

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rizmoic 200 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mikrogrammaa naldemediinia (tosilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, halkaisijaltaan noin 6,5 mm:n keltainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”222” ja Shionogi-logo ja toiselle puolelle ”0.2”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rizmoic on tarkoitettu opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa laksatiivilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunaldemediiniannos on 200 mikrogrammaa (yksi tabletti) vuorokaudessa.

Rizmoic-valmistetta voidaan käyttää yhden tai useamman laksatiivin kanssa tai ilman.

Rizmoic voidaan ottaa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa, mutta on suositeltavaa, että se otetaan samaan aikaan joka päivä.

Kipulääkehoidon annostusta ei tarvitse muuttaa ennen Rizmoic-hoidon aloittamista.

Rizmoic-hoito on lopetettava, jos opioidikipulääkevalmisteen käyttö lopetetaan.

Eriyisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun naldemediinihoito aloitetaan 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, sillä tämän ikäryhmän hoidosta on niukasti kokemusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Kliininen seuranta on tarpeen, kun naldemediinihoito aloitetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä tällaisten potilaiden hoidosta on niukasti kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Käyttöä ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Opioidikipulääkevalmisteet

Potilaista, jotka saavat opioidikipulääkevalmisteita vuorokausiannoksina, jotka vastaavat yli 400 mg:n morfiiniannosta, on niukasti kokemusta. Potilaista, joiden ummetus johtuu osittaisista myy-agonisteista (esim. buprenorfiinista), ei ole lainkaan kokemusta.

Pediatriset potilaat

Naldemediinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Rizmoic otetaan kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Todettu tai epäilty maha-suolikanavan tukkeuma tai puhkeama tai suurentunut uusiutuvan tukkeuman riski, maha-suolikanavan puhkeaman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha-suolikanavan puhkeama

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu maha-suolikanavan puhkeamia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, kun naldemediinia on käytetty potilaille, joilla on suurentunut maha-suolikanavan puhkeaman riski (esim. umpipussitauti tai taustalla olevia maha-suolikanavan maligniteetteja tai vatsakalvon metastaaseja).

Naldemediinia ei saa käyttää potilaille, joilla on todettu tai epäillään olevan maha-suolikanavan tukkeuma, tai potilaille, joilla on suurentunut uusiutuvan tukkeuman riski, maha-suolikanavan puhkeaman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Naldemediinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on sairauksia, jotka saattavat heikentää maha-suolikanavan seinämää (esim. ulkustauti, Ogilvien oireyhtymä, maha-suolikanavan maligniteetti tai Crohnin tauti). Kokonaisriskit ja -hyödyt on punnittava kunkin potilaan kohdalla. Potilaita tulee seurata vaikean, pitkään jatkuvan tai pahenevan vatsakivun varalta. Tukkeumaa tai puhkeamaa epäiltäessä naldemediinihoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Maha-suolikanavan haittavaikutukset

Vatsaan liittyviä haittavaikutuksia (esim. vatsakipua, oksentelua ja ripulia) on raportoitu Rizmoic-valmisteen käytön yhteydessä. Potilaita tulee kehottaa kertomaan vaikeista, pitkään jatkuvista tai pahenevista oireista lääkärille. Vaikean ripulin tai vatsakivun tapauksessa potilasta tulee tarkkailla ja kuivunut potilas nesteyttää, ja muuta asianmukaista hoitoa tulee antaa tarvittaessa (ks. kohta 4.8).

Opioidivieroitusoireyhtymä

Opioidivieroitusoireyhtymä on kolmen tai useamman seuraavan tunnusmerkin tai oireen yhdistelmä: masentunut mieliala, pahoinvointi tai oksentelu, lihassärky, kyynelvuoto tai vetinen nuha, pupillien laajeneminen tai karvojen pystyyn nouseminen tai hikoilu, ripuli, haukottelu, kuume tai unettomuus. Opioidivieroitusoireyhtymä voi ilmetä minuuttien tai usean päivän kuluttua opioidiantagonistin antamisesta. Opioidin käytön lopettamisen suhteen tulee noudattaa varovaisuutta. Potilaita tulee neuvoa lopettamaan naldemediinin käyttö ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos opioidivieroitusoireita ilmenee. Mahdollisia opioidivieroitusoireyhtymän tapauksia on raportoitu naldemediinin kliinisessä ohjelmassa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on veri-aivoesteen häiriöitä (esim. primaaristen aivokasvaimien, keskushermostometastaasien tai muiden tulehdustilojen, aktiivisen MS-taudin tai pitkälle edenneen Alzheimerin taudin vuoksi), saattaa olla suurentunut opioidivieroitusoireiden tai heikentyneen kivunlievityksen riski. Naldemediinin kokonaisyhtöjä ja -riskejä on punnittava näillä potilailla, ja potilaita tulee seurata huolellisesti opioidivieroitusoireiden varalta.

Sydän- ja verisuonitaudit

Naldemediinia ei tutkittu kliinisessä tutkimusohjelmassa potilailla, joilla oli ollut sydäninfarkti, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö 3 kuukauden sisällä seuloonnasta. Tällaisia potilaita tulee seurata kliinisesti Rizmoic-hoidon aikana.

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin naldemediinin vaikutusta korjattuun QT-aikaan (QTc) terveillä vapaaehtoisilla, ei havaittu QT-ajan pidentymistä. Potilaita, joilla oli sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, ei suljettu pois naldemediinin kliinisestä tutkimusohjelmasta; yleisimmin raportoidut riskitekijät olivat painoindeksi ≥ 30 kg/m² ja potilashistoriassa mainittu hypertensio ja/tai dyslipidemia.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Naldemediinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Naldemediinin käyttöä tällaisille potilaille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n estäjien ja indusoidijien kanssa

Naldemediinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. greippimehun, itrakonatsolin, ketokonatsolin, ritonaviirin, indinaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin ja klaritromysiinin) kanssa lisää naldemediiniäntistusta ja saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa tulee välttää.

Naldemediinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n indusoidijien (esim. mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa vähentää naldemediiniäntistusta ja saattaa heikentää naldemediinin tehoa. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoidijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Naldemediinin samanaikaista käyttöä kohtalaisten CYP3A:n indusoidijien (esim. efavirentsin) kanssa ei ole tutkittu, ja käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 g) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus naldemediiniin

Naldemediini metaboloituu pääasiallisesti CYP3A:n välityksellä ja jossain määrin UGT1A3:n välityksellä. Naldemediini on P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset CYP3A:n estäjien kanssa

Itrakonatsoli, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, lisäksi naldemediiniäntistusta 2,9-kertaisesti, mikä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä.

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten greippimehun, itrakonatsolin, ketokonatsolin, ritonaviirin, indinaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin ja klaritromysiinin, kanssa tulee välttää. Jos käyttö voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa on välttämätöntä, potilasta tulee seurata haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten flukonatsolin, kanssa saattaa suurentaa naldemediinin pitoisuutta plasmassa. Samanaikaisessa käytössä kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa potilasta tulee seurata haittavaikutusten varalta.

Samanaikaiseen käyttöön heikkojen CYP3A:n estäjien kanssa ei liity yhteisvaikutusten riskiä.

Yhteisvaikutukset voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A:n indusoidijien kanssa

Rifampisiini, joka on voimakas CYP3A:n indusoidija, vähensi naldemediiniäntistusta merkitsevästi 83 %:lla. Samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoidijien, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin, kanssa ei suositella. Naldemediinin samanaikaista käyttöä kohtalaisten indusoidijien (esim. efavirentsin) kanssa ei ole tutkittu, ja potilaita tulee seurata (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutukset voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa

Samanaikainen käyttö P-gp:n estäjien, kuten siklosporiinin, kanssa saattaa suurentaa naldemediinin pitoisuutta plasmassa. Jos naldemediinia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa, potilasta tulee seurata haittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja naldemediinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Naldemediinin käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita sikiölle sikiön veri-aivoesteen kehittymättömyyden vuoksi.

Naldemediinia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa naldemediinilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö naldemediini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot rotista ovat osoittaneet naldemediinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Terapeuttisella annostuksella useimpien opioidien (esim. morfiinin, meperidiinin ja metadonin) erittyminen rintamaitoon on hyvin vähäistä. On olemassa teoreettinen mahdollisuus, että naldemediini aiheuttaa opioidivieroitusoireita rintaruokittavalle vastasyntyneelle, jonka äiti käyttää opioidireseptoriagonistia.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Naldemediinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja naldemediinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Naldemediinin ei havaittu aiheuttavan kliinisesti merkittäviä hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia uros- ja naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Naldemediinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla olivat vatsakipu (7,8 %), ripuli (5,9 %), pahoinvointi (3,6 %) ja oksentelu (1,1 %). Suurin osa näistä maha-suolikanavan haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisi ilman naldemediinihoidon lopettamista. Kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla raportoitiin yksi vakava vatsakiputapaus ja yksi vakava pahoinvointitapaus.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla olivat ripuli (24,5 %) ja vatsakipu (3,9 %). Suurin osa näistä maha-suolikanavan haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisi hoidettaessa. Syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla raportoitiin kaksi vakavaa ripulitapausta.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut, 200 mikrogramman tableteilla toteutettuun naldemediinihoitoon liittyvät haittavaikutukset kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla sekä syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla on esitetty taulukoissa MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen

(<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyydsluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys ^a	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Vatsakipu ^b Pahoinvointi Oksentelu			Maha-suolikanavan puhkeama
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Opioidivieroitus-oireyhtymä		

^a Naldemediinin kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi vakava yliherkkyysreaktio. Potilas toipui lopetettuaan tutkimukseen osallistumisesta.

^b MedDRA Preferred Terms -termit: vatsakipu, ylävatsakipu, alavatsakipu ja vatsavaivat.

Taulukko 2. Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan syöpää sairastavilla potilailla, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	Vatsakipu ^a		Maha-suolikanavan puhkeama
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Opioidivieroitus-oireyhtymä	

^a MedDRA Preferred Terms -termit: vatsakipu, ylävatsakipu, alavatsakipu ja vatsavaivat

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Opioidivieroitusoireyhtymä

Mahdollinen opioidivieroitusoireyhtymä, joka määriteltiin vähintään kolmena opioidivieroitukseen mahdollisesti liittyvänä, samana päivänä esiintyneenä haittavaikutuksena, jotka eivät kohdistuneet pelkästään maha-suolikanavaan, esiintyi 0,8 %:lla (9/1 163) naldemediinia saaneista, kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla verrattuna 0,2 %:iin (2/1 165) lumelääkettä saaneista potilaista opioidiylläpitohoidosta huolimatta sekä 0,6 %:lla (1/155) naldemediinia 200 mikrogramman annoksina saaneista, syöpää sairastavista ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilaista verrattuna 0 %:iin (0/152) lumelääkettä saaneista potilaista. Oireita olivat muiden muassa liihahikoilu, vilunväristykset, kyynelvuodon lisääntyminen, kuumat aallot / kasvojen punoitus, kuume, aivastelu, palelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, nivelkipu, lihaskipu ja takykardia (ks. kohta 4.4).

Maha-suolikanavan häiriöt

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla sekä syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla olivat vatsakipu, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Suurin osa näistä maha-suolikanavan haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisi hoidettaessa. Hoidon aikana ilmenneiden maha-suolikanavan haittatapahtumien vuoksi hoidon lopettaneiden osuudet naldemediinia 200 mikrogramman annoksina saaneilla vs. lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 3,2 % vs. 1 % kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä

potilailla ja 4,5 % vs. 0 % syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveet vapaaehtoiset

Kliinisissä tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille annettiin naldemediinia enintään 100 mg:n kerta-annoksena ja enintään 30 mg:n toistuvina vuorokausiannoksina 10 vuorokauden ajan. Maha-suolikanavan haittavaikutusten, mukaan lukien vatsakivun, ripulin ja pahoinvoinnin, havaittiin lisääntyvän annosriippuvaisesti. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja ne paranivat.

Potilaat, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta

Kliinisissä tutkimuksissa opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsiville potilaille on annettu naldemediinia 0,01–3 mg:n kerta-annoksena ja 0,4 mg:n toistuvina vuorokausiannoksina. Eräs potilas, joka otti naldemediinia 1 mg:n kerta-annoksen, sai vaikean lääkevieroitusoireyhtymän, johon kuului pahoinvointia ja mahan kouristelua. Potilaalle annettiin esomepratsolia ja ondansetronia pahoinvointiin ja midatsolaamihydrokloridia vatsan kouristeluun. Oireet paranivat. Kliinisissä tutkimuksissa maha-suolikanavan lääkehaittavaikutusten, mukaan lukien ripulin ja vatsakivun, ilmaantuvuus oli suurempi opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla, joille annettiin 0,4 mg naldemediinia vuorokaudessa (kaksi kertaa suositeltu annos) 4 viikon ajan. Haittavaikutukset ilmenivät usein 1–2 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta.

Hoito

Naldemediinille ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Naldemediini ei poistu elimistöstä hemodialyysissä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti mahdollisten opioidivieroitusoireyhtymän oireiden varalta (ks. kohta 4.4), ja potilaalle tulee antaa asianmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ummetuslääkkeet, perifeeriset opioidireseptoriantagonistit, ATC-koodi: A06AH05.

Vaikutusmekanismi

Naldemediini on opioidien sitoutumisen antagonistit myy-, delta- ja kappa-opioidireseptoreissa. Naldemediini toimii perifeerisesti vaikuttavana myy-opioidireseptorin antagonistina kudoksissa, kuten maha-suolikanavassa, vähentäen siten opioidien ummetusta aiheuttavia vaikutuksia kumoamatta opioidien keskushermostovälitteisiä vaikutuksia.

Naldemediini on naltreksonin johdos, johon on lisätty molekyylipainoa ja polaarista pinta-alaa suurentava sivuketju, mikä heikentää johdoksen kykyä läpäistä veri-aivoeste; naldemediinin keskushermostoon tunkeutumisen odotetaan olevan vähäistä suositellulla annoksella. Lisäksi naldemediini on effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti, mikä saattaa myös osaltaan vähentää naldemediinin keskushermostoon tunkeutumista. Näin ollen naldemediinin odotetaan vaikuttavan opioidien ummetusta aiheuttavia vaikutuksia kumoavasti, mutta ei opioidien keskushermostovälitteisiä analgeettisia vaikutuksia kumoavasti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Naldemediinin teho ja turvallisuus on osoitettu kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla ja syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla.

Kliiniset tutkimukset kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla

Naldemediinin turvallisuutta ja tehoa kroonisesta syöpään liittymättömästä kivusta ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla arvioitiin kahdessa identtisessä, 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset V9231 ja V9232), joissa naldemediinia käytettiin ilman laksatiiveja, sekä kolmannessa, pitkäaikaisessa, 52 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus V9235), jossa naldemediinia käytettiin säännöllisen laksatiivilääkityksen kanssa tai ilman.

Tutkimuksiin osallistumisen kriteereinä olivat tutkimukseenottoa edeltävä vähintään 4 viikon säännöllinen opioidihoito ≥ 30 mg:n morfiiniannosta vastaavalla vuorokausiannoksella sekä itseraportoitu opioidien aiheuttama ummetus.

Tutkimuksissa V9231 ja V9232 opioidien aiheuttama ummetus vahvistettiin 2 viikon pituisen sisäänajovaiheen aikana, ja sen määritelmänä oli yhteensä enintään 4 spontaania ulostuskertaa 14 peräkkäisen vuorokauden aikana ja alle 3 spontaania ulostuskertaa yhtä viikkoa kohden. Lisäksi vähintään 25 %:iin spontaaneista ulostuskerroista piti liittyä yksi tai useampi seuraavista: (1) ponnistelu, (2) kova tai kokkareinen uloste, (3) tunne siitä, ettei suoli tyhjentynyt täysin ja (4) anorektaalisen ahtauman/tukkeuman tunne. Tutkimuksessa V9235 opioidien aiheuttama ummetus vahvistettiin 2 viikon pituisen sisäänajovaiheen aikana, ja sen määritelmänä oli yhteensä enintään 4 spontaania ulostuskertaa 14 peräkkäisen vuorokauden aikana ja alle 3 spontaania ulostuskertaa yhtä viikkoa kohden.

Spontaani ulostuskerta määriteltiin ulostuksena, jota edeltävän 24 tunnin aikana ei otettu hätälaksatiivia.

Tutkimuksissa V9231 ja V9232 potilaiden piti joko olla käyttämättä laksatiiveja tai suostua lopettamaan laksatiivien käyttö seulontavaiheessa ja käyttämään seulonta- ja hoitovaiheiden aikana ainoastaan potilaille annettuja hätälaksatiiveja. Kaikki tutkimuksiin osallistujat käyttivät aiemmin laksatiiveja opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon. Tutkimuksessa V9235 potilaiden, joilla oli seulontavaiheessa säännöllinen laksatiivilääkitys (52,4 %), annettiin jatkaa samaa lääkitystä alkuperäisellä annostuksella koko tutkimuksen ajan. Bisakodyyliä käytettiin hätälaksatiivina kaikkien kolmen tutkimuksen sisäänajo- ja hoitovaiheissa, mikäli potilas ei ollut ulostanut 72 tuntiin. Lisäksi potilaat saivat käyttää peräruisketta yhden kerran, jos he eivät olleet ulostaneet 24 tunnin kuluessa bisakodyylin ottamisesta.

Potilaita, joilla oli todettu merkittäviä rakenteellisia maha-suolikanavan poikkeavuuksia, ei otettu mukaan näihin tutkimuksiin.

Yhteensä 547 potilasta tutkimuksessa V9231, 551 potilasta tutkimuksessa V9232 ja 1 246 potilasta tutkimuksessa V9235 satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 200 mikrogrammaa naldemediinia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan tutkimuksissa V9231 ja V9232 ja 52 viikon ajan tutkimuksessa V9235.

Tutkimusten V9231, V9232 ja V9235 potilaiden keski-ikä oli 53,2 vuotta; 14,8 % oli vähintään 65-vuotiaita, 62,0 % oli naisia ja 80,2 % oli valkoihoisia.

Tutkimuksessa V9231 kolme yleisintä kivun tyyppiä olivat selkäkipu (62,0 %), niskakipu (8,3 %) ja nivelrikko (5,3 %). Tutkimuksessa V9232 ne olivat selkäkipu (53,6 %), kipu (10,2 %) ja nivelkipu (7,8 %). Tutkimuksessa V9235 kolme yleisintä kivun tyyppiä olivat selkäkipu (58,0 %), nivelrikko (9,5 %) ja niskakipu (8,1 %).

Ennen tutkimukseenottoa potilaat olivat käyttäneet nykyistä opioidiaan keskimäärin 5 vuoden ajan. Tutkimuksiin V9231, V9232 ja V9235 osallistuneet potilaat ottivat monenlaisia opioideja. Keskimääräinen lähtötilanteen opioidivuorokausiannos vastaavaksi morfiiniannokseksi muunnettuna oli 132,42 mg tutkimuksessa V9231, 120,93 mg tutkimuksessa V9232 ja 122,06 mg tutkimuksessa V9235. Spontaaniin ulostuskertojen lukumäärät lähtötilanteessa olivat keskimäärin 1,31 kertaa tutkimuksessa V9231, 1,17 kertaa tutkimuksessa V9232 ja 1,60 kertaa tutkimuksessa V9235.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksissa V9231 ja V9232 oli spontaanin ulostusvasteen saavuttaneiden osuus. Spontaanin ulostusvasteen saavuttamisen määritelmä oli ≥ 3 spontaania ulostuskertaa viikossa ja ≥ 1 spontaanin ulostuskerran viikoittainen muutos lähtötilanteesta vähintään 9:nä tutkimuksen 12 viikosta sekä 3:nä tutkimuksen viimeisistä 4 viikosta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma tutkimuksessa V9235 oli muutos viikoittaisissa ulostuskerroissa lähtötilanteesta viikoille 12, 24, 36 ja 52.

Naldemediinihoitoryhmä erosi tilastollisesti merkitsevästi lumelääkeryhmästä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen tutkimuksissa V9231 ja V9232 (ks. taulukko 3).

Tutkimuksissa V9231 ja V9232 oli neljä toissijaista päätetapahtumaa (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Kliiniset tulokset tutkimuksissa V9231 ja V9232

	V9231		V9232	
	Naldemediini (N = 273)	Lumelääke (N = 272)	Naldemediini (N = 276)	Lumelääke (N = 274)
Spontaanin ulostusvasteen saavuttaneiden osuus	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Hoitoero	13,0 % (95 %:n luottamusväli: 4,8 %, 21,3 %, p = 0,0020*)		18,9 % (95 %:n luottamusväli: 10,8 %, 27,0 %, p < 0,0001*)	
Muutos viikoittaisissa spontaaneissa ulostuskerroissa (pienimmän neliösumman keskiarvo)				
Lähtötilanteesta viimeisille 2 hoitoviikolle**	3,42	2,12	3,56	2,16
Lähtötilanteesta viikolle 1**	3,48	1,36	3,86	1,69
Muutos viikoittaisissa spontaaneissa täydellisissä ulostuskerroissa (pienimmän neliösumman keskiarvo)				
Lähtötilanteesta viimeisille 2 hoitoviikolle**	2,58	1,57	2,77	1,62
Muutos viikoittaisissa spontaaneissa ulostuskerroissa ilman ponnistelua (pienimmän neliösumman keskiarvo)				
Lähtötilanteesta viimeisille 2 hoitoviikolle***	1,46	0,73	1,85	1,10

*Tilastollisesti merkitsevä: p-arvot perustuvat Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.

** p < 0,0001

*** p = 0,0003 tutkimukselle V9231 ja p = 0,0011 tutkimukselle V9232

Tutkimuksessa V9235 naldemediinin teho suhteessa lumelääkkeeseen arvioitiin toissijaisina päätetapahtumina ulostuskertojen tiheyden perusteella, kuten taulukossa 4 on esitetty.

Taulukko 4. Muutos viikoittaisissa ulostuskerroissa lähtötilanteesta kullekin käynnille (pienimmän neliösumman keskiarvo) tutkimuksen V9235 hoitoaikeen mukaisessa (ITT) populaatiossa

	Naldemediini (N = 621)	Lumelääke (N = 620)
Keskimääräinen ulostuskertojen tiheys lähtötilanteessa	2,02	2,02
Muutos viikoittaisissa ulostuskerroissa		
Viikko 12*	3,70	2,42
Viikko 24*	3,77	2,77
Viikko 36*	3,88	2,88
Viikko 52*	3,92	2,92

*nimellinen $p \leq 0,0001$

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin myös laksatiiveista riittämättömän vasteen saaneiden ja laksatiiveja käyttämättömien potilaiden alaryhmissä.

Tutkimuksissa V9231 ja V9232 laksatiiveista riittämättömän vasteen saaneina pidettiin potilaita, joilla oli säännöllinen laksatiivilääkitys ennen tutkimukseen osallistumista ja jotka lopettivat sen seulontaa edeltävän 30 vuorokauden aikana, ja jotka kärsivät itseraportoidusta opioidien aiheuttamasta ummetuksesta.

Laksatiiveja käyttämättöminä pidettiin potilaita, jotka eivät saaneet laksatiiveja seulontaa edeltävien 30 vuorokauden aikana ja jotka saivat ainoastaan hätälaksatiiveja seulontavaiheessa tai sen jälkeen. Tutkimuksissa V9231 ja V9232 oli yhteensä 629 laksatiiveista riittämättömän vasteen saanutta potilasta (317 naldemediiniryhmissä ja 312 lumelääkeryhmissä) ja 451 laksatiiveja käyttämättömää potilasta (223 naldemediiniryhmissä ja 228 lumelääkeryhmissä). Kaikki tutkimuksiin osallistujat olivat aiemmin käyttäneet laksatiiveja opioidien aiheuttaman ummetuksen hoitoon ennen tutkimuksiin V9231 tai V9232 osallistumista.

Laksatiiveista riittämättömän vasteen saaneiden alaryhmässä vasteen saavuttaneiden osuus oli suurempi naldemediinia saaneilla potilailla (46,4 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (30,2 %), ja ryhmien välinen ero (16,2 %) oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$).

Kuten laksatiiveista riittämättömän vasteen saaneiden alaryhmässä myös laksatiiveja käyttämättömien alaryhmässä vasteen saavuttaneiden osuus oli suurempi naldemediinia saaneilla potilailla (54,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (38,9 %), ja ryhmien välinen ero (15,6 %) oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,0009$).

Tutkimuksessa V9235 toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin pitkäaikaista tehoa, joka mitattiin muutoksena ulostuskertojen tiheydessä lähtötilanteesta viikolle 52. Naldemediinia saaneiden potilaiden ulostuskertojen tiheys parani lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna sekä laksatiiveista riittämättömän vasteen saaneiden (3,10 vs. 1,90, $p = 0,0210$) että laksatiiveja käyttämättömien (4,26 vs. 3,39, $p = 0,1349$) alaryhmissä.

Kliiniset tutkimukset syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla

Naldemediinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin myös kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui syöpää sairastavia ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsiviä potilaita (tutkimukset V9222 ja V9236).

Tutkimukseenoton edellytyksenä oli, että potilaat olivat ennen seulontaa saaneet opioidihoitoa vakaalla annoksella ≥ 14 vuorokauden ajan. Tutkimukset käsittivät 2 viikon pituisen seulontavaiheen, 2 viikon pituisen hoitovaiheen ja 4 viikon pituisen seurantavaiheen. Potilaiden, jotka saivat laksatiivihoidon seulontakäynnillä, tuli jatkaa vakaalla annoksella hoitovaiheen loppuun asti. Potilaiden annettiin saada hätälaksatiivihoidon tarpeen mukaan (lukuun ottamatta hoitojakson ensimmäisiä 24 tuntia) riippumatta siitä, oliko heillä lähtötilanteessa säännöllinen laksatiivilääkitys vai ei.

Tutkimuksissa V9222 ja V9236 opioidien aiheuttama ummetus vahvistettiin 2 viikon pituisen sisäänajovaiheen aikana, ja sen määritelmänä oli ≤ 5 spontaania ulostuskertaa satunnaistamista edeltävien 14 peräkkäisen vuorokauden aikana. Lisäksi ≥ 25 %:iin kaikista ulostuskerroista hätälaksatiivien käytöstä riippumatta piti liittyä ≥ 1 seuraavista: ponnistelu ulostuksen aikana, tunne siitä, ettei suoli tyhjentynyt täysin, ja kova tai pieninä kokkareina tuleva uloste.

Tutkimusten V9222 ja V9236 potilaiden keski-ikä oli 64,3 vuotta; 51,8 % oli vähintään 65-vuotiaita, 39,4 % oli naisia ja 97,1 % oli japanilaisia.

Tutkimuksiin osallistuvilla syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla annettiin naldemediiniä 200 mikrogramman annoksina tai lumelääkettä 2 viikon ajan. Tutkimuksen V9236 ensisijainen päätetapahtuma ja tutkimuksen V9222 toissijainen päätetapahtuma, ilman monimuuttujavakiointia, oli spontaanin ulostusvasteen saavuttaneiden osuus 2 viikon hoitovaiheen aikana. Spontaanin ulostusvasteen saavuttamisen määritelmä oli ≥ 3 spontaania ulostuskertaa viikossa ja ulostuskertojen lisääntyminen lähtötilanteesta ≥ 1 spontaanilla ulostuskerralla viikossa 2 viikon hoitovaiheen aikana.

Taulukko 5. Spontaanin ulostusvasteen saavuttaneiden osuudet syöpää sairastavilla ja opioidien aiheuttamasta ummetuksesta kärsivillä potilailla 2 viikon hoitojakson aikana (tutkimukset V9222 ja V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemediini (N = 58)	Lumelääke (N = 56)	Hoitoero [95 %:n luottamus- väli]	Naldemediini (N = 97)	Lumelääke (N = 96)	Hoitoero [95 %:n luottamus- väli]
Spontaanin ulostusvasteen saavuttaneet potilaat, n (%)	45 (77,6 %)	21 (37,5 %)	40,1 % [23,5 %, 56,7 %]	69 (71,1 %)	33 (34,4 %)	36,8 % [23,7 %, 49,9 %]
p-arvo*			<0,0001			<0,0001

*Tilastollisesti merkitsevä: p-arvot perustuvat khiin neliö -testiin.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rizmoic-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa opioidien aiheuttaman ummetuksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Naldemediinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 0,75 tunnissa paastotilassa. Naldemediinin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole varmistettu. Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 20–56 %.

Ruoalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta. Huippupitoisuus plasmassa oli 35 % paastoarvoa pienempi ja aika sen saavuttamiseen piteni paastotilan 0,75 tunnista 2,5 tuntiin, mutta ruoka ei muuttanut plasman naldemediininpitoisuus-aikakäyrän alle jäävää pinta-alaa merkitsevästi. Näiden tietojen perusteella naldemediiniä voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Naldemediini sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin, pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin ja vähäisemmässä määrin alfa-1-happoglykoproteiiniin ja gammaglobuliiniin; sitoutuminen on ihmisellä keskimäärin 93,2-prosenttista. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 155 litraa.

Biotransformaatio

Naldemediini metaboloituu pääasiassa naldemediiniksi CYP3A:n välityksellä ja vähäisessä määrin naldemediini-3-G:ksi UGT1A3:n välityksellä.

[14C]-merkityn naldemediinin suun kautta annon jälkeen pääasiallinen metaboliitti plasmassa oli naldemediini, jonka suhteellinen altistus naldemediiniin verrattuna oli noin 9–13 %. Vähäisempi metaboliitti plasmassa oli naldemediini-3-G, jonka suhteellinen altistus naldemediiniin verrattuna oli alle 3 %.

Lisäksi naldemediini pilkkoutuu maha-suolikanavassa bentsamidiiniksi ja naldemediini-karboksylihapoksi.

In vitro -tutkimuksissa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla naldemediini ei estänyt tärkeimpiä CYP-entsyymejä (mukaan lukien CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A- ja CYP4A11-isoentsyymit) eikä OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, BCRP-, P-gp-, MATE1-, MATE2-K- tai BSEP-kuljettajaproteiineja. Naldemediini ei merkitsevästi indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-isoentsyymejä. Näin ollen naldemediinihoidon ei odoteta muuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka ovat näiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien substraatteja.

Eliminaatio

Naldemediinin näennäinen terminaalinen puoliintumisaika aika on noin 11 tuntia ja naldemediinin näennäinen kokonaispuhdistuma (CL/F) 8,4 l/h. Suun kautta annetun radioaktiivisesti merkityn naldemediiniannoksen jälkeen 57,3 % [oksadiatsoli-¹⁴C]-naldemediininista erittyi virtsaan ja 34,8 % ulosteeseen ja 20,4 % [karbonyyli-¹⁴C]-naldemediininista virtsaan ja 64,3 % ulosteeseen. Noin 20 % naldemediiniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Huippupitoisuus plasmassa ja plasman naldemediini-pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala suurenevät lähes suhteessa annokseen annosalueella 0,1–100 mg. Näissä muuttujissa havaittiin lievää (1–1,3-kertaista) kumulointumista, kun naldemediinia annettiin paastotilassa kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Farmakokinetiikka alaryhmissä

Ikä, sukupuoli, paino ja rotu

Naldemediinin kliinisiin tutkimuksiin perustuvassa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän, sukupuolen, painon tai rodun ei havaittu vaikuttavan naldemediinin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävässä määrin.

Naldemediinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriassa potilaille (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Naldemediinin farmakokinetiikkaa 200 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen tutkittiin lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla sekä hemodialyysiä vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilaille ja verrattiin terveisiin vapaaehtoisin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia.

Naldemediinin farmakokinetiikka oli samankaltaista lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilaille, hemodialyysiä vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilaille ja terveillä vapaaehtoisilla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia.

Naldemediinin pitoisuudet plasmassa hemodialyysiä vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla olivat samankaltaisia ennen ja jälkeen hemodialyysin, mikä osoittaa, ettei naldemediini poistu verestä hemodialyysillä.

Maksan vajaatoiminta

Naldemediinin farmakokinetiikkaa 200 mikrogramman kerta-annoksen jälkeen tutkittiin lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja verrattiin terveisiin vapaaehtoiisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Naldemediinin farmakokinetiikka oli samankaltaista lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C) vaikutusta naldemediinin farmakokinetiikkaan ei arvioitu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja alkion ja sikiön kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevassa tutkimuksessa rotilla kiima-ajan pidentymistä havaittiin 10 mg/kg vuorokaudessa ja sen ylittävillä annoksilla, mutta ei 1 mg/kg:n vuorokausiannoksilla (12 kertaa ihmisen altistus [AUC_{0-24h}] suun kautta otettavalla 200 mikrogramman annoksella). Kiimakiertoon kohdistuvaa vaikutusta ei pidetä kliinisesti olennaisena suositellulla terapeutisella annoksella. Urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu enintään 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksilla (yli 16 000 kertaa ihmisen altistus [AUC_{0-24h}] suun kautta otettavalla 200 mikrogramman annoksella).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa rotilla yksi emo kuoli synnytyksessä 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksella, ja imetyksen vähenemistä, painonnousun estymistä ja ruoankulutuksen vähenemistä havaittiin 30 mg/kg:n ja 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksilla. Poikasilla havaittiin 4. syntymänjälkeisen päivän elinkelpoisuusindeksin huonontumista 30 mg/kg:n ja 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksilla sekä korvanlehtien kehityksen viivästymistä 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksella. Pre- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu 1 mg/kg:n vuorokausiannoksilla (12 kertaa ihmisen altistus [AUC_{0-24h}] suun kautta otettavalla 200 mikrogramman annoksella).

[Karbonyyli-¹⁴C]-naldemediinista peräisin olevan radioaktiivisuuden havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan ja erityyväen imettävien rottien rintamaitoon.

Toksisuustutkimuksissa nuorilla rotilla samat annokset aiheuttivat suuremman (2,3–7,4-kertaisen) altistuksen nuorilla eläimillä (syntymänjälkeisenä päivänä 10) aikuisiin eläimiin verrattuna. Naarasrottien munasarjoissa havaittiin uusia histopatologisia löydöksiä (tertiaarisia follikkeleita / keltarauhaskystoja) kaikilla testatuilla annoksilla aikuisilla eläimillä jo havaittujen poikkeavien estruskiertojen, maitorauhasten hyperplasian ja emättimen epiteelisolujen limaa erittäviksi soluiksi muuttumisen lisäksi (pienin testattu annos vastasi altistusmarginaalia 6 tai sitä suurempaa, poikasten iän mukaan). Lisäksi havaittiin emättimen avautumista 3 vuorokautta normaalia aikaisemmin, mikä viittaa varhain alkavaan sukukypsyyteen, mutta vain suurella altistuksella, jonka katsotaan ylittävän riittävästi ihmisen suurimman altistuksen suun kautta otettavalla 200 mikrogramman annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan suhteen. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 7, 10, 28, 30, 84 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017CA Amsterdam

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1291/001

EU/1/18/1291/002

EU/1/18/1291/003

EU/1/18/1291/004

EU/1/18/1291/005

EU/1/18/1291/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rizmoic 200 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen
naldemediini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mikrogrammaa naldemediinia (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1291/001 7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1291/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1291/003 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1291/004 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1291/005 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1291/006 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rizmoic

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rizmoic 200 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen
naldemediini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Shionogi

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rizmoic 200 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen naldemediini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rizmoic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rizmoic-valmistetta
3. Miten Rizmoic-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rizmoic-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rizmoic on ja mihin sitä käytetään

Rizmoic-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on naldemediini.

Se on lääkeaine, jota käytetään aikuisille opioidikipulääkkeiden aiheuttaman ummetuksen hoitoon (tällaisia kipulääkkeitä ovat esim. morfiini, oksikodoni, fentanyl, tramadoli, kodeiini, hydromorfiini ja metadoni).

Opioidikipulääkkeen aiheuttamia oireita voivat olla:

- ulostustiheyden harveneminen
- ulosteen kovuus
- vatsakipu
- kipu peräsuolella kovaa ulostetta ulostaessa
- tunne siitä, ettei suoli ole tyhjentynyt kunnolla ulostuksen jälkeen.

Rizmoic-valmistetta voidaan käyttää potilaille, jotka saavat opioidilääkettä syövän aiheuttamaan kipuun tai syöpään liittymättömään pitkäaikaiseen kipuun, sen jälkeen, kun he ovat saaneet aiempaa hoitoa muulla ulostuslääkkeellä, niin sanotulla laksatiivilla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rizmoic-valmistetta

Älä ota Rizmoic-valmistetta:

- jos olet allerginen naldemediinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on suolenseinämän puhkeama tai suolitukkeuma tai suuri suolitukkeuman riski, sillä tukkeuma voi johtaa suolenseinämän puhkeamaan.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, **älä** ota tätä lääkettä. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rizmoic-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa **ennen kuin otat** Rizmoic-valmistetta:

- jos sinulla on jokin sairaus, joka saattaa heikentää suolenseinämää, kuten:
 - mahahaava
 - Ogilvien oireyhtymäksi kutsutun sairauden aiheuttama paksusuolen laajentuma
 - divertikuliitti (suoliston umpipussin tulehdus)
 - suoliston tai vatsakalvon syöpä
 - vaikeaa ruoansulatuskanavan tulehdusta aiheuttava sairaus, kuten Crohnin tauti.
- jos sinulla aivojen tai keskushermoston syöpä, MS-tauti tai Alzheimerin tauti. Jos sinulla on jokin näistä sairauksista ja saat opioidivieroitusoireita (ks. kohta 4) tai jos opioidilääkkeesi ei enää lievitä kipua riittävästi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- jos olet saanut sydänkohtauksen viimeisten 3 kuukauden aikana tai sinulla on muita vaikeita sydänvaivoja, jotka aiheuttavat päivittäisiä oireita.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus, kuten alkoholiperäinen maksasairaus, maksan virusinfektio tai maksan vajaatoiminta.
- jos käytät tiettyjä lääkkeitä, kuten sieni-infektioiden hoitoon käytettävää itrakonatsolia, tai rifampisiinia, joka on tuberkuloosin ja eräiden muiden infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti. Ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Rizmoic”.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rizmoic-valmistetta.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa **Rizmoic-hoidon aikana** välittömästi:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta, pitkään jatkuvaa tai pahenevaa vatsakipua**, sillä se saattaa olla oire suolenseinämän puhkeamisesta, joka voi olla hengenvaarallinen. Ota heti yhteys lääkäriin ja lopeta Rizmoic-valmisteen ottaminen.
- jos saat **opioidivieroitusoireyhtymän oireita** (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset). Oireet voivat alkaa minuuttien tai usean päivän kuluttua Rizmoic-valmisteen tai vastaavan lääkkeen ottamisesta. Lopeta Rizmoic-valmisteen ottaminen ja ota yhteys lääkäriin, jos saat opioidivieroitusoireita.
- jos sinulla esiintyy **voimakasta ripulia tai vatsakipua**, kerro lääkärille, jotta sinua voidaan tarkkailla ja tarvittaessa hoitaa nesteytyksellä ja asianmukaisella lääkityksellä.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke ei ole tarkoitettu lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen vaikutuksia lapsille ja nuorille ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Rizmoic.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini, klaritromysiini tai telitromysiini (antibiootteja)
- itrakonatsoli tai ketokonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- ritonaviiri, indinaviiri tai sakinaviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali (käytetään epilepsian hoitoon)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (rohdoslääke, jota käytetään masennuksen hoitoon).

Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Rizmoic-valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa naldemediinin tehoon tai voimistaa sen haittavaikutuksia.

Rizmoic juoman kanssa

Vältä greippimehun nauttimista suurina määrinä Rizmoic-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkkeen vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta. Lääkäri kertoo, voitko käyttää Rizmoic-valmistetta, jos olet raskaana.

Älä imetä Rizmoic-hoidon aikana, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko naldemediini rintamaitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet jo aloittanut imetyksen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rizmoic-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Rizmoic sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 g) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Rizmoic-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on yksi 200 mikrogramman tabletti kerran päivässä.
- Voit ottaa Rizmoic-valmistetta samanaikaisesti muiden ulostuslääkkeiden (laksatiivien) kanssa tai ilman niitä.
- Voit ottaa Rizmoic-valmistetta mihin aikaan vuorokaudesta tahansa, ruoan kanssa tai aterioiden välissä. Hoidon aloitettua ota valmiste kuitenkin suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.
- Opioidilääkkeen annostusta ei tarvitse muuttaa ennen Rizmoic-hoidon aloitusta.

Jos lopetat opioidilääkkeen oton

Lopeta Rizmoic-valmisteen ottaminen, kun lopetat opioidikipulääkkeen ottamisen.

Jos otat enemmän Rizmoic-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Rizmoic-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu sairaalaan. Sinua tarkkaillaan opioidivieroitusoireiden varalta (Ks. ”Varoitukset ja varotoimet” kohdassa 2 sekä kohta 4).

Jos unohtat ottaa Rizmoic-valmistetta

Jos unohtat ottaa Rizmoic-tabletin, ota se heti, kun muistat.

Jos seuraavaan annokseen on kuitenkin alle 12 tuntia aikaa, älä ota unohtunutta annosta, vaan odota kunnes on aika ottaa seuraava tabletti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Rizmoic-valmisteen oton

Jos lopetat Rizmoic-valmisteen ottamisen ja jatkat opioidilääkkeen ottamista, ummetus voi palata. Keskustele lääkärin kanssa, jos lopetat Rizmoic-valmisteen ottamisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Rizmoic-valmisteen ottaminen ja ota yhteys lääkäriin, jos saat saman päivän aikana 3 tai useampia seuraavista opioidivieroitusoireista:

- masentuneisuus
- pahoinvointi tai oksentelu
- lihassärky
- silmien vetisyys tai nenän vuotaminen
- pupillien laajentuminen
- ihokarvojen nouseminen pystyyn
- hikoilu
- ripuli
- haukottelu
- kuume
- unettomuus.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä tämän lääkkeen käytön yhteydessä:

Jos saat hoitoa opioidilääkkeellä krooniseen, syöpään liittymättömään kipuun:

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Jos saat vakavan allergisen reaktion, lopeta Rizmoic-valmisteen ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon tai sairaalaan. Vakavan allergisen reaktion oireita ovat: käsien, jalkaterien, nilkkojen, kasvojen tai huulten turvotus, nielun turvotus, joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, ihon kutina ja nokkosihottuma.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ripuli
- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu.

Jos saat hoitoa opioidilääkkeellä syövän aiheuttamaan kipuun:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ripuli.

Yleiset:

- vatsakipu.

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- maha-suolikanavan puhkeama (suolenseinämän puhkeaminen).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rizmoic-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Tabletit ovat herkkiä valolle ja kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rizmoic sisältää

- Yksi tabletti sisältää 200 mikrogrammaa naldemediinia (tosilaattina).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mannitoli, kroskarmelloosinatrium (ks. ”Rizmoic sisältää natriumia” kohdassa 2) ja magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: hypromelloosi, talkki ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rizmoic on pyöreä, halkaisijaltaan noin 6,5 mm:n keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”222” ja Shionogi-logo ja toiselle puolelle ”0.2”.

Lääke on alumiiniläpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 7, 10 tai 14 tablettia.

Pakkauskoot: 7, 10, 28, 30, 84 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS,
LT, LU, LV, MT, NO, PT, RO, SE, SI, SK**
Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf/Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31204917439
contact@shionogi.eu

DE
Hexal AG
Tel: +49 (0)80249080
service@hexal.com

ES
Casen Recordati, S.L.
Tel: +34 91 659 15 50
info@casenrecordati.com

IT
Shionogi Srl
Tel: +39 06 94 805 118
contattaci@rizmoic.it

UK (NI)

Sandoz Limited

Tel: +44 (0)1276 698020

mailbox.sandoz-gb@sandoz.com**NL**

Sandoz B.V.

Tel: +31 (0)36 5241600

info.sandoz-nl@sandoz.com**PL**

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o

Tel.: +48 (12) 653 15 71

e-mail: biuro@molteni.com.pl**FR**

Shionogi SAS

Tel: +33 (0)1 86 65 58 06

contactfrance@shionogi.eu**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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