrreldes ainult dekstrometorfaani üleannustamisega.

Ravimi väljatöötamise ajal uuriti dekstrometorfaani/kinidiini kombineeritud annuseid, milles dekstrometorfaani annus oli 6 korda suurem ja kinidiini annus 12 korda suurem. Kõige levinumad kõrvaltoimed olid kerge kuni mõõdukas iiveldus, pearinglus ja peavalu.

#### Dekstrometorfaan

Dekstrometorfaani üleannustamise kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, stuupor, kooma, hingamise aeglustumine, krampihood, tahhükardia, üleerutuvus ja toksiline psühhoos. Teised kõrvaltoimed on ataksia, nüstagmid, düstoonia, ähmane nägemine ja lihasreflekside muutused. Dekstrometorfaan võib suurendada serotoniinisündroomi tekkeriski, mis suureneb ka üleannustamisega, eriti juhul, kui ravimit võetakse koos teiste serotoninergiliste ravimite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega.

## Kinidiin

Kõige olulisemad ägeda üleannustamise nähud on ventrikulaarsed rütmihäired ja vererõhu alanemine. Muud üleannustamise nähud ja sümptomid võivad olla oksendamine, kõhulahtisus, tinnitus, kõrgsageduslike helide kuulmise kaotus, peapööritus, ähmane nägemine, kahelinägemine, valguskartus, peavalu, segasus ja deliirium.

Kuigi südame rütmihäirete või malaaria ravimiseks kasutatakse  $\geq 10$  korra suuremaid kinidiini annuseid võrreldes kinidiini annusega selles ravimis, võib NUEDEXTA üleannustamisest tingitud kinidiinikogus põhjustada ohtlikke surmaga lõppevaid rütmihäireid, sealhulgas *torsade de pointes*'i.

## Üleannustamise ravi

### *Kinidiin*

Kardiaalsete nähtude ravi (hemodünaamiliselt ebastabiilne polümorfne ventrikulaarne tahhükardia, sh *torsades de pointes*) on kas viivitamatu kardioversioon või kohene elektriline ülestimuleerimine. Teisi I klassi (prokaiinamiid) või III klassi arütmikume peab (võimaluse korral) vältima. Madala vererõhu ja muude haigusnähtude ning sümptomite raviks peab kasutama sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Aktiivsöe tavalise annuse 1 g/kg segamisega 8 ml/kg kraaniveega saadud massi manustamine iga 2...6 tunni järel võib parandada kinidiini süsteemset eritumist. Soolesulgusega patsientidel peab neid ravimeetodeid vältima. Uriini happeliseks muutmine ja dialüüsi meetodid ei toimi. Kinidiini eritumist vähendavate ravimite (tsimetidiin, karboanhüdraasi inhibiitorid, tiasiiddiureetikumid) võtmine tuleb peatada, kui need ei ole tingimata vajalikud.

### *Dekstrometorfaan*

Dekstrometorfaani üleannustamise raviks peab kasutama sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Teha võib maoloputust.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemile toimivad ained; ATC-kood: N07XX59

Dekstrometorfaanvesinikbromiid on farmakoloogiliselt aktiivne aine, mis toimib kesknärvisüsteemile. Kinidiinsulfaat on CYP2D6-õhutuva oksüdatiivse metabolismi spetsiifiline inhibiitor, mida kasutatakse deksstrometorfaani süsteemse biosaadavuse suurendamiseks.

### Toimemehhanism

Dekstrometorfaani täpne mehhanism ravitoime saavutamiseks pseudobulbaarse afektiga patsientidel on teadmata. Kinidiin suurendab deksstrometorfaani plasmakontsentratsioone, inhibeerides konkureerivalt tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6), mis katalüüsib deksstrometorfaani peamisi biotransformatsiooni radu.

### Farmakodünaamilised toimed

Dekstrometorfaan on sigma-1 retseptori agonist ja mitte-konkureeriv NMDA retseptori antagonist. Lisaks on kirjeldatud afiinsust serotoniini transporteri (SERT) ja 5-HT1B/D retseptori suhtes. Et deksstrometorfaan seondub NMDA, sigma-1, SERT ja 5-HT1B/D retseptoritega, arvatakse deksstrometorfaanil olevat moduleeriv toime närviimpulsiülekanetele, milles osalevad glutamaat, monoamiinid (sealhulgas serotoniin), aga ka ioonkanalite talitlusele.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pseudobulbaarse afekti ravi efektiivsust deksstrometorfaani/kinidiiniga näidati kolmes randomiseeritud kontrollitud topeltpimedas mitmekeskuselises kliinilises uuringus, kus osalesid pseudobulbaarse afektiga patsiendid, kellel kaasnes amüotroofiline lateraalskleroos või hulgiskleroos. Uuringusse valiti patsiendid, kellel diagnoositi pseudobulbaarne afekt, mida iseloomustavad tahtmatud, kontrollimatud,

naeru ja/või nutuga kulgevad emotsionaalsed seisundid, mis ei ole kooskõlas ega proportsioonis patsiendi emotsionaalse seisundi või meeoleuga.

Kõigis uuringutes olid efektiivsuse tulemusnäitajad naermise ja nutmise episoodide arv (pseudobulbaarse afekti episoodid) ja patsiendi punktisumma Neuroloogiliste Uuringute Keskuse labiilsusskaalal (Center for Neurologic Studies - Lability Scale, CNS-LS). See on valideeritud 7-osaline isetäidetav küsimustik, mis mõõdab kvantitatiivselt pseudobulbaarse afekti sagedust ja raskust. CNS-LSi punktiskaala ulatub 7st (nähtudeta) kuni maksimaalselt 35ni.

- Alusuuring (07-AVR-123)

Platseebokontrollitud 12-nädalasse uuringusse randomiseeriti 326 pseudobulbaarse afektiga patsienti, kellel põhihaigustena esinesid amüotroofiline lateraalskleroos või hulgiskleroos, ja neile manustati 12 nädala jooksul NUEDEXTA 15 mg / 9 mg (n=107), NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (n=110) või platseebot (n=109).

Osalejad olid vanuses 25...80 eluaastat, keskmine vanus oli ligikaudu 51 aastat. Umbes 74% olid valged, 4% mustanahalised, 1% asiaadid ja 19% Hispaania päritolu. 60%-l patsientidest kaasnes amüotroofiline lateraalskleroos ja 40%-l patsientidest hulgiskleroos. Kõigil osalejatel esinesid kliiniliselt olulised pseudobulbaarse afekti haigusnähtud, mille punktisumma CNS-LSi skaalal oli 13 või rohkem.

Keskmine pseudobulbaarse afekti episoodide arv päevas ravi alguses (arvutatud ravile eelneva 7 päeva jooksul esinenud episoodide koguarvu alusel) oli NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas 4,7, NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühmas 6,8 ja platseeborühmas 4,3.

CNS-LSi keskmine punktisumma ravi alguses oli NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas 19,8, NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühmas 21,0 ja platseeborühmas 19,9.

Pikaajaliste andmete hindamiseks oli 253 patsiendil võimalus pärast topeltpimedat uuringufaasi lõppu jätkata avatud jätku-uuringus, saades järgmise 84 päeva jooksul NUEDEXTA 23 mg / 9 mg.

Pseudobulbaarse afekti episoodide arv, mida mõõdeti „episoodide arvuna”, vähenes mõlemas NUEDEXTA ravirühmas kogu uuringu vältel oluliselt, vastavalt 47% ja 49% võrreldes platseeborühmaga ( $p < 0,0001$  mõlema võrdluse puhul).

CNS-LSi punktisummade vähenemise keskmine vähenemine mõlemas ravirühmas võrreldes platseeborühmaga ravi lõpus oluliselt (8,2-punktiline vähenemine NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas, 7,5-punktiline vähenemine NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühmas, 5,7-punktiline vähenemine platseeborühmas). NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühma p-väärtus platseeborühmaga võrreldes oli  $p=0,0002$  ja NUEDEXTA 15 mg / 9 mg rühma p-väärtus platseeborühmaga võrreldes oli  $p=0,008$ .

Uuringu 12-nädalane avatud jätku-uuring (sel ajal said kõik uuritavad NUEDEXTA 23 mg / 9 mg) näitas platseebokontrollitud faasis saavutatud toime püsivust.

- Uuringud dekstrometorfaani/kinidiini kombinatsiooni suuremate annustega

Kaks täiendavat III faasi uuringut tehti suurema kombineeritud annusega: dekstrometorfaani 23 mg ja kinidiini 26 mg. Nendes uuringutes kasutatud suurem kinidiini annus oleks andnud ligikaudu 1,6 korda suurema dekstrometorfaanisalduse võrreldes ravimiga NUEDEXTA 23 mg / 9 mg.

Esimene oli 4-nädalane uuring, kus osalesid pseudobulbaarse afektiga ja kaasneva amüotroofilise lateraalskleroosiga patsiendid, teine oli 12-nädalane uuring, kus osalesid kaasneva hulgiskleroosiga patsiendid. Mõlemas uuringus vähenesid nii esmane tulemusnäitaja (CNS-LS) kui ka teisene

tulemusnäitaja (naermise ja nutmise episoodide arv) dekstrometorfaani/kinidiini kombinatsiooni puhul statistiliselt oluliselt.

12-kuulises avatud ohutusuringus, milles samuti kasutati suures annuses dekstrometorfaani (23 mg) ja kinidiini (26 mg) kombinatsiooni, osales 553 patsienti, kellel pseudobulbaarne afekt oli seotud 34 erineva neuroloogilise seisundiga. Ligikaudu 30%-l uuringus osalejatest kaasus muu haigus kui amüotroofiline lateraalskeroos või hulgiskleroos, sealhulgas insult, traumaatiline ajuvigastus, Parkinsoni tõbi, Alzheimeri tõbi ja muu dementsus, primaarne lateraalne skleroos, progresseeruv bulbaarparalüüs ja progresseeruv supranukleaarparalüüs. Selles uuringus koguti ainult ohutusandmeid, kusjuures ühtegi uut ohutussignaali ei tuvastatud.

- Südamega seotud toimete hindamise uuringud

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg (7 järjestikust annust) mõju QTc-intervalli piknemisele hinnati randomiseeritud topeltpimedas (välja arvatud moksifloksatsiini suhtes) platseebo- ja aktiivselt kontrollitud (400 mg moksifloksatsiini) ristuva disainiga QT uuringus, milles osales 50 tervet meest ja naist, kellel esines CYP2D6 kiire metaboliseerija genotüüp. QTcFi keskmine muutus oli 6,8 ms NUEDEXTA 23 mg / 9 mg rühmas ja 9,1 ms positiivse kontrolliga võrdlusrühmas (moksifloksatsiin). Maksimaalne keskmine (95% usaldusvahemiku ülempiir) erinevus platseebost oli pärast algtaseme suhtes korrigeerimist 10,2 (12,6) ms. Uuringus kasutatud annus kirjeldab ravimi püsikontsentratsioone CYP2D6 kiire metaboliseerija fenotüübiga patsientidel.

Raviannust ületavates annustes dekstrometorfaani/kinidiini (23 mg / 26 mg ja 46 mg / 53 mg, 7 järjestikust annust) mõju QTc-intervalli piknemisele hinnati randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedas ristuva disainiga uuringus koos täiendava avatud positiivse kontrollrühmaga (400 mg moksifloksatsiini), kuhu kuulus 36 tervet vabatahtlikku. Maksimaalne keskmine (95% usaldusvahemiku ülempiir) erinevus platseebost oli pärast algtaseme suhtes korrigeerimist 10,2 (14,6) ms ja 18,4 (22,7) ms pärast dekstrometorfaani/kinidiini annuseid vastavalt 23 mg / 26 mg ja 46 mg / 53 mg. Antud uuringus kasutatud terapeutilistest annustest suuremad annused kirjeldavad võimalikku QT-intervalli piknemist ka ravimite koostoimetest tingitud kinidiini plasmatasemete suurenemise korral või organpuudulikkusega patsientidel.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama NUEDEXTAga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pseudobulbaarse afekti puhul (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg üksikute ja korduvate kombineeritud annuste võtmise järel suurenes dekstrometorfaani sisaldus plasmas ligikaudu 20 korda võrreldes patsientidega, kellele manustati dekstrometorfaani ilma kinidiinita.

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg ja NUEDEXTA 15 mg / 9 mg korduvate annuste manustamise järel saavutatakse dekstrometorfaani maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 3...4 tunni jooksul ning kinidiini maksimaalne plasmakontsentratsioon umbes 2 tunni jooksul.

Kiiretel metaboliseerijatel suurenes dekstrometorfaani ja dekstrorfaani keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-12}$  väärtus, kui dekstrorfaani annus suurenes 15...23 mg ning kinidiini keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-12}$  väärtused olid sarnased.

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg annuse võtmisel kaks korda ööpäevas oli pseudobulbaarse afektiga patsientidel kinidiini keskmine  $C_{max}$  1...3% kontsentratsioonist, mida seostatakse arütmiaavastase toimega (2...5 µg/ml).

NUEDEXTA võtmisel ei ole toidukorrad tähtsad, sest toit ei mõjuta oluliselt dekstrometorfaani- ja kinidiini imendumist.

#### Jaotumine

Pärast kombinatsioonravimi võtmist jääb seondumine valkudega sisuliselt samaks nagu pärast üksikute toimeainete võtmist, kusjuures dekstrometorfaan seondub umbes 60...70% ulatuses ja kinidiin ligikaudu 80...89% ulatuses valkudega.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

CYP2D6 metaboliseerib dekstrometorfaani kiiresti selle metaboliidiks dekstrorfaaniks, mis kiiresti glükuroonitakse ja eritatakse neerude kaudu. NUEDEXTA kinidiinkomponent inhibeerib valikuliselt dekstrometorfaani CYP2D6-sõltuvat oksüdatiivset metabolismi, suurendades seega dekstrometorfaani plasmakontsentratsiooni. Arvatakse, et kinidiini juuresolekul mängib CYP3A4-sõltuv oksüdatiivne metabolism dekstrometorfaani eritumisel suuremat osa.

Pärast NUEDEXTA 23 mg / 9 mg andmist 14 CYP2D6 kiirele metaboliseerijale oli dekstrometorfaani eritumise poolväärtusaeg 18,8 tundi ja kinidiini eritumise poolväärtusaeg 9,6 tundi.

CYP3A4 metaboliseerib kinidiini. Kinidiinil on mitu hüdroksüülitud metaboliiti. Olulisim metaboliit on 3-hüdroksükinidiin, mille farmakoloogiline aktiivsus arvatakse olevat südamega seotud toime puhul (nagu QT-intervalli pikendamine) kinidiiniga võrreldes vähemalt pool võrre väiksem. CYP3A4 inhibiitorite mõju kinidiini ja selle metaboliitide farmakokineetilistele parameetritele, sealhulgas võimalikku kuhjumist tasakaaluseisundis, on praegu veel vähe uuritud.

Kui uriini pH on alla 7, siis umbes 20% manustatud kinidiinist on uriinis muutumatul kujul, aga see fraktsioon langeb 5%-le, kui uriin on aluselisem. Neerukliinens hõlmab glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivset tubulaarsekretsiooni, mida moduleerib (pH-sõltuvalt) tubulaarne tagasiimendumine.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Dekstrometorfaani ja dekstrorfaani plasmakontsentratsioonid on proportsionaalsed dekstrometorfaani annusega, kui kinidiin on fikseeritud annuses nagu NUEDEXTAs. Kinidiini plasmakontsentratsioon sõltub annusest.

#### CYP P450 koostoime uuringud *in vitro*

Dekstrometorfaani ja kinidiini võimet inhibeerida või indutseerida P450 tsütokroomi *in vitro* hinnati inimese mikrosoomides. Dekstrometorfaan kontsentratsioonides kuni 5 µM ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides (inhibeerimine < 20%) ühtegi uuritud isoensüümi – CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kinidiin kontsentratsioonides kuni 5 µM ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides (inhibeerimine < 30%) ühtegi uuritud isoensüümi – CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 või CYP3A4. Kinidiin inhibeeris CYP2D6 kontsentratsioonis 0,05 µM, mis on pool maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (IC<sub>50</sub>). Dekstrometorfaan ja kinidiin kontsentratsioonides kuni 4,8 µM ei indutseerinud inimese maksarakkudes CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

#### Transporteri koostoime uuringud *in vitro*

Lähtudes vastavate uuringute tulemustest, ei ole alust eeldada ravi ajal NUEDEXTAgagi ravimitevahelisi koostoimeid, mis on seotud dekstrometorfaani inhibeeriva toimega P-gp-le, OATP1B1-le, OATP1B3-le, OCT2-le, OAT1-le, OAT3-le või BSEP-le. Dekstrometorfaan on osutunud transporteri OCT1 nõrga/mõõduka tugevusega inhibiitoriks *in vitro*. Selle leiu kliiniline olulisus seoses ravimitega, mis on OCT1 substraadid nagu metformiin, ei ole teada.

Kirjandusviidete alusel ei ole eeldada, et OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, BSEP, MATE1 ja MATE2-K inhibeerimine kinidiini poolt põhjustab ravimitevahelisi koostoimeid.

## Patsientide eripopulatsioonid

### *Eakad*

Dekstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikat ei ole eakatel (vähemalt 65-aastased) süstemaatilisel uuritud, kuigi sellised patsiendid osalesid kliinilises programmis (14%  $\geq$  65-aastaseid, 2%  $\geq$  75-aastased).

Dekstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg saanud 170 patsiendi populatsiooni farmakokineetiline analüüs (148 isikut < 65-aastased ja 22 isikut  $\geq$  65-aastased) kinnitas ühesugust farmakokineetikat < 65-aastastel ja  $\geq$  65-aastastel isikutel.

### *Sugu*

109 patsiendi andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs (75 meest, 34 naist) ei näidanud soolisi erinevusi deksstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikas.

### *Rass*

109 patsiendil põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs (21 valget ja 71 Hispaania päritolu, 18 mustanahalist) ei näidanud rassilisi erinevusi deksstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikas.

### *Neerukahjustus*

Kombineeritud annuses deksstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg kaks korda ööpäevas manustamise uuringus, kus osales 12 isikut, kellel oli kerge (CLCR 50...80 ml/min) või mõõdukas (CLCR 30...50 ml/min) neerukahjustus (6 mõlemas rühmas) ja keda võrreldi 9 terve isikuga (sobitatud soo, vanuse ja kaalu järgi), ilmnis neerukahjustusega isikutel võrreldes tervetega väike erinevus kinidiini ja deksstrometorfaani farmakokineetikas. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole seega vaja annust kohandada. Dekstrometorfaani/kinidiini ei ole raske neerukahjustusega patsientidel uuritud.

### *Maksakahjustus*

Kombineeritud annuses deksstrometorfaani 23 mg / kinidiini 26 mg kaks korda ööpäevas manustamise uuringus, kus osales 12 isikut, kellel oli kerge või mõõdukas maksakahjustus (hinnatud Childi-Pugh' skoori alusel, 6 mõlemas rühmas) ja keda võrreldi 9 terve isikuga (sobitatud soo, vanuse ja kaalu järgi), ilmnis mõõduka maksakahjustusega isikutel võrreldes tervetega samasugune deksstrometorfaani AUC,  $C_{max}$  ning kliirens. Kerge kuni mõõduka maksakahjustus avaldab nõrka mõju kinidiini farmakokineetikale. Kinidiini kliirensile mõju pole, kuigi esineb suurem jaotusruumala, mis põhjustab eritumise poolväärtusaja pikenedamist. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli suurem kõrvaltoimete sagedus. Seega ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada, kuigi mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab kaaluma kõrvaltoimete täiendavat jälgimist. Kui nendel patsientidel on annuse suurendamine vältimatu, peab seda tegema ettevaatlikult. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole deksstrometorfaani monoterapiat ega deksstrometorfaani/kinidiini toimet uuritud.

### *Farmakogenoomika*

NUEDEXTA kinidiinkomponent on ette nähtud CYP2D6 inhibeerimiseks, et saavutataks suurem deksstrometorfaani plasmakontsentratsioon võrreldes deksstrometorfaani monoterapiaga. Ligikaudu 7...8%-l valgetest Euroopa päritolu isikutest, 3...6%-l Aafrika päritolu isikutest, 2...3%-l Araabia päritolu isikutest ja 1...2%-l Aasia päritolu isikutest puudub tavaliselt võime metaboliseerida CYP2D6 substraate ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Eeldatavalt ei paranda kinidiin NUEDEXTA efektiivsust aeglastel metaboliseerijatel, aga kinidiiniga seotud kõrvaltoimed on siiski võimalikud.

Ligikaudu 1...10%-l valgetest, 5...30%-l Aafrika päritolu isikutest, 12...40%-l Araabia päritolu isikutest ja 1%-l Aasia päritolu isikutest esineb CYP2D6 substraatide osas suurenenud metaboolne aktiivsus ning neid nimetatakse ülikiireteks metaboliseerijateks. Sellistel patsientidel metaboliseeritakse deksstrometorfaan kiiresti, mis põhjustab väiksemaid, potentsiaalselt subterapeutilisi kontsentratsioone.

*Lapsed*

Lastel ei ole dekstrometorfaani/kinidiini farmakokineetikat uuritud (vt lõik 5.1).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakushäirete uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Dekstrometorfaanhüdrobromiidi/kinidiinsulfaadi embrüofetaalse ja arengutoksilisuse uuringutes (rottidel ja küülikutel) leiti rottidel keskmiste ning suurte annuste korral väärarenguid koos vähenenud luustumisega väikseima annuse korral, mis on vastavalt ligikaudu 1 ja 50 korda suurem inimannusest 30/18 mg päevas, arvatuna mg/m<sup>2</sup> kohta. Küülikutel on toimeteta annus 2 ja 60 korda suurem RHD-st.

Pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus ilmnis keskmiste ning suurte annuste manustamisel järglaste nõrk arengu mahajäämus. Poegade elulemus ja kaal veidi vähenesid alates väikseimast annusest, mis oli vastavalt dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraadi ja kinidiinsulfaadi korral 1 ja 50 korda suurem inimestel kasutatavast annusest 30/18 mg päevas, arvatuna mg/m<sup>2</sup> kohta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu:

naatriumkroskarmelloos  
mikrokristalliline tselluloos  
kolloidne ränidioksiid, veevaba  
laktoosmonohüdraat  
magneesiumstearaat

Kapsli kest:

želatiin  
titaandioksiid (E171)  
punane raudoksiid (E172)

Trükivärv:

šellaki glasuur (20% ulatuses esterdatud)  
propüleenglükool  
titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenist kork. Iga pudel on pakitud pappkarpi.

Pakendi suurus: 60 kapslit

Alumiiniumfooliumkattega läbipaistva PVC-kilega blister. Iga blister on pakitud ümbrisesse.

Pakendi suurus: 13 kapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK-AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OBTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiluba lõppenud

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURL loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada kasu/riski suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### • Riski minimeerimise lisameetmed

Enne turustamist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku koostööprogrammi.

Müügiloa hoidja tagab, et pärast arutelu ja kokkulepet riikliku pädeva asutusega igas liikmesriigis, kus Nuedextat müüakse, ravimi turuletoomisel ja pärast seda saavad kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavasti kasutavad Nuedextat, teabepakme, mis sisaldab järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;

- tervishoiutöötajate teabematerjal;
- patsientide hoiatuskaardid.

Tervishoiutöötajate teabematerjal peab aitama neil koguda ja hinnata olulisi patsientide andmeid olemasolevate kaasnevate haiguste ning samal ajal kasutatavate ravimite kohta enne Nuedextaga ravi alustamist. Lisaks peab tervishoiutöötajate teabematerjal andma teavet järgmiste ohutusprobleemide ja riskivähendusmeetmete kohta:

- registreerimata näidustustel kasutamine;
- allergilised reaktsioonid;
- toimed südamele (QT-intervalli pikenemine), sealhulgas olemasolevad kardiovaskulaarsed seisundid ja kliiniliselt olulised elektrolüütide tasakaalu häired;
- ravimitevahelised koostoimed, sealhulgas CYP2D6 substraatide ja inhibiitorite kasutamine;
- serotoniinisündroom;
- tugeva CYP3A4 inhibiitori koosmanustamine;
- ravimite väärkasutamine ja kuritarvitamine;

Patsiendi hoiatuskaart antakse kõigile patsientidele koos juhisega kanda seda kogu aeg kaasas. Kaardil peavad olema ohutusandmed, mis hoiatavad patsienti ravivaid tervishoiutöötajaid, et patsienti ravitakse Nuedextaga, ja et muu ravimi lisamisel Nuedextale tekib koostoimete risk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI PAPPKARP (60 kõvakapslit) – NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapslid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kõvakapslid

Dekstrometorfaan/kinidiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 15,41 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

KÕLBLIK KUNI

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

NUDEXTA 15 mg/9 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT (60 kõvakapslit) – NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapslid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kõvakapslid

Dekstrometorfaan/kinidiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 15,41 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

KÕLBLIK KUNI

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI PAPPKARP (60 kõvakapslit) – NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kapslid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kõvakapslid

Dekstrometorfaan/kinidiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 23,11 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

KÕLBLIK KUNI

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

NUDEXTA 23 mg/9 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI ETIKETT (60 kõvakapslit) – NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kapslid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kõvakapslid

Dekstrometorfaan/kinidiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 23,11 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

KÕLBLIK KUNI

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

/

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND – NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapslid: 13 KAPSLIGA PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kõvakapslid

Dekstrometorfaan/kinidiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 15,41 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

13 kõvakapslit

**5/. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kapslite kättesaamiseks

1. Pigistage ja hoidke kinni ülemisest ning alumisest klapist (▼▲)
2. Eemaldage kaart, tõmmates paremale (➤)

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

KÕLBLIK KUNI

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/833/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

NUEDEXTA 15 mg/9 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTERPAKENDI ÜMBRIS (13 kõvakapslit) – NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapslid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kõvakapslid

Dekstrometorfaan/kinidiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Jenson Pharmaceutical Services Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

KÕLBLIK KUNI

**4. PARTII NUMBER**

Partii

**5. MUU**

1.–7. päev

1. päev

2. päev

3. päev

4. päev

5. päev

6. päev

7. päev

Alustamine 8. päeval

8. päev

9. päev

10. päev

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kõvakapslid**

**NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kõvakapslid**

Dekstrometorfaan/kinidiin

### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on määratud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NUEDEXTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NUEDEXTA võtmist
3. Kuidas NUEDEXTA võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NUEDEXTA säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### 1. Mis ravim on NUEDEXTA ja milleks seda kasutatakse

**NUEDEXTA on** kahe toimeaine kombinatsioon.

- Dekstrometorfaan toimib ajule.
- Kinidiin suurendab deksametorfaanikogust teie organismis, takistades deksametorfaani lõhustamist maksas.

**NUEDEXTA kasutatakse** pseudobulbaarse afekti (PBA) raviks täiskasvanutel. PBA on neuroloogiline seisund, mida iseloomustavad tahtmatud ja kontrollimatud naeru ja/või nutuga kulgevad episoodid, mis ei ole kooskõlas teie emotsionaalse seisundi või meeleoluga.

NUEDEXTA aitab pseudobulbaarse afekti episoodide arvu vähendada.

### 2. Mida on vaja teada enne NUEDEXTA võtmist

#### Ärge võtke NUEDEXTA:

- kui olete deksametorfaani, kinidiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on olnud vähe vererakke, mida on põhjustanud kinidiin, kininiin või meflokiin (see võib põhjustada tavalisest kergemini tekkivaid veritsusi või verevalumeid);
- kui teil on varem esinenud maksahaigust (hepatiiti), mida põhjustas kinidiin;
- kui teil on varem esinenud luupuselaadset sündroomi, mida põhjustas kinidiin (see võib põhjustada liigesevalu, nahalöövet, naha suurt tundlikkust päikese suhtes ja üldist haiglaslikku olekut);
- kui te juba võtate ravimeid, mis sisaldavad kinidiini, kininiini või meflokiini. Neid ravimeid kasutatakse malaaria või südame rütmihäirete ravimiseks;
- kui teil on südamehaigus, mida nimetatakse täielikuks südameblokaadiks või pika QT sündroomiks või teil on esinenud *torsade de pointes*'i;
- kui te võtate tioridasiini, mida kasutatakse vaimsete häirete raviks, aga mis võib samuti südant mõjutada;
- kui te võtate või olete kahel viimasel nädalal võtnud teatud depressiooniravimeid, mida nimetatakse monoamiinoksüdaasi inhibiitoriteks (MAOI), nagu fenelsiin ja moklobemiid.

Kui miski ülalnimetatust käib teie kohta või te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ja pärast NUEDEXTA võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil endal või teie pereliikmel on praegu või on olnud mis tahes südamehaigusi või -probleeme. See ravim võib muuta südame rütmi. Kui teil on teatud tüüpi südameprobleemid või te võtate praegu mõningaid teisi ravimeid, siis ei pruugi NUEDEXTA teile sobida. Teie arst võib soovida enne ravi alustamist NUEDEXTAga jälgida teie südametegevust;
- kui teil esineb südamepekslemist või minestamist, mis võib osutada südameprobleemidele;
- kui teil tekivad pärast ravimi võtmist allergilise reaktsiooni tunnused, nagu kurgu või keele turse, hingamisraskused, pearinglus, palavik, lööve või nõgestõbi;
- kui teil esinevad verevalumid, nahaalune veritsus, ninaverejooksud ja/või veritsevad igemed, sest need võivad viidata vereliistakuteks nimetatud vererakkude vähesusele (trombotsütopeeniale);
- kui teil esinevad naha või silmade kollasus, tume uriin, iiveldus või oksendamine, isukaotus, kõhuvalu ja palavik, sest need võivad viidata ravimitest tingitud hepatiidile (maksapõletikule);
- kui teil esineb *myasthenia gravis* (autoimmuunne haigus, mis põhjustab lihaskõrkkust ja -vähimust);
- kui teil on probleeme neerude või maksaga. Sõltuvalt probleemide tõsidusest võib teie arst kaaluda, kas see ravim sobib teile ja ta võib teid võimalike kõrvaltoimete suhtes hoolikamalt jälgida;
- kui teil on kalduvus kukkuda. See ravim võib põhjustada peeringlust ja teie arst võib arutada teiega asjakohaseid ettevaatusabinõusid, et vähendada kukkumisohtu;
- kui teil on esinenud serotoniinisündroomi, mida põhjustavad teatud ravimid, nt antidepressandid. Serotoniinisündroomi haigusnähtude hulka kuuluvad erutus, kõrge vererõhk, rahutus, lihasspasmid ja tõmbused, kõrge kehatemperatuur, liigihigistamine, külmavärinad ja treemor;
- kui teil esineb anamneesis ravimite kuritarvitamine. Teie arst jälgib teid tähelepanelikult NUEDEXTA väärkasutamise või kuritarvitamise nähtude suhtes.

**Katkestage NUEDEXTA kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad mis tahes ülalnimetatud haigusnähud.**

### Lapsed ja noorukid

NUEDEXTA ei tohi kasutada alla 18aastastel lastel ja noorukitel.

### Muud ravimid ja NUEDEXTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Õelge tingimata oma arstile, kui võtate mis tahes allpool loetletud ravimeid, sest neid ravimeid ei tohi võtta koos NUEDEXTAga:

- ravimid, mis sisaldavad kinidiini, kiniini või meflokiini. Neid ravimeid kasutatakse malaaria või südame rütmihäirete ravimiseks;
- tioridasiin, skisofreenia ja psühhoosi ravimiseks kasutatav ravim, mis võib mõjutada südant;
- teatud depressiooniravimid, mida nimetatakse monoamiinoksüdaasi inhibiitoriteks (MAOI, nagu fenelsiin ja moklobemiid). Ärge võtke NUEDEXTA, kui te olete neid antidepressante viimase kahe nädala jooksul kasutanud. Pärast ravi lõpetamist NUEDEXTAga oodake vähemalt 14 päeva, enne kui alustate ravi MAOIga.

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest, sest arst jälgib teid siis hoolikalt kõrvaltoimete suhtes:

- seennakkuste ravimid, nagu ketokonasool, itrakonasool, flukonasool;
- HIV-infektsiooni ja AIDSi ravimid, nagu atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, amprenaviir, fosamprenaviir;
- bakteriaalsete nakkuste, sealhulgas tuberkuloosi ravimid, mis sisaldavad klaritromütsiini, telitromütsiini, erütromütsiini ja rifampitsiini;
- mitmesuguste südamehaiguste ravimid, nagu diltiaseem, verapamiil, digoksiin, flekainiid ja beetablokaatorid (nagu metoprolol);
- iivelduse ja oksendamise vastased ravimid, mida kasutatakse keemiaravi ajal ja kirurgilise ravi järel, nagu aprepitant;
- teatud depressiooniravimid, sealhulgas nortriptüliin, desipramiin, paroksetiin, imipramiin ja amitriptüliin, nefasodoon;
- naistepunaürt, taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- skisofreenia ja muude psühhootiliste häirete ravimid, nagu haloperidool, perfenasiin, aripiprasool ja kloorpromasiin;
- südamehaigustega ja insuldiriskiga patsientidel vere hüübimise takistamiseks kasutatavad ravimid, nagu tikagreloor ja dabigatraaneteksilaat;
- tamoksifeen, mida kasutatakse mõne vähitüübi raviks ja ennetamiseks;
- atomoksetiin, mida kasutatakse tähelepanupuudusega hüperaktiivse häire (ADHD) korral;
- valu ja/või kõha vaigistavad ravimid, nagu kodeiin ja hüdrokodon;
- epilepsia ja krampide ravimid, nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal.

Teie arst jälgib teid siis hoolikalt kõrvaltoimete suhtes ja/või peab kohandama teiste ravimite või NUEDEXTA annuseid.

#### **NUEDEXTA koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Ärge jooge NUEDEXTA võtmise ajal greibimahla ega sööge greipfruuti, sest see võib suurendada tõsiste kõrvaltoimete esinemise tõenäosust.

Kui te võtate NUEDEXTA, olge alkoholi tarvitamisel ettevaatlik, sest alkohol võib suurendada selliste kõrvaltoimete esinemise riski nagu pearinglus ja unisus.

#### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda või kui te ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Et NUEDEXTA võib sündimata last kahjustada, siis ei ole selle kasutamine soovitatav, kui te olete rase või viljakas eas naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Teie arst arutab teiega ravimi kasulikkust ja riske.

Ei ole teada, kas NUEDEXTA eritub inimese rinnapiima. Teie arst otsustab, kas te võite seda ravimit imetamise ajal kasutada.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

NUEDEXTA võib tekitada pearinglust. Kui see juhtub, ei tohi te juhtida autot ega kasutada masinaid.

#### **NUEDEXTA sisaldab laktoosi.**

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga..

### **3. Kuidas NUEDEXTA võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Ravi alustamine (esimesed 4 nädalat)

Teie arst alustab teie ravimist NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapslitega, mida peab võtma järgmisel viisil.

- Esimesel seitsmel päeval: üks kapsel ööpäevas hommikul.
- Alates kaheksandast ravipäevast ja edaspidi: kaks kapslit ööpäevas 12-tunnise vahega, üks hommikul ja teine õhtul.

### Pärast 4 nädalat

Teie arst hindab teie seisundit hoolikalt. Teie ravivastuse põhjal võib arst teha järgmise otsuse:

- jätkata ravi NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapslitega või
- määrata teile suurema annuse ja kirjutada teile välja NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kapslid.

Olenemata teile välja kirjutatud NUEDEXTA tugevusest:

- jätkake ravi: kaks kapslit ööpäevas (üks kapsel iga 12 tunni järel).

### Eakad

Eakatel ei ole vaja NUEDEXTA annust kohandada.

### Kuidas NUEDEXTAt võtta

Kapsel tuleb manustada suu kaudu iga päev umbes samal ajal koos toiduga või ilma. Kahe kapsli võtmisel 24 tunni jooksul peate annuste vahele jätma umbes 12 tundi.

### **Kui te võtate NUEDEXTAt rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate rohkem kapsleid, kui teile on määratud, pöörduge kohe oma arsti poole.

Selle ravimi puhul täheldatud kõrvaltoimed võivad tekkida sagedamini või võivad süveneda. Teie arst võib teha mõned uuringud, et teid hoolikamalt jälgida.

Dekstrometorfaani üleannustamise kõrvaltoimete hulka kuuluvad iiveldus, oksendamine, stuupor, kooma, hingamise aeglustumine, krambihood, südame löögisageduse suurenemine, üleerutus ja toksiline psühhoos. Teiste haigusnähtude hulka kuuluvad koordineeritud liikumise häire (ataksia), tahtmatud silmaliigutused (nüstagmid), lihaste krigise kokkutõmbumine (düstoonia), ähmane nägemine ja lihaskreflekside muutused. Dekstrometorfaan võib suurendada serotoniinisündroomi riski (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” ning „Võimalikud kõrvaltoimed”).

Kinidiini üleannustamise haigusnähtude hulka kuuluvad ebakorrapärased südamelöögid ja madal vererõhk, kuid samuti võivad esineda oksendamine, kõhulahtisus, helin kõrvus, kõrgsageduslike helide kuulmise kaotus, peapööritus, ähmane nägemine, kahelinägemine, silmade suurenenud valgustundlikkus, peavalu, tegeusus ja deliirium (mida iseloomustab tähelepanu kadumine, halb mälu, desorientatsioon, kõnehäire).

### **Kui te unustate NUEDEXTAt võtta**

Kui te unustate võtta ühe või mitu kapslit, ärge võtke kahekordset annust. Võtke järgmine annus tavalisel ajal nii, et kahe annuse võtmise vahele jääb umbes 12 tundi.

### **Kui te lõpetate NUEDEXTA võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga nõu pidamata, isegi kui teie enesetunne on parem. Ravi katkestamisel võivad haigusnähud uuesti tekkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad. Siiski võivad mõned kõrvaltoimed olla rasked ja vajada ravi.

Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui teil tekivad rasked haigusnähud, nagu erutus, kõrge vererõhk, rahutus, lihasspasmid ja tõmbused, kõrge kehatemperatuur, liighigistamine, külmavärinad ja treemor. See võib osutada tõsisele haigusele, mida nimetatakse serotoniinisündroomiks.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest:

- liigne lihaskõvumus (spastilisus);
- ülemäära aeglane või pindmine hingamine (hingamise aeglustumine) ja/või siniseks muutumine.

Kõige sagedamad täheldatud kõrvaltoimed on seedetrakti häired (kõhulahtisus, iiveldus), närvisüsteemi häired (pearinglus, peavalu, unisus) ja kurnatus.

**Katkestage kapslite kasutamine ja teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil tekib mis tahes ülalnimetatud seisund.**

Teiste kõrvaltoimete loetelu on allpool.

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed**

(esinevad kuni 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus, iiveldus;
- pearinglus, peavalu, unisus;
- kurnatus.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

(esinevad kuni 1 inimesel 100st):

- söögiisu vähenemine;
- ärevus;
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia), unisus (hüpersomnia), lihaste spastilisus, minestamine (sünkoop), kukkumine;
- mere- või liikumishaigus, helin kõrvus (tinnitus);
- südameprobleemid, nagu aeglane, kiire või ebakorrapärane südamerütm või häired elektrokardiogrammi tulemustes (EKG – QT-intervalli pikenemine);
- kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, puhitus (kõhupuhitus), ebamugavustunne maos, oksendamine;
- maksaensüümide (GGT, ASAT, ALAT) aktiivsuse suurenemine;
- lööve;
- lihasspasmid;
- nõrkus (asteenia), ärrituvus.

### **Harvad**

(esinevad kuni 1 inimesel 1000st):

- isukaotus (anoreksia);
- hammaste kiristamine (bruksism), segasus, depressiivne meeleolu, depressioon, desorientatsioon (nt aja ja suuna tajumise ning inimeste ja kohtade äratundmisraskused), varane hommikune ärkamine, vähenenud emotsionaalne eneseväljendus (emotsionaalne nüristumine), hallutsinatsioonid, impulsiivne käitumine, ükskõiksus, unetus, rahutus, unehäired;
- tasakaaluhäired, ebanormaalne koordineerimine, kõnehäired (düsartria), liikumishäired, torkimistunne/surisemine või tuimus (paresteesia), alajäsemete tundlikkuse või funktsiooni kadumine (paraparees), sedatsioon;
- kahelinägemine, ähmane nägemine;
- südamerabandus (müokardiinfarkt), südamepekslemine;
- ninaverejooksud, kurguvalu, ülemäära aeglane või pindmine hingamine (hingamise aeglustumine), nohu, haigutamine;
- ebanormaalne roe, seedehäired, mao limaskesta põletik (gastriit), suu tuimus või ebaharilik tunne suus, pärakuvalu, kuiv keel;
- sapikivid, vere bilirubiinisalduse suurenemine, patoloogilised maksatalitluse näitajad;

- nahapunetus (erüteem), liighigistamine (hüperhidroos), näo tundlikkuse kadumine või tuimus, öine higistamine;
- skeletilihaste jäikus, lihasvalu (müalgia), kaelavalu, jäsemevalu;
- ebanormaalselt sage päevane urineerimine;
- seksuaalfunktsiooni häire;
- ebamugavus rinnus, valu rinnus, külmavärinad, kuumatunne, koordinatsioonihäired (kõndimishäired), gripilaadne haigus, palavik, vere hapnikusisalduse vähenemine;
- luumurrud (skeletivigastus).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#). Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas NUEDEXTA säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli olustril ja pappkarbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida NUEDEXTA sisaldab**

- Toimeained on:  
Üks NUEDEXTA 15 mg / 9 mg kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 15,41 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.  
  
Üks NUEDEXTA 23 mg / 9 mg kapsel sisaldab dekstrometorfaanvesinikbromiidmonohüdraati, mis vastab 23,11 mg dekstrometorfaanile, ja kinidiinsulfaatdihüdraati, mis vastab 8,69 mg kinidiinile.
- Teised koostisosad on naatriumkroskarmelloos, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat ja želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), trükivärv (šellaki glasuur, propüleenglükool, titaandioksiid (E171)).

#### **Kuidas NUEDEXTA välja näeb ja pakendi sisu**

Pudel koosneb kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE), millel on lastekindel polüpropüleenist kork, ja sisaldab 60 kapslit. Iga pudel asub pappkarbis.

*Ainult NUEDEXTA 15 mg / 9 mg:* alumiiniumfooliumkattega läbipaistva PVC-kilega blister, mis sisaldab 13 kõvakapslit. Iga blister on pakitud ümbrisesse. See pakend on ette nähtud kasutamiseks esimese 10 ravipäeva jooksul.

#### *Kirjeldus*

- NUEDEXTA 15 mg / 9 mg on telliskivipunane želatiinkapsel, suurus 1, millele on valge tindiga

- trükitud „DMQ / 20-10”.
- NUEDEXTA 23 mg / 9 mg on telliskivipunane želatiinkapsel, suurus 1, millele on valge tindiga trükitud „DMQ / 30-10”, ümbritsetud kolme valge triibuga.

**Müügiloa hoidja ja tootja**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK-AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud