

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rizmoic 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mikrogramų naldemedino (tozilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Apvali, maždaug 6,5 mm skersmens, geltona tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „222“ ir „Shionogi“ logotipas, kitoje pusėje – „0,2“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Rizmoic skirtas opioidų sukeltam vidurių užkietėjimui (OSVU) gydyti suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi vidurių laisvinamuoju vaistiniu preparatu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama naldemedino dozė yra 200 mikrogramų (viena tabletė), vartojama kasdien. Rizmoic galima vartoti kartu su vidurių laisvinamuoju (-aisiais) vaistiniu (-iais) preparatu (-ais) arba be jo (jų). Jį galima vartoti bet kuriuo paros metu, tačiau rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu.

Prieš pradėdant vartoti Rizmoic, analgetikų vartojimo režimo keisti nereikia.

Nutraukus opioidinio vaistinio preparato nuo skausmo vartojimą, Rizmoic vartojimą reikia nutraukti.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

75 metų ir vyresniems pacientams gydymą naldemedinu reikia skirti atsargiai, nes šios amžiaus grupės pacientų gydymo patirties nepakanka.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pradedant gydymą naldemedinu, pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia kliniškai stebėti, nes gydymo patirties nepakanka.

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Opioidiniai skausmą malšinantys vaistiniai preparatai*

Skyrimo pacientams, gydomiems opioidiniu (-iais) skausmą malšinančiu (-iais) vaistiniu (-iais) preparatu (-ais) didesnėmis paros dozėmis už ekvivalentišką 400 mg morfino dozę, patirties nepakanka. Skyrimo pacientams, kuriems gydomas dalinių opioidų mu-agonistų (pvz., buprenorfino) sukeltas vidurių užkietėjimas, patirties nėra.

#### *Vaikų populiacija*

Naldemedino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Rizmoic reikia vartoti kartą per parą, valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems nustatyta ar įtariama virškinimo trakto obstrukcija ar perforacija arba pacientai, kuriems yra padidėjusi pakartotinės obstrukcijos rizika (dėl potencialios virškinimo trakto perforacijos (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Virškinimo trakto perforacija

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatyti virškinimo trakto perforacijos atvejai, įskaitant pasibaigusius mirtimi, vartojant naldemediną pacientams, kuriems buvo padidėjusi virškinimo trakto (VT) perforacijos rizika (pvz., divertikulinė liga ir infiltraciniai piktybiniai virškinimo trakto navikai arba metastazės pilvaplėvėje).

Naldemedino negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta ar įtariama VT obstrukcija, arba pacientams, kuriems yra padidėjusi pakartotinės obstrukcijos rizika (dėl potencialios VT perforacijos) (žr. 4.3 skyrių). Naldemediną reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra būklės, kurios gali pažeisti virškinimo trakto sienelės vientisumą (pvz., pepsinė opa, *Ogilvie* sindromas, piktybiniai virškinimo trakto navikai, Krono liga). Reikia atsižvelgti į bendrą naldemedino naudos ir rizikos santykį kiekvienam pacientui. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia sunkus, nepraeinantis arba stiprėjantis pilvo skausmas. Įtarus obstrukciją arba perforaciją, naldemedino vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Vartojant Rizmoic, nustatytos pilvo nepageidaujamos reakcijos (pvz., pilvo skausmas, vėmimas ir viduriavimas). Pacientams reikia patarti pranešti apie sunkius, nepraeinančius ar sunkėjančius simptomus gydytojui. Sunkaus viduriavimo ar pilvo skausmo atvejais reikia stebėti pacientą ir gydyti dehidrataciją, taikant rehidrataciją ir atitinkamą gydymą pagal poreikį (žr. 4.8 skyrių).

#### Opioidų abstinencijos sindromas

Opioidų abstinencijos sindromas yra bent trijų iš šių požymių ar simptomų derinys: bloga nuotaika, pykinimas arba vėmimas, raumenų skausmai, ašarojimas arba nosies varvėjimas, išsiplėtę vyzdžiai arba pašiurpę plaukai arba prakaitavimas, viduriavimas, žiovilys, karščiavimas arba nemiga. Paprastai opioidų abstinencijos sindromas pasireiškia per kelias minutes ar dienas po opioidinio antagonisto vartojimo. Nutraukiant opioidų vartojimą, reikia imtis atsargumo priemonių. Pacientams reikia patarti nutraukti naldemedino vartojimą ir, jeigu pasireiškė opioidų vartojimo nutraukimo simptomų, kreiptis į gydytoją. Nustatyti galimo opioidų abstinencijos sindromo atvejai, vykdant naldemedino klinikinę programą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių hematoencefalinis barjeras yra pažeistas (pvz., dėl pirminių smegenų piktybinių navikų, centrinės nervų sistemos (CNS) metastazių ar kitų uždegiminių būklių, aktyvios išsėtinės sklerozės ir progresavusios Alzheimerio ligos), gali būti padidėjusi opioidų vartojimo nutraukimo

simptomų arba silpniau veikiančios analgezijos rizika. Šiems pacientams reikia apsvarstyti bendrą naldemedino naudos ir rizikos santykį bei atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia opioidų vartojimo nutraukimo simptomų.

#### Pacientai, kuriems yra širdies ir kraujagyslių sutrikimų

Klinikinių tyrimų programoje, kurioje dalyvautų pacientai, kuriems neseniai buvo miokardo infarktas, insultas arba trumpalaikis išeminis priepuolis per 3 mėnesius nuo atrankinės patikros, naldemedino vartojimas neištirtas. Šiems pacientams vartojant Rizmoic, juos reikia kliniškai stebėti.

Su naldemedinu atliktas QTc tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, QT intervalo pailgėjimo neparodė. Į naldemedino klinikinių tyrimų programą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių; dažniausiai nustatyti rizikos veiksniai buvo KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, anksčiau pasireiškusi hipertenzija ir (arba) dislipidemija.

#### Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Naldemedino vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas. Šiems pacientams naldemedino vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

#### Vartojimas kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais ir induktoriais

Vartojant naldemediną kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru, indinaviru, sakvinaviru, telitromicinu ir klaritromicinu), padidėja naldemedino ekspozicija ir gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika. Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais.

Vartojant naldemediną kartu su stipriais CYP3A induktoriais (pvz., jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), sumažėja naldemedino ekspozicija ir gali sumažėti jo veiksmingumas. Vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Naldemedino vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., efavirenzū) neištirtas, todėl reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis naldemedinui

Naldemediną daugiausiai metabolizuoja CYP3A ir šiek tiek metabolizuoja UGT1A3, jis yra P-glikoproteino (P-gp) substratas (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sąveika su CYP3A inhibitoriais*

Stiprus CYP3A inhibitorius itrakonazolas 2,9 karto padidino naldemedino ekspoziciją, dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika.

Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, pvz., greipfrutų sultimis, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru, indinaviru, sakvinaviru, telitromicinu ir klaritromicinu. Jei negalima išvengti vartojimo kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, stebėkite, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojami vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai, pvz., flukonazolas, gali padidinti naldemedino koncentraciją plazmoje. Jeigu kartu vartojami vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai, stebėkite, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

Sąveikos su silpnais CYP3A inhibitoriais rizikos nėra.

#### *Sąveika su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais*

Stiprus CYP3A induktorius rifampicinas reikšmingai, 83 % sumažino naldemedino ekspoziciją.

Vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais, pvz., jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu nerekomenduojama. Naldemedino vartojimas kartu su vidutinio stiprumo induktoriais (pvz., efavirenzū) neištirtas, todėl pacientus reikia stebėti (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sąveika su stipriais P-gp inhibitoriais*

Kartu vartojami P-gp inhibitoriai, pvz., ciklosporinas, gali padidinti naldemedino koncentraciją plazmoje. Jeigu naldemedinas vartojamas kartu su stipriais P-gp inhibitoriais, stebėkite, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie naldemedino vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Vartojant naldemediną nėštumo metu, dėl nevisiškai susiformavusio vaisiaus hematoencefalinio barjero vaisiui gali pasireikšti opioidų vartojimo nutraukimo simptomų.

Naldemedino nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti naldemedinu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar naldemedinas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad naldemedinas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyriuje).

Vartojant gydymosiomis dozėmis, dauguma opioidų (pvz., morfinas, meperidinas, metadonas) išsiskiria į motinos pieną mažais kiekiais. Teoriškai naldemedinas gali sukelti opioidų vartojimo nutraukimo simptomų žindomam naujagimiui, kurio motina vartoja opioidų receptorių agonistą. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti.

Naldemedinas neturi būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Duomenų apie naldemedino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nustatyta, kad žiurkių patinams ir patelėms duodamas naldemedinas kliniškai reikšmingo neigiamo poveikio vaisingumui ar reprodukcijai neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Naldemedinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeliamas skausmas ir OSVU, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo pilvo skausmas (7,8 %), viduriavimas (5,9 %), pykinimas (3,6 %) ir vėmimas (1,1 %). Dauguma šių nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir nenutraukus gydymo naldemedinu praėjo. Pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeliamas skausmas ir OSVU, nustatytas vienas sunkus pilvo skausmo atvejis ir vienas sunkus pykinimo atvejis.

Pacientams, kuriems yra vėžys ir OSVU, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (24,5 %) ir pilvo skausmas (3,9 %). Dauguma šių nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir gydant praėjo. Pacientams, kuriems diagnozuotas vėžys ir OSVU, nustatyti du sunkūs viduriavimo atvejai.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeliamas skausmas ir OSVU, ir pacientams, kuriems yra vėžys ir OSVU, klinikinių tyrimų metu vartojant 200 mikrogramų naldemedino tabletes nustatytos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos lentelėse pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas

(<1/10 000), dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį, nustatytos pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeltas skausmas ir opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas**

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas <sup>a</sup>	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pilvo skausmas <sup>b</sup> Pykinimas Vėmimas			Virškinimo trakto perforacija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Opioidų abstinencijos sindromas		

<sup>a</sup>Naldemedino klinikinių tyrimų metu nustatytas vienas sunkus padidėjusio jautrumo reakcijos atvejis. Nutraukęs dalyvavimą tyrime, pacientas pasveiko.

<sup>b</sup>MedDRA rekomenduojami terminai: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas ir pilvo diskomfortas

**2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį, nustatytos pacientams, kuriems yra vėžys ir opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas**

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Pilvo skausmas <sup>a</sup>		Virškinimo trakto perforacija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Opioidų abstinencijos sindromas	

<sup>a</sup>MedDRA rekomenduojami terminai: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas ir pilvo diskomfortas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

*Opioidų abstinencijos sindromas*

Galimas opioidų abstinencijos sindromas, apibūrinamas kaip bent trys nepageidaujamos reakcijos, galimai susijusios su opioidų vartojimo nutraukimu, kurios pasireiškė tą pačią dieną ir kurios nebuvo susijusios tik su virškinimo sistema, pasireiškė 0,8 % (9 iš 1 163) naldemediną vartojančių pacientų, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeltas skausmas ir OSVU, palyginti su 0,2 % (2 iš 1 165) placebo vartojančių pacientų, nepriklausomai nuo palaikomojo gydymo opioidais, ir 0,6 % (1 iš 155) 200 mikrogramų naldemedino vartojančių pacientų, kuriems yra vėžys ir OSVU, palyginti su 0 % (0 iš 152) placebo vartojančių pacientų. Pasireiškė šie ir kiti simptomai: hiperhidrozė, šaltkrėtis, padidėjęs ašarojimas, karščio pylimas / raudonis, karščiavimas, čiaudulys, šalčio pojūtis, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, artralgija, mialgija ir tachikardija (žr. 4.4 skyrių).

*Virškinimo trakto sutrikimai*

Pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeltas skausmas ir OSVU, ir pacientams, kuriems yra vėžys ir OSVU, dažniausiai klinikinių tyrimų metu nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos: pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Dauguma šių nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir gydant praėjo. Pacientams, kuriems

pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeliamas skausmas ir OSVU, dėl gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių vaistinio preparato vartojimo nutraukimo dažnis buvo 3,2 % vartojant 200 mikrogramų naldemedino ir 1 % vartojant placebo, pacientams, kuriems yra vėžys ir OSVU, – 4,5 % vartojant 200 mikrogramų naldemedino ir 0 % vartojant placebo.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Sveiki savanoriai

Klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams buvo skiriama vienkartinė naldemedino dozė iki 100 mg ir daugkartinės dozės iki 30 mg per parą 10 parų. Nustatytas nuo dozės priklausomas su virškinimo traktu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant pilvo skausmą, viduriavimą ir pykinimą, dažnio didėjimas. Jos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir praėjo.

### Pacientai, kuriems yra OSVU

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems yra OSVU, buvo skiriama vienkartinė naldemedino dozė (nuo 0,01 mg iki 3 mg) ir daugkartinės 0,4 mg per parą dozės. Pacientui, kuris vartojo vienkartinę 1 mg naldemedino dozę, pasireiškė sunkus vaistinio preparato abstinencijos sindromas, įskaitant pykinimą ir pilvo spazmus, taip pat jam buvo skiriamas ezomeprazolas ir ondansetronas nuo pykinimo bei midazolamo hidrochloridas nuo pilvo spazmų. Simptomai praėjo. Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems yra OSVU, buvo skiriama 0,4 mg per parą (du kartus didesnė už rekomenduojamą dozė) 4 savaites, buvo padidėjęs su virškinimo traktu susijusių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą, įskaitant viduriavimą ir pilvo skausmą, dažnis, dažnai per 1–2 dienas po pirmosios dozės vartojimo.

### Gydymas

Specialių priešnuodžių naldemedinui nėra. Naldemedinas nėra pašalinamas iš organizmo hemodialize. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia galimų opioidų abstinencijos sindromo požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių) ir taikyti atitinkamą palaikomąją priežiūrą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo vidurių užkietėjimo, periferiniai opioidinių receptorių antagonistai, ATC kodas – A06AH05.

#### Veikimo mechanizmas

Naldemedinas yra opioidų jungimosi prie  $\mu$ , delta ir kappa opioidinių receptorių antagonistas. Naldemedinas yra periferiškai veikiantis  $\mu$  opioidinių receptorių antagonistas audiniuose, pvz., virškinimo trakte, taip mažindamas vidurių užkietėjimą sukeltą opioidų poveikį, nekeisdamas centrine nervų sistema (CNS) perduodamo skausmą malšinančio opioidų poveikio. Naldemedinas yra naltreksono darinys, prie kurio buvo pridėta šoninė grandinė, kuri didina molekulinį svorį ir poliarinio paviršiaus plotą, taip mažindama jo gebą prasiskverbti pro hemoencefalinį barjerą (HEB); tikėtina, kad naldemedino prasiskverbimas į CNS vartojant rekomenduojamą dozę bus nežymus. Taip pat naldemedinas yra P-glikoproteino (P-gp) eflukso nešiklio, kuris taip pat gali dalyvauti mažinant naldemedino prasiskverbimą į CNS, substratas. Dėl to tikėtina, kad naldemedinas turės jam būdingą vidurių užkietėjimą mažinantį poveikį opioidams, nekeisdamas savo CNS perduodamo skausmą malšinančio poveikio.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naldemedino veiksmingumas ir saugumas nustatytas pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeltas skausmas ir OSVU, ir pacientams, kuriems yra vėžys ir OSVU.

#### *Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeltas skausmas ir OSVU*

Naldemedino veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant du identiškus, 12 savaičių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus (tyrimus V9231 ir V9232), kurių metu naldemedinas buvo vartojamas be vidurių paleidžiamųjų vaistų, ir atliekant trečiąjį, ilgalaikį, 52 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą (tyrimą V9235), kurio metu naldemedinas buvo vartojamas kartu su pastoviai vartojamais vidurių paleidžiamaisiais vaistinėmis preparatais arba be jų; šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškia lėtinis ne vėžio sukeltas skausmas ir OSVU.

Tinkami dalyvauti tyrime buvo pacientai, kuriems buvo skiriama stabili ekvivalentiška  $\geq 30$  mg opioidinio morfino paros dozė bent 4 savaites prieš įtraukiant į tyrimą ir kurie patys pranešė apie OSVU.

Tyrimų V9231 ir V9232 metu OSVU buvo patvirtintas visu 2 savaičių įvadinio laikotarpiu, jis buvo apibrėžiamas kaip ne daugiau nei iš viso 4 savaiminiai pasituštinimai (SP) per 14 dienų iš eilės ir  $< 3$  SP tam tikrą savaitę, kai bent 25 % SP atvejų yra susiję viena ar daugiau iš šių būklių: (1) stanginimasis, (2) kietos arba gumuliuotos išmatos; (3) nevisiško išsituštinimo pojūtis ir (4) išangės ir tiesiosios žarnos obstrukcijos / užsikimšimo pojūtis. Tyrimo V9235 metu OSVU buvo patvirtintas per 2 savaičių įvadinį laikotarpį, jis buvo apibrėžiamas kaip ne daugiau nei iš viso 4 SP per 14 dienų iš eilės ir  $< 3$  SP tam tikrą savaitę.

SP buvo apibrėžiamas kaip pasituštinimas, nevarojus pagalbinio vidurių paleidžiamąjį vaistinio preparato per paskutines 24 valandas.

Tyrimų V9231 ir V9232 metu pacientai turėjo nevartoti vidurių paleidžiamųjų vaistinių preparatų arba norėti nutraukti jų vartojimą atrankinės patikros metu bei būti pasiruošę vartoti tik pateikiamus pagalbinis vidurių paleidžiamuosius vaistus atrankinės patikros ir gydymo laikotarpiais. Anksčiau visi tyrimo dalyviai vartojo vidurių paleidžiamuosius vaistinius preparatus OSVU gydyti. Tyrimo V9235 metu pacientams, kuriems atrankinės patikros metu buvo taikomas stabilus vidurių paleidžiamųjų vaistinių preparatų vartojimo režimas (52,4 %), buvo leidžiama toliau taikyti tą patį režimą jo nekeičiant viso tyrimo metu. Visų trijų tyrimų įvadinio ir gydymo laikotarpių metu bisakodilis buvo vartojamas kaip pagalbinis vidurių paleidžiamasis vaistinis preparatas, jeigu pacientai nepasituštino 72 valandas, ir buvo leidžiama vieną kartą panaudoti klizmą, jeigu praėjus 24 valandoms po bisakodilio vartojimo jie vis dar nebuvo pasituštinę.

Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta reikšmingų struktūrinių virškinimo trakto anomalijų požymių.

Iš viso 547 pacientai tyrimo V9231 metu, 551 pacientas tyrimo V9232 metu bei 1 246 pacientai tyrimo V9235 metu buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 vartoti 200 mikrogramų naldemedino arba placebo kartą per parą 12 savaičių tyrimų V9231 ir V9232 metu, 52 savaites tyrimo V9235 metu.

Tyrimų V9231, V9232 ir V9235 metu vidutinis šių trijų tyrimų tiriamųjų amžius buvo 53,2 metų; 14,8 % buvo 65 metų arba vyresni; 62,0 % buvo moterys; 80,2 % buvo baltosios rasės.

Tyrimo V9231 metu trys dažniausi skausmo tipai buvo nugaros skausmas (62,0 %), karklo skausmas (8,3 %) ir osteoartritas (5,3 %). Tyrimo V9232 metu tai buvo nugaros skausmas (53,6 %), skausmas (10,2 %) ir artralgija (7,8 %). Tyrimo V9235 metu trys dažniausi skausmo tipai buvo nugaros skausmas (58,0 %), osteoartritas (9,5 %) ir karklo skausmas (8,1 %).

Prieš įtraukiant į tyrimą pacientai vartojo savo dabar vartojamą opioidą vidutiniškai 5 metus. Pacientai, kurie dalyvavo tyrimuose V9231, V9232 ir V9235, vartojo labai įvairius opioidus.



Tyrimų V9231, V9232 ir V9235 metu vidutinė pradinė ekvivalentiška opioidinio morfino paros dozė buvo atitinkamai 132,42 mg, 120,93 mg ir 122,06 mg per parą. Tyrimų V9231, V9232 ir V9235 metu vidutinės pradinės SP vertės buvo atitinkamai 1,31, 1,17 ir 1,60.

Tyrimų V9231 ir V9232 pirminė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, pasiekusių SP atsaką, kuris apibrėžiamas taip:  $\geq 3$  SP per savaitę ir  $\geq 1$  SP pokytis nuo pradinio įvertinimo per savaitę bent 9 iš 12 tyrimo savaitėjų bei 3 iš paskutinių 4 savaitėjų. Tyrimo V9235 pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pasituštinimo dažnio per savaitę pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12, 24, 36 ir 52 savaitės pabaigos.

Tyrimų V9231 ir V9232 metu nustatytas statistiškai reikšmingas pirminės vertinamosios baigties skirtumas gydymo naldemedinu grupėje ir placebo grupėje (žr. 3 lentelę).

Tyrimų V9231 ir V9232 metu buvo 4 antrinės vertinamosios baigtys (žr. 3 lentelę).

### 3 lentelė. Tyrimų V9231 ir V9232 klinikinės baigtys

	V9231		V9232	
	Naldemedin as (N = 273)	Placebas (N = 272)	Naldemedin as (N = 276)	Placebas N = 274
<b>SP atsaką pasiekusių pacientų dalis</b>	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %
Gydymo skirtumas	13,0 % (95 % PI: 4,8 %, 21,3 %, p = 0,0020*)		18,9 % (95 % PI: 10,8 %, 27,0 %, p < 0,0001*)	
<b>SP dažnio per savaitę pokytis (mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis)</b>				
Nuo pradinio įvertinimo iki paskutinių 2 gydymo savaitėjų pabaigos**	3,42	2,12	3,56	2,16
Nuo pradinio įvertinimo iki 1 savaitės pabaigos**	3,48	1,36	3,86	1,69
<b>VSP dažnio per savaitę pokytis (MK vidurkis)</b>				
Nuo pradinio įvertinimo iki paskutinių 2 gydymo savaitėjų pabaigos**	2,58	1,57	2,77	1,62
<b>SP be stanginimosi dažnio per savaitę pokytis (MK vidurkis)</b>				
Nuo pradinio įvertinimo iki paskutinių 2 gydymo savaitėjų pabaigos***	1,46	0,73	1,85	1,10

PI = pasikliautinis intervalas

\*Statistiškai reikšmingas: p vertės pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* testą.

\*\* p < 0,0001

\*\*\* p = 0,0003 tyrimo V9231 metu ir p = 0,0011 tyrimo V9232 metu

Tyrimo V9235 metu gydymo naldemedinu, palyginti su placebo, veiksmingumas buvo vertinamas kaip antrinės vertinamosios baigtys pagal pasituštinimo dažnį, kaip parodyta 4 lentelėje.

**4 lentelė. Pasituštinimo dažnio per savaitę pokytis nuo pradinio įvertinimo iki kiekvieno apsilankymo (MK vidurkis), ITT populiacija tyrimo V9235 metu**

	Naldemedinas (N = 621)	Placebas (N = 620)
Vidutinis pasituštinimo dažnis pradinio įvertinimo metu	2,02	2,02
Pasituštinimo dažnio per savaitę pokytis		
12 savaitės pabaiga*	3,70	2,42
24 savaitės pabaiga*	3,77	2,77
36 savaitės pabaiga*	3,88	2,88
52 savaitės pabaiga*	3,92	2,92

\*vardinis  $p \leq 0,0001$

Veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo vertinamas nepakankamai į vidurių paleidžiamuosius vaistinius preparatus reagavusių pacientų (NVPVRP) ir ne NVPVRP pogrupiuose.

Tyrimų V9231 ir V9232 metu pacientai, kurie, remiantis kartu vartojamų vaistinių preparatų įrašais, prieš pradėdami dalyvauti tyrime buvo gydomi vidurių paleidžiamaisiais vaistiniais preparatais ir kurie nutraukė jų vartojimą per 30 dienų iki atrankinės patikros ir patys pranešė apie OSVU, buvo laikomi NVPVRP.

Taip pat pacientai, kurie per 30 dienų iki atrankinės patikros nevartojo vidurių paleidžiamųjų vaistinių preparatų ir vartojo tik pagalbinį vidurių paleidžiamąjį vaistinį preparatą atrankinės patikros metu arba po jos, buvo laikomi ne NVPVRP. Pacientų skaičius NVPVRP ir ne NVPVRP pogrupiuose buvo 629 (naldemedinas – 317 ir placebo – 312) ir 451 (naldemedinas – 223 ir placebo – 228) jungtinių tyrimų V9231 ir V9232 metu. Visi tyrimo dalyviai prieš pradėdami dalyvauti tyrimuose V9231 ar V9232 anksčiau kažkuriuo metu buvo vartoję vidurių paleidžiamųjų vaistinių preparatų OSVU gydyti.

NVPVRP pogrupyje didesnė į gydymą reagavusių pacientų dalis nustatyta vartojant naldemediną (46,4 %), palyginti su placebo (30,2 %), skirtumas tarp grupių (16,2 %) buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,0001$ ).

Ne NVPVRP pogrupyje, kaip ir NVPVRP pogrupyje, didesnė į gydymą reagavusių pacientų dalis nustatyta vartojant naldemediną (54,3 %), palyginti su placebo (38,9 %), skirtumas tarp grupių (15,6 %) buvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,0009$ ).

Tyrimo V9235 metu ilgalaikio veiksmingumo duomenys, apibrėžiami kaip pasituštinimo dažnio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 52 savaitės, vertinami kaip antrinė vertinamoji baigtis, parodė, kad naldemedino grupės tiriamiesiems pasituštinimo dažnis pagerėjo, palyginti su placebo grupės tiriamaisiais, NVPVRP (3,10 ir 1,90,  $p = 0,0210$ ) ir ne NVPVRP (4,26 ir 3,39,  $p = 0,1349$ ) pogrupiuose.

*Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems yra vėžys ir OSVU*

Naldemedino veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo vertinamas atliekant 2 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus placebo kontroliuojamus tyrimus (tyrimus V9222 ir V9236), kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems yra vėžys ir OSVU.

Tiriamieji turėjo būti gydomi opioidais  $\geq 14$  dienų iki atrankinės patikros ir turėjo būti gydomi stabilia doze. Tyrimus sudarė 2 savaitių atrankinės patikros, 2 savaitių gydymo laikotarpis ir 4 savaitių kontrolinio stebėjimo laikotarpis. Pacientai, kurie buvo gydomi vidurių paleidžiamaisiais vaistiniais preparatais atrankinės patikros metu, turėjo toliau vartoti stabilią dozę iki gydymo laikotarpio pabaigos. Pacientams buvo leidžiama pagal poreikį vartoti pagalbinį (-ius) vidurių paleidžiamąjį (-uosius) vaistinį (-ius) preparatą (-us), nepriklausomai nuo stabilaus gydymo vidurių paleidžiamaisiais vaistiniais preparatais režimo pradinio įvertinimo metu (išskyrus 24 valandas nuo gydymo laikotarpio pradžios).

Tyrimų V9222 ir V9236 metu OSVU buvo patvirtintas visu 2 savaitių įvadiniu laikotarpiu, jis buvo apibrėžiamas kaip  $\leq 5$  SP per 14 dienų iš eilės iki atsitiktinio paskirstymo ir  $\geq 1$  iš šių žarnyno simptomų  $\geq 25$  % visų pasituštinimo atvejų, nepriklausomai nuo pagalbinių vidurių paleidžiamųjų vaistinių preparatų vartojimo: stanginimasis tuštinantis, nevisiško išsituštinimo pojūtis, kietos arba mažų gabaliukų formos išmatos.

Tyrimų V9222 ir V9236 metu vidutinis tiriamųjų amžius buvo 64,3 metų; 51,8 % buvo 65 metų arba vyresni; 39,4 % buvo moterys ir 97,1 % buvo japonai.

200 mikrogramų naldemedino arba placebo buvo skiriamas 2 savaites pacientams, kuriems yra vėžys ir OSVU. Tyrimo V9236 pirminė vertinamoji baigtis ir tyrimo V9222 antrinė vertinamoji baigtis, neatsižvelgiant į lyginimų daugialypumą, buvo SP atsaką pasiekusių pacientų dalis 2 savaitių gydymo laikotarpiu. Atsaką pasiekęs pacientas apibrėžiamas kaip pacientas, kuriam nustatytas  $\geq 3$  SP dažnis per savaitę ir  $\geq 1$  SP padidėjimas nuo pradinio įvertinimo 2 savaitių gydymo laikotarpiu.

### 5 lentelė. SP atsaką pasiekusių pacientų, kuriems yra vėžys ir OSVU, dalis 2 savaitių gydymo laikotarpiu (tyrimai V9222 ir V9236)

	V9222			V9236		
	Naldemedinas (N = 58)	Placebas (N = 56)	Gydymo skirtumas [95 % PI]	Naldemedinas (N = 97)	Placebas (N = 96)	Gydymo skirtumas [95 % PI]
Atsaką pasiekę pacientai, 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 vertė*			< 0,0001			< 0,0001

\*Statistiškai reikšmingas: p vertės pagal *Chi* kvadrato testą.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Rizmoic tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis opioidų sukeltam vidurių užkietėjimui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

#### Absorbcija

Absorbuojant naldemediną, didžiausia jo koncentracija plazmoje nevalgius susidaro praėjus maždaug 0,75 val. Absoliutus naldemedino biologinis prieinamumas neištirtas. Apskaičiuotasis absoliutus naldemedino biologinis prieinamumas yra nuo 20 % iki 56 %.

Kliniškai reikšmingo maisto poveikio nėra. Didžiausia koncentracija plazmoje sumažėjo 35 %, laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo pailgėjo nuo 0,75 val. nevalgius iki 2,5 val. pavalgius, ploto po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreive reikšmingo skirtumo, priklausomai nuo valgymo, nenustatyta. Remiantis šiais duomenimis, naldemediną galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Naldemedinas labai jungiasi prie serumo baltymų, daugiausiai prie žmogaus albumino serume ir mažiau prie  $\alpha_1$  rūgšties glikoproteino ir  $\gamma$  globulino, vidutinis jungimosi prie baltymų rodiklis žmonėms yra 93,2 %. Tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 155 litrai.

#### Biotransformacija

Naldemediną daugiausiai metabolizuoja CYP3A į nor-naldemediną ir šiek tiek metabolizuoja UGT1A3 į naldemediną 3-G.

Pavartojus [14C] žymėto naldemedino per burną, pirminis metabolitas plazmoje buvo naldemedinas, santykinė ekspozicija, palyginti su naldemedinu, buvo maždaug 9–13 %. Naldemedinas 3-G plazmoje buvo nežymus metabolitas, santykinė naldemedino ekspozicija buvo mažiau nei 3 %.

Naldemedinas taip pat skyla virškinimo trakte ir sudaro benzamidiną bei naldemedino karboksilinę rūgštį.

*In vitro* tyrimų metu vartojant kliniškai reikšmingas koncentracijas, naldemedinas neslopino pagrindinių CYP fermentų (įskaitant CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A arba CYP4A11 izofermentus), jis nėra OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K arba BSEP nešiklių inhibitorius. Naldemedinas reikšmingos CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 izofermentų indukcijos nesukėlė. Todėl nėra tikėtina, kad gydymas naldemedinu keistų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ir nešiklių substratai, farmakokinetiką.

#### Eliminacija

Tariamoji naldemedino galutinė pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 11 val., tariamasis bendrasis naldemedino klirensas (CL/F) yra 8,4 l/h. Pavartojus radioaktyviai žymėto naldemedino per burną, atitinkamai 57,3 % ir 34,8 % dozės buvo pašalinta su šlapimu ir išmatomis vartojant [oksadiazolo-<sup>14</sup>C]-naldemediną ir atitinkamai 20,4 % bei 64,3 % dozės buvo pašalinta [karbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedino pavidalu su šlapimu ir išmatomis. Maždaug 20 % naldemedino dozės pašalinama nepakitusia forma su šlapimu.

#### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Didžiausia koncentracija plazmoje ir plotas po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreive didėjo beveik proporcingai dozei vartojant nuo 0,1 iki 100 mg dozės. Nežymus (nuo 1 iki 1,3 karto) didžiausios koncentracijos plazmoje ir ploto po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreive kaupimasis nustatytas 10 dienų nevalgius kartą per parą vartojus daugkartines paros dozes.

#### Farmakokinetika subpopuliacijose

##### *Amžius, lytis, kūno svoris ir rasė*

Naldemedino klinikinių tyrimų metu atlikta populiacijos farmakokinetikos analizė kliniškai reikšmingo amžiaus, lyties, kūno svorio ar rasės poveikio naldemedino farmakokinetikai neparodė.

Vaikų populiacijos naldemedino farmakokinetika neištirta (žr. 4.2 skyrių).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Buvo iširta tiriamųjų, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba hemodializės reikalaujanti galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), naldemedino farmakokinetika pavartojus vieną 200 mikrogramų naldemedino dozę ir palyginta su sveikų tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali.

Tiriamųjų, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba tiriamųjų, kuriems nustatyta hemodializės reikalaujanti GSIL, ir sveikų tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali, naldemedino farmakokinetika buvo panaši.

Naldemedino koncentracija tiriamųjų, kuriems nustatyta hemodializės reikalaujanti GSIL, plazmoje buvo panaši, kai naldemedinas buvo vartojamas prieš hemodializę arba po jos; tai rodo, kad hemodialize naldemedinas iš kraujo nebuvo pašalintas.

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Buvo iširtas tiriamųjų, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, apibrėžiamas kaip lengvas (*Child-Pugh* A klasė) arba vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasė), kepenų funkcijos sutrikimo poveikis vienos 200 mikrogramų naldemedino dozės farmakokinetikai ir palygintas su sveikų tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Tiriamųjų, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir sveikų tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali,

naldemedino farmakokinetika buvo panaši. Sunkaus (*Child-Pugh C* klasė) kepenų funkcijos sutrikimo poveikis naldemedino farmakokinetikai neiširtas.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, embriono ir vaisiaus vystymosi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimo metu fazė tarp rųjų pailgėjo duodant 10 mg/kg per parą ir didesnes dozes, tačiau nepailgėjo duodant 1 mg/kg per parą (12 kartų viršija ekspoziciją [AUC<sub>0-24h</sub>] žmogui vartojant geriamąją 200 mikrogramų dozę). Poveikis rųjų ciklui nėra laikomas kliniškai reikšmingu, duodant siūlomą gydomąją dozę. Duodant iki 1 000 mg/kg per parą (16 000 kartų viršija ekspoziciją [AUC<sub>0-24h</sub>] žmogui vartojant geriamąją 200 mikrogramų dozę), nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui ir reprodukcijai nenustatyta.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą su žiurkėmis, duodant 1 000 mg/kg per parą, viena veislinė patelė nudvėse atsivedimo metu, duodant 30 ir 1 000 mg/kg per parą, pastebėtas sumažėjęs žindymas, kūno svorio prieaugis ir suėdamo ėdalo kiekis. Duodant 30 ir 1 000 mg/kg per parą, 4 dieną po atsivedimo nustatytas sumažėjęs išgyvenamumo indeksas, duodant 1 000 mg/kg per parą jaunikliams nustatytas mažas kūno svoris ir uždelstas ausies kaušelio išsiskleidimas. Duodant 1 mg/kg per parą (12 kartų viršija ekspoziciją [AUC<sub>0-24h</sub>] žmogui vartojant geriamąją 200 mikrogramų dozę), nepageidaujamo poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nenustatyta.

Vaikingsoms žiurkėms nustatytas [karbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedino radioaktyvumo perdavimas per placentą. [Karbonil-<sup>14</sup>C]-naldemedino radioaktyvumas išsiskyrė į žindančių žiurkių pieną.

Toksinio poveikio tyrimų su žiurkių jaunikliais metu duodant tas pačias dozes, ekspozicija gyvūnų jaunikliams (PND 10) padidėjo, palyginti su suaugusiais gyvūnais (nuo 2,3 iki 7,4 karto). Duodant visas tiriamas dozes žiurkių patelėms, gauti nauji kiaušidžių histopatologijos duomenys (tretiniai folikulai / geltonkūnio cistos), greta nereguliarių rujos ciklų, pieno liaukos hiperplazijos ir makšties mucifikacijos, jau nustatytų suaugusiems gyvūnams (mažiausia tirta dozė atitiko 6 ar didesnę ekspozicijos ribą, priklausomai nuo jauniklių amžiaus). Taip pat nustatytas trimis dienomis ankstesnis makšties atsidarymas, rodantis ankstyvą lytinės brandos pradžią, tačiau tik esant didelei ekspozicijai, kuri laikoma pakankamai viršijančia didžiausią ekspoziciją žmogui, skiriant geriamąją 200 mikrogramų dozę.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Talkas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliumininė / aliumininė lizdinė plokštelė, kurioje yra 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių. Pakuotėse yra po 7, 10, 28, 30, 84 arba 100 plėvele dengtas tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2019 m. vasario 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nyderlandai

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rizmoic 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

naldemedinas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mikrogramų naldemedino (tozilato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 plėvele dengtos tabletės

10 plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

100 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1291/001 7 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/18/1291/002 28 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/18/1291/003 84 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/18/1291/004 10 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/18/1291/005 30 plėvele dengtos tabletės  
EU/1/18/1291/006 100 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rizmoic

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rizmoic 200 mikrogramų tabletės

naldemedinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Shionogi

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Rizmoic 200 mikrogramų plėvele dengtos tabletės naldemedinas**

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Rizmoic ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rizmoic
3. Kaip vartoti Rizmoic
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rizmoic
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Rizmoic ir kam jis vartojamas**

Rizmoic sudėtyje yra veikliosios medžiagos naldemedino.

Tai yra vaistas, vartojamas suaugusiesiems skausmą malšinančių vaistų, vadinamų opioidais (pvz., morfino, oksikodono, fentanilio, tramadolio, kodeino, hidromorfono, metadono), sukeltam vidurių užkietėjimui gydyti.

Jūsų vartojamas opioidinis vaistas nuo skausmo gali sukelti šiuos simptomus:

- retesnis tuštinimasis;
- kietos išmatos;
- pilvo skausmas;
- skausmas tiesiojoje žarnoje stumiant kietas išmatas;
- pojūtis, kad išsituštinus žarna vis dar nėra tuščia.

Rizmoic galima skirti pacientams, kurie vartoja opioidinį vaistą vėžio sukeliama skausmui arba ilgalaikiam ne vėžio sukeliama skausmui malšinti po ankstesnio gydymo vidurių laisvinamuoju vaistu.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Rizmoic**

**Rizmoic vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija naldemedinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų žarna užsikimšo ar prakiuro arba jeigu yra didelė užsikimšimo rizika, nes dėl užsikimšimo gali atsirasti skylė žarnos sienelėje.

**Nevartokite** šio vaisto, jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rizmoic.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, **prieš pradėdami vartoti** Rizmoic:

- jeigu sergate liga, kuri gali veikti Jūsų žarnos sienelę, pvz.:
  - skrandžio opa;
  - gaubtinė žarna yra padidėjusi dėl būklės, vadinamos *Ogilvie* sindromu;
  - divertikulitas (liga, kai yra žarnos uždegimas);
  - žarnos arba pilvaplėvės vėžys. Pilvaplėvė yra žarnos srities gleivinė;
  - liga, sukianti sunkų virškinimo trakto uždegimą, pvz., Krono liga.
- Jums yra smegenų arba centrinės nervų sistemos vėžys, išsėtinė sklerozė arba Alzheimerio liga. Jeigu Jums yra šios būklės ir pasireiškė opioidų abstinencijos simptomų (žr. 4 skyrių) arba jeigu opioidinis vaistas nebemalšina skausmo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jums buvo širdies priepuolis per paskutinius 3 mėnesius arba jeigu Jums yra kitų sunkių širdies sutrikimų, kurie gali sukelti kasdienių simptomų;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga, pvz., alkoholine kepenų liga, virusine kepenų liga arba kepenų funkcijos sutrikimu;
- jeigu vartojate tam tikrus vaistus, pvz., itrakonazolą, nuo grybelinių infekcijų arba antibiotiką, vadinamą rifampicinu, tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti. Žr. „Kiti vaistai ir Rizmoic“.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rizmoic.

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, **kol vartojate** Rizmoic:

- jeigu Jums pasireiškė **stiprus, nepraeinantis arba stiprėjantis pilvo skausmas**, tai gali būti atsirandančios skylės žarnos sienelėje simptomas, jis gali būti pavojingas gyvybei. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ir nustokite vartoti Rizmoic;
- jeigu Jums yra **opioidų abstinencijos sindromo simptomų** (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), kurie gali pasireikšti per kelias minutes ar dienas po vaisto, pvz., Rizmoic, vartojimo. Jeigu pasireiškė opioidų abstinencijos simptomų, nustokite vartoti Rizmoic ir kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jums pasireiškė **sunkus viduriavimas arba pilvo skausmas**, pasakykite gydytojui, kad gydytojas galėtų Jus stebėti ir, jei reikia, gydyti skiriant rehidrataciją ir atitinkamus vaistus.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šis vaistas nėra skirtas vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes vaisto poveikis vaikams bei paaugliams nežinomas.

### **Kiti vaistai ir Rizmoic**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- rifampiciną, klaritromiciną ar telitromiciną (antibiotikus);
- itrakonazolą arba ketokonazolą (vaistus nuo grybelinių infekcijų);
- ritonavirą, indinavirą ar sakvinavirą (vaistus nuo ŽIV infekcijos);
- fenitoiną, karbamazepiną, fenobarbitalį (vaistus nuo epilepsijos);
- jonažolę (*Hypericum perforatum*) – žolinį vaistą nuo depresijos.

Vartojant šiuos vaistus kartu su Rizmoic, gali pakisti naldemedino poveikis arba padidėti jo šalutinis poveikis.



### **Rizmoic vartojimas su gėrimais**

Vartojant Rizmoic, negalima gerti didelių kiekių greipfrutų sulčių.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Šio vaisto poveikis nėščioms moterims nežinomas. Gydytojas Jus informuos, ar galite vartoti Rizmoic, jeigu esate nėščia.

Gydymo Rizmoic metu žindyti kūdikio negalima, nes nežinoma, ar naldemedinas išsiskiria į motinos pieną. Jeigu jau žindote kūdikį, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Rizmoic gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

### **Rizmoic sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Rizmoic**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė yra 200 mikrogramų tabletė kartą per parą.
- Galite vartoti Rizmoic kartu su vidurių paleidžiamaisiais vaistais arba be jų.
- Galite vartoti Rizmoic bet kuriuo paros metu valgio metu arba tarp valgių. Tačiau pradėję vartoti šį vaistą, vartokite jį kasdien maždaug tuo pačiu metu.
- Prieš pradėdant vartoti Rizmoic, Jūsų vartojamo opioidinio vaisto dozės keisti nereikia.

### **Nustojus vartoti Jūsų vartojamą opioidinį vaistą**

Nustoję vartoti savo vartojamą opioidinį skausmą malšinantį vaistą, turite nustoti vartoti Rizmoic.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Rizmoic dozę?**

Pavartoję per didelę Rizmoic dozę, pasakykite gydytojui arba vykite į ligoninę. Bus stebima, ar Jums nepasireiškia opioidų abstinencijos simptomų (žr. 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ ir 4 skyrių).

### **Pamiršus pavartoti Rizmoic**

Praleidę Rizmoic tabletę, vartokite ją, kai tik prisiminsite.

Tačiau jeigu liko mažiau nei 12 valandų iki kitos Jūsų dozės, praleistos dozės nevirtokite ir palaukite, kol ateis laikas gerti kitą tabletę.

**Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštą tabletę.

### **Nustojus vartoti Rizmoic**

Nustojus vartoti Rizmoic, toliau vartojant savo vartojamą opioidinį skausmą malšinantį vaistą, gali vėl pasireikšti vidurių užkietėjimas. Nustoję vartoti Rizmoic, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nustokite vartoti Rizmoic ir kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bent 3 iš šių opioidų abstinencijos simptomų derinys tą pačią dieną:**

- prislėgta nuotaika;
- pykinimas (šleikštulio pojūtis) arba vėmimas;
- raumenų skausmas;
- ašarojančios akys arba bėganti nosis;
- išsiplėtę vyzdžiai;
- pastirę odos plaukai;
- prakaitavimas;
- viduriavimas;
- žiovulys;
- karščiavimas;
- negalėjimas užmigti.

Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Jeigu Jums taikomas lėtinio nė vėžio sukeliama skausmo gydymas opioidiniu vaistu.

**Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):**

- jeigu pasireiškė sunki alerginė reakcija, nustokite vartoti Rizmoic ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vykite į ligoninę. Tarp sunkių alerginių reakcijų yra plaštakų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų ar gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas ar kvėpavimas, odos niežulys ir dilgėlinė.

**Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas (pykinimo pojūtis);
- vėmimas.

Jeigu Jums taikomas vėžio gydymas opioidiniu vaistu.

**Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- viduriavimas.

**Dažnas:**

- pilvo skausmas.

**Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- virškinimo trakto perforacija (atsiradusi skylė žarnos sienelėje).

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### 5. Kaip laikyti Rizmoic

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išmesti kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Rizmoic sudėtis

- Kiekvienoje tabletėje yra 200 mikrogramų naldemedino (tozilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra  
Tabletės branduolys: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyriaus poskyrį „Rizmoic sudėtyje yra natrio“) ir magnio stearatas.  
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).

### Rizmoic išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rizmoic yra apvali, maždaug 6,5 mm skersmens, geltona plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „222“ ir „Shionogi“ logotipas, kitoje pusėje – „0,2“.

Šis vaistas tiekiamas aliumininėse lizdinėse plokštelėse, kuriose yra po 7, 10 arba 14 tablečių.

Pakuotėse yra po 7, 10, 28, 30, 84 arba 100 tabletes.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nyderlandai

### Gamintojas

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017CA Amsterdam  
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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](mailto:contact@shionogi.eu)

### ES

Casen Recordati, S.L.  
Tel: +34 91 659 15 50  
[info@casenrecordati.com](mailto:info@casenrecordati.com)

### DE

Hexal AG  
Tel: +49 (0)80249080  
[service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

### IT

Shionogi Srl  
Tel: +39 06 94 805 118  
[contattaci@rizmoic.it](mailto:contattaci@rizmoic.it)

**UK (NI)**

Sandoz Limited

Tel: +44 (0)1276 698020

[mailbox.sandoz-gb@sandoz.com](mailto:mailbox.sandoz-gb@sandoz.com)**NL**

Sandoz B.V.

Tel: +31 (0)36 5241600

[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto: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](mailto:biuro@molteni.com.pl)**FR**

Shionogi SAS

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

[contactfrance@shionogi.eu](mailto:contactfrance@shionogi.eu)**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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